

DROGAS VASOACTIVAS EN EL PACIENTE CRITICO

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Jean L. Vincent, del Libro Medicina Intensiva del Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

INTRODUCCION

Muchos pacientes internados en terapia intensiva requerirán de la administración de drogas vasoactivas durante su permanencia en la unidad. En sentido amplio, estos agentes pueden ser clasificados en agentes vasopresores, que aumentan la presión arterial; e inotrópicos, que mejoran la función miocárdica. Algunos pacientes requerirán ambos tipos de drogas en forma simultanea o en diferentes tiempos durante su internación. Las drogas vasoactivas más frecuentemente utilizadas son los agentes adrenérgicos, que ejercen sus acciones por activación de los receptores α adrenérgicos, β adrenérgicos y dopaminérgicos, siendo sus efectos tanto beneficiosos como detrimentales, dependiendo del receptor específico sobre el cual actúan (Tabla 1). La clasificación en receptores α , β y dopaminérgicos, sin embargo, es sólo un predictor grosero de los probables efectos, ya que la acción de cualquier catecolamina varía en los distintos individuos. En adición, la estimulación simpática crónica y la presencia de mediadores inflamatorios, tal como ocurre en la sepsis, pueden reducir la respuesta de los receptores a la estimulación.

Tabla 1.- Efectos relativos de las drogas vasoactivas sobre los receptores adrenérgicos.

Droga (dosis típica)	β -1	β -2	α
Isoproterenol (0,01-0,1 μ g/kg/min)	+++	+++	0
Norepinefrina (0,05-1 μ g/kg/min)	++	0	+++
Epinefrina (0,05-2 μ g/kg/min)	+++	++	+++
Fenilefrina (0,5-5 μ g/kg/min)	0	0	+++
Dopamina (1-5 μ g/kg/min)	+	+	+
Dopamina (5-20 μ g/kg/min)	++	+	++
Dobutamina (2,5-20 μ g/kg/min)	+++	+	+

0: sin efecto; +: efecto minimo; ++, efecto moderado; +++, efecto sustancial

Uno de los primeros objetivos en el tratamiento de los pacientes críticos es restaurar y mantener una oxigenación tisular adecuada, ya que la hipoxia tisular juega un rol importante en el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple, causa frecuente de muerte en la población de pacientes críticos. En los últimos años, se han investigado múltiples agentes farmacológicos con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes con deterioro hemodinámico que se asocia con alteraciones de la perfusión tisular.

AGENTES VASOPRESORES

El manejo hemodinámico del shock está destinado a mantener el aporte de oxígeno por encima de un umbral crítico y a aumentar la presión arterial media a niveles que permitan una apropiada distribución del volumen minuto cardíaco para lograr una adecuada perfusión orgánica. La terapéutica con drogas vasoactivas en el tratamiento de los estados de shock tiene por objetivo aumentar la disponibilidad de oxígeno o aumentar la presión de perfusión orgánica, o ambas.

Los agentes vasopresores aumentan la presión arterial media, lo que aumenta la presión de perfusión orgánica y preserva la distribución del volumen minuto cardíaco a los distintos órganos. El mantenimiento de una presión sistémica adecuada es esencial para una suficiente perfusión tisular. Cuando la presión arterial media disminuye por debajo del rango de autorregulación de un órgano, el flujo sanguíneo decrece, resultando en isquemia tisular y fallo orgánico. Los agentes vasopresores también mejoran el volumen minuto cardíaco y la disponibilidad de oxígeno disminuyendo la *compliance* del compartimento venoso y aumentando de este modo el retorno venoso.

DOPAMINA

La dopamina es la droga que generalmente se utiliza inicialmente para restaurar la presión de perfusión tisular de los pacientes en shock, debido a su perfil farmacológico favorable. Es una amina natural, precursora de la norepinefrina, y sus efectos son dosis dependientes de acuerdo con el siguiente esquema:

La dopamina, a bajas dosis ($<2 \mu\text{g/kg/min}$ IV) actúa sólo sobre los receptores dopaminérgicos periféricos y disminuye la resistencia periférica en forma directa e indirecta. La vasodilatación afecta predominantemente los lechos renal, esplácnico, coronario y cerebral. A esta dosis su acción puede producir una mejoría del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular, de la diuresis y en la excreción de sodio, con un aumento de la respuesta a los agentes diuréticos en pacientes con hipoperfusión renal. A dosis elevadas ($>2 \mu\text{g/kg/min}$) la dopamina estimula los receptores β adrenérgicos en forma directa e indirecta, con un consecuente aumento de la contractilidad miocárdica y del volumen minuto cardíaco. A dosis mayores de $5 \mu\text{g/kg/min}$ la dopamina actúa sobre los receptores α adrenérgicos con un aumento de la resistencia vascular periférica que puede ser potencialmente útil en pacientes hipotensos, pero deletéreo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, ya que puede aumentar la poscarga, la presión arterial pulmonar y la resistencia pulmonar.

La combinación de los efectos sobre los receptores α y β produce un aumento de la presión arterial manteniendo el inotropismo cardíaco, y por lo tanto el volumen minuto cardíaco. Generalmente la dopamina es bien tolerada, observándose arritmias menos frecuentemente que con otras drogas vasopresoras.

A dosis baja, la dopamina teóricamente aumenta el flujo sanguíneo renal, habiendo sido utilizada por años con este supuesto efecto renal. En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Bellomo y col. se randomizaron 328 pacientes que cumplían los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción renal aguda para recibir infusión de dopamina a 2 $\mu\text{g/kg/min}$. o placebo. Los autores concluyen que la “administración de dosis bajas de dopamina en infusión intravenosa continua en pacientes críticamente enfermos con riesgo de insuficiencia renal no confiere protección clínica significativa para la disfunción renal”. A resultados similares se arribó en un metaanálisis realizado por Kellum y col.

Si bien las dosis bajas de dopamina pueden aumentar el flujo sanguíneo esplácnico, la droga aumenta el flujo hacia la *muscularis* y la serosa, mientras que disminuye el flujo de la mucosa, de modo que no es recomendable la administración de dosis bajas de dopamina para protección intestinal.

Recientemente, un estudio observacional del Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study sugirió que la administración de dopamina podía asociarse con un aumento de la mortalidad en pacientes en shock. Los autores (Sakr y col.) sostienen que se necesita un estudio prospectivo que compare la dopamina con otras catecolaminas en el manejo del shock, para establecer la conclusión definitiva del resultado precedente.

NOREPINEFRINA

La norepinefrina es una amina endógena secretada por la médula suprarrenal y las terminaciones de las fibras nerviosas posganglionares. Es un potente agonista α con alguna actividad β_1 , pero mínima actividad β_2 , haciendo ello que la droga sea uno de los vasopresores más potentes. Produce marcada vasoconstricción periférica con un aumento de la presión arterial, pero en general a expensas del volumen minuto cardíaco. El aumento de la poscarga produce un aumento del trabajo miocárdico, y la norepinefrina puede precipitar insuficiencia cardíaca aguda, isquemia de miocardio y edema pulmonar. La norepinefrina está recomendada en los pacientes severamente hipotensos, especialmente cuando la dopamina no es suficientemente eficaz. El rango de dosis varía entre 0,05 2 $\mu\text{g/kg/min}$.

El aumento de la presión arterial media con vasopresores mejora la presión de perfusión tisular pero se asocia con el riesgo inherente a la vasoconstricción regional. En un estudio randomizado reciente (Bourgoin y col.), el aumento de la presión arterial media de 65 a 85 mm Hg a través de dosis crecientes de norepinefrina se acompañó de un aumento significativo en el índice cardíaco y en el trabajo de eyección ventricular izquierdo y derecho; sin embargo, el consumo de oxígeno y los niveles de lactato no fueron afectados. Las variables renales tampoco fueron mejoradas aumentando la presión arterial media por encima de 65. Este estudio demuestra que no existe beneficio en aumentar la presión arterial media por encima de 65 mm Hg en los pacientes con shock séptico.

Varios estudios han comparado la norepinefrina con la dopamina en el tratamiento de los pacientes críticos, en particular los sépticos. Martín y col. informaron que la norepinefrina es más efectiva y confiable que la dopamina para revertir las anomalías hemodinámicas del shock séptico sin los efectos adversos sobre el flujo sanguíneo periférico. En un estudio piloto, Marik y Mohedin comprobaron que el pH de la mucosa gástrica en los pacientes sépticos tratados con norepinefrina aumentaba, mientras que en los tratados con dopamina disminuía, sugiriendo un efecto más favorable de la norepinefrina sobre la perfusión esplácnica. Sin embargo, observaciones ulteriores no han mostrado un beneficio particular de la norepinefrina sobre la perfusión de la mucosa intestinal. Albanese y col., por su parte, estudiaron los efectos renales de la norepinefrina en pacientes con shock séptico, comprobando que la vasoconstricción inducida por la norepinefrina en estos casos se asocia con una mejoría de la función renal, evidenciada por una disminución de los niveles séricos de creatinina y por un aumento del *clearance* de creatinina luego de 24 horas. Nygren y col., por fin, evaluando la norepinefrina versus la fenilefrina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, comprobaron que la norepinefrina producía menor vasoconstricción esplácnica que la fenilefrina, cuando se utilizaban para lograr un aumento equiparable de la presión arterial.

Algunos autores proponen el empleo de la norepinefrina como droga de primera línea para el tratamiento del shock séptico, mientras que otros prefieren utilizarla asociada a la dopamina, en particular en pacientes que requieren dosis de esta última mayores de 20 $\mu\text{g/kg/min}$. Otra combinación posible es la de norepinefrina como agente vasopresor y dobutamina como droga inotrópica.

EPINEFRINA

La epinefrina es una catecolamina endógena secretada por la médula adrenal, que se comporta como un potente agonista α y β_1 , con moderada actividad β_2 . A dosis bajas predominan los efectos β , mientras que los efectos α se hacen más significativos a dosis elevadas. Es la droga de elección para el tratamiento del paro cardíaco con ausencia de actividad eléctrica, situación en la cual puede ser administrada a través del tubo endotraqueal si el acceso intravenoso es dificultoso. En la anafilaxia aguda, se recomienda su empleo en dosis de 0,1 a 0,5 mg por vía subcutánea. Puede reducir el flujo sanguíneo regional más que otros vasopresores. En tal sentido, varios estudios recientes han demostrado un descenso dramático en el flujo sanguíneo esplácnico y en el pH_i en pacientes tratados con epinefrina. El tratamiento con epinefrina también se asocia con un aumento de los niveles sanguíneos de lactato. El empleo de la adrenalina sólo estaría justificado en pacientes con paro cardíaco, con shock anafiláctico, o con shock distributivo que no estabilizan sus condiciones hemodinámicas con otros agentes vasopresores.

FENILEFRINA

La fenilefrina es otro vasopresor energético, que afecta en forma casi exclusiva a los receptores α , excepto en dosis muy altas en cuyo caso se puede comprobar cierta actividad sobre

los receptores β . En un estudio reciente en pacientes con shock séptico en los cuales se reemplazó la norepinefrina por la fenilefrina, se constató una mayor reducción del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno con la norepinefrina. La fenilefrina tiene poco lugar en el tratamiento de los pacientes críticos, excepto en forma breve en la hipotensión refractaria severa. Indicaciones primarias de la fenilefrina son el shock espinal y la pérdida del tono vasomotor inducido por la anestesia.

VASOPRESINA

La vasopresina es una hormona endógena con efectos osmoreguladores, vasopresores, hemostáticos, endocrinos, termoregulatorios y sobre el sistema nervioso central. La hormona es producida en el núcleo magnocelular del hipotálamo y almacenada en vesículas neurosecretorias en la neurohipófisis. Se segrega bajo estímulos osmóticos, hemodinámicos y endocrinos. Aunque sólo el 10 al 20% de la hormona total de la neurohipófisis puede ser liberada, el tiempo entre la síntesis hasta la secreción a la circulación es de aproximadamente 1,5 horas. Una vez liberada, la vida media de la vasopresina es de 5 a 15 minutos. Se produce un *clearance* dosis dependiente a través de vasopresinasas en el hígado y el riñón.

Las señales hemodinámicas más importantes para la secreción son la reducción de la presión de lleno auricular y la disminución de la presión arterial. Cualquier reducción en el volumen sanguíneo o en el retorno venoso estimula la secreción de vasopresina a través de la activación de receptores de estiramiento localizados en la aurícula izquierda y en las arterias pulmonares (reflejo de Gauer-Henry). Baroreceptores activados localizados en el arco aórtico y en el seno carotídeo aumentan aún más la secreción de vasopresina a través de los nervios vago y glossofaríngeo, respectivamente. La estimulación de los baroreceptores es el mecanismo primario de liberación de vasopresina en pacientes hipotensos y con paro cardíaco. En la hipotensión aguda, existe una relación exponencial entre los niveles plasmáticos de vasopresina y la disminución de la presión arterial.

La secreción de vasopresina también puede ser estimulada en forma directa por la hipoxia, endotoxemia, bajos niveles de norepinefrina y angiotensina, y la hipoglucemia. La administración experimental de endotoxina se asocia con un rápido incremento en los niveles plasmáticos de vasopresina dentro de los 15 minutos. Las citoquinas proinflamatorias pueden aumentar la producción de vasopresina.

Los efectos periféricos de la vasopresina son mediados por distintos receptores, denominados V_{1a} , V_{1b} , y V_2 . Los receptores V_{1a} están localizados en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos arteriales e inducen vasoconstricción por un aumento del calcio iónico citoplasmático. Como vasoconstrictor, la vasopresina es varias veces más potente que la norepinefrina y que la angiotensina II. En contraste con la vasoconstricción mediada por catecolaminas, los efectos de la vasopresina no se ven alterados durante la hipoxia y la acidosis severa.

Aunque la mayoría de los lechos vasculares exhiben vasoconstricción en respuesta a la vasopresina, estos efectos difieren sustancialmente entre los distintos lechos vasculares. Los efectos vasopresores son mayores en la vasculatura muscular, adiposa, cutánea y probablemente esplácica. Se ha descrito vasodilatación luego de la administración de vasopresina, no sólo en los lechos pulmonar, coronario y vertebrobasilar, sino también en el mesentérico. La vasodilatación mediada por vasopresina parece ser una respuesta dosis dependiente, a través de un mecanismo mediado por óxido nítrico.

En el riñón se encuentran receptores V_2 localizados en los tubulos distales y en los ductos colectores. Ante la estimulación, facilitan la integración de las aquaporinas en las células lumbinales del tubo colector, produciendo un aumento de la reabsorción de agua libre a través de un mecanismo dependiente de adenil ciclasa. A pesar de este efecto antidiurético, se ha informado un aumento paradójico del volumen minuto urinario durante la infusión continua de vasopresina en el shock con vasodilatación.

En la cascada de coagulación, la estimulación de los receptores V_2 resulta en la generación de prostaciclina, y también se constata un aumento de la actividad del factor activador tisular del plasminógeno, de la actividad de antígeno relacionado con el factor VIII, del factor coagulante VIII y del factor von Willebrand. La vasopresina y su análogo desmopresina inducen actividad coagulatoria en pacientes sanos, con hemofilia, enfermedad renal y hepática y luego de la cirugía cardíaca.

Los receptores V_{1b} están localizados en la hipófisis anterior; su estimulación induce la liberación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y prolactina.

La vasopresina ha sido utilizada durante la resucitación cardiopulmonar. En un modelo animal que simula la fibrilación ventricular, se compararon tres dosis de vasopresina (0,2, 0,4 y 0,8 U/Kg) con dosis máximas efectivas de epinefrina de 200 μ g/Kg, demostrando que la vasopresina en dosis de 0,8 U/Kg es más efectiva en cuanto al aumento del flujo sanguíneo a órganos vitales. En pacientes con paro cardíaco refractario, la vasopresina indujo un aumento en la presión arterial, y en ciertos casos, retorno de la circulación espontánea, cuando la terapéutica estándar con compresión torácica, desfibrilación y epinefrina había fracasado. Entre 1999 y 2002 se llevó a cabo un ensayo multicéntrico en Europa que randomizó 1.219 pacientes con paro cardíaco extrahospitalario (Wenzel y col.) Se compararon las características a la admisión hospitalaria y la incidencia de altas en pacientes tratados por fibrilación ventricular, actividad eléctrica sin pulso y paro diastólico, tratados primariamente con vasopresina o epinefrina. Si bien los pacientes con fibrilación ventricular o actividad eléctrica sin pulso presentaron una mayor sobrevida para la admisión hospitalaria (29,9% vs 20,3%) y de descarga del hospital (4,7% vs 1,5%) cuando fueron tratados con vasopresina, no hubo diferencia en la performance cerebral entre ambos grupos para todo el estudio. Estos resultados no confirman algunos datos anteriores que sugerían que la vasopresina es más efectiva que la epinefrina como droga vasopresora de primera línea en el tratamiento de la fibrilación ventricular y de la actividad eléctrica sin pulso.

El shock con vasodilatación es la vía final común de cualquier estado de shock, y por lo tanto la causa más frecuente de hipotensión en los pacientes críticos. La vasopresina restaura el tono

vascular en los estados de shock con vasoplejia, resistente a las catecolaminas, por al menos cuatro mecanismos conocidos: a través de la activación de los receptores V_1 , modulación de los canales de K_{ATP} , modulación del óxido nítrico, y potenciación de los agentes adrenérgicos y otras drogas vasoconstrictoras.

Los pacientes con shock vasodilatado refractario a los agentes adrenérgicos deben recibir una infusión continua de vasopresina precozmente (2 a 6 UI/hora) a los efectos de estabilizar la función cardiocirculatoria. Las Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2004 recomiendan que “la vasopresina sea considerada en pacientes con shock refractario a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y altas dosis de vasopresores convencionales. Dependiendo de los resultados de ensayos en marcha, no se recomienda como droga de reemplazo de la norepinefrina o de la dopamina como agente de primera línea. Si se utiliza en adultos, debe ser administrada a una infusión de 0,01 a 0,04 U/min. Puede disminuir el volumen de eyección”. Luckner y col., en un trabajo reciente que incluyó 316 pacientes, comprobó efectos beneficiosos con el empleo de vasopresina, en particular en pacientes que requieren dosis de norepinefrina mayores de 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$. Se encuentra en desarrollo el Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST), que es un ensayo clínico randomizado que compara la terapéutica vasopresora convencional con la vasopresina en el shock séptico, con la mortalidad a 28 días como el *end-point* final. Sus resultados estarán disponibles a fines del 2006.

Se han informado resultados similares sobre la respuesta hemodinámica cuando se utiliza una infusión de vasopresina (0,01-0,1 U/min) en pacientes con shock con vasodilatación luego de la cirugía cardíaca, el trasplante cardíaco y la colocación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Otras indicaciones en las cuales se ha utilizado la vasopresina son el shock anafiláctico, la hipotensión durante la anestesia espinal o epidural, la hipotensión perioperatoria en pacientes tratados crónicamente con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, en la vasodilatación luego de la extirpación de un feocromocitoma, en el shock causado por una crisis carcinoide, y en el reemplazo hormonal en pacientes con muerte cerebral y donantes de órganos.

Los efectos colaterales descritos para la vasopresina son el resultado de su acción vasoconstrictora. Los territorios más afectados son la circulación gastrointestinal, produciendo isquemia intestinal, y la circulación cutánea. En pacientes que reciben en forma simultánea algún método de depuración extracorpórea se han evidenciado aumentos de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas.

TERLIPRESINA

Luego de la administración en bolo de 1 a 2 mg de terlipresina, un análogo sintético de acción prolongada de la vasopresina, se han informado efectos hemodinámicos similares a los observados durante la infusión de vasopresina en el shock séptico. La vida media de la terlipresina es de seis horas, y la duración de acción de dos a diez horas, en comparación con la corta vida media de la vasopresina (seis minutos) y su duración de acción (30 a 60 minutos). Aunque la terlipresina tiene una mayor afinidad por los receptores vasculares que la vasopresina, la vasopresina es 80 veces más potente en la mediación de vasoconstricción. Los estudios

experimentales indican varios efectos adversos asociados con la terlipresina, tales como aumento de la presión arterial pulmonar, o disminución de la oxigenación gastrointestinal y sistémica, que pueden ser resultado de la alta afinidad por los receptores V_1 de la terlipresina.

AGENTES INOTROPICOS

DOBUTAMINA

La dobutamina es una catecolamina sintética, constituida por una mezcla de dos isómeros, uno que actúa sobre los receptores β y otro que tiene acción sobre los receptores α . En teoría la droga no tendría efectos vasoactivos, aunque en la práctica produce cierta vasodilatación. Aumenta la actividad miocárdica, lo que tiene poco efecto sobre la presión arterial. La dobutamina no aumenta la frecuencia cardíaca, pero aun si lo hace puede aumentar el riesgo sanguíneo a niveles que contrarrestan el aumento del consumo de oxígeno generado por la taquicardia, de modo que es infrecuente observar isquemia de miocardio siempre que no se excedan las dosis de 20 $\mu\text{g/kg/min}$. La dobutamina es utilizada en general en adición a agentes vasopresores, y en esta situación se comprueba un aumento del índice cardíaco, de la disponibilidad de oxígeno y de la captación del mismo. Puede aumentar brevemente la presión arterial en pacientes con volumen minuto cardíaco bajo, pero un descenso en la presión arterial puede ser evidencia de una hipovolemia residual. En general, la dobutamina aumenta el pHi y el flujo sanguíneo esplácnico.

La dobutamina es el agente β adrenérgico que continúa siendo la droga inotrópica *gold standard* para el tratamiento del shock séptico. En una conferencia de consenso que evaluó la evidencia para la terapéutica inmediata, se propuso la siguiente recomendación de grado B (Rhodes y col.): “durante las primeras seis horas de resucitación de la sepsis severa o el shock séptico, si no se logra una saturación venosa central de oxígeno (ScvO_2) del 70% con una presión venosa central de 8-12 mm Hg, se debe administrar glóbulos concentrados para obtener un hematocrito de $\geq 30\%$ o administrar una infusión de dobutamina, hasta un máximo de 20 $\mu\text{g/kg/min}$, para lograr este objetivo“. El estudio de Rivers utilizó dobutamina como agente inotrópico, y conjuntamente con los otros aspectos del protocolo, demostró una significativa diferencia en la mortalidad.

La infusión prolongada de dobutamina se asocia con tolerancia y pérdida parcial de sus efectos hemodinámicos. La infusión de dobutamina se acompaña de un aumento de la incidencia de arritmias auriculares y ventriculares.

ISOPROTERENOL

El isoproterenol tiene efectos β_1 y β_2 , combinando efectos inotrópicos y cronotrópicos con vasodilatación y broncodilatación. Los efectos combinados sobre la frecuencia cardíaca y la

contractilidad miocárdica pueden ser desfavorables en el paciente crítico, produciendo isquemia de miocardio, en particular en aquellos con enfermedad cardíaca de base. La droga disminuye la presión arterial y redistribuye el flujo sanguíneo hacia la piel y el músculo a expensas del cerebro y del corazón. Tiene escasa indicación en el manejo agudo del paciente críticamente enfermo, excepto para el tratamiento temporario de pacientes con bradicardia con repercusión hemodinámica. Su empleo está indicado como agente cronotrópico en el periodo postoperatorio del trasplante cardíaco.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

La milrinona y la enoximona son inhibidores de la fosfodiesterasa para uso clínico. En la insuficiencia cardíaca aguda, estos agentes tienen efectos significativos inotrópicos, lusitrópicos, y vasodilatadores periféricos con un aumento del volumen minuto cardíaco y el volumen de eyección, y una disminución concomitante de la presión arterial pulmonar, presión capilar pulmonar y resistencia vascular sistémica y pulmonar. Su perfil hemodinámico es intermedio entre un vasodilatador puro, como el nitroprusiato, y una droga inotrópica, como la dobutamina.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa están indicados cuando existe evidencia de hipoperfusión periférica con o sin congestión refractaria a los diuréticos y vasodilatadores a dosis óptimas, y la presión arterial sistémica está preservada. Estos agentes son preferibles a la dobutamina en pacientes con empleo concomitante de β bloqueantes, o que no responden a la dobutamina. En la práctica, la milrinona se administra en bolo de 25-75 $\mu\text{g/kg}$ en 10-20 minutos, seguido por una infusión continua de 0,375-0,75 $\mu\text{g/kg/min}$. La enoximona se administra en un bolo de 0,25-0,75 mg/kg en 10-20 minutos seguido por una infusión continua de 1,25-7,5 $\mu\text{g/kg/min}$. La hipotensión causada por una excesiva venodilatación es un efecto adverso observado en pacientes con bajas presiones de lleno.

Tanto las drogas β adrenérgicas como los inhibidores de la fosfodiesterasa tienen efectos desfavorables en el tratamiento a largo tiempo de la insuficiencia cardíaca debido a que contribuyen al desarrollo de taquiarritmias ventriculares malignas y aumentan la incidencia de muerte súbita.

LEVOSIMENDAN

El levosimendan tiene dos mecanismos principales de acción: sensibilización al Ca^{++} de las proteínas contráctiles y apertura de los canales de K^+ del músculo liso. La unión del calcio al módulo N-terminal de la troponina C durante la sístole, expone un bolsillo de unión hidrofóbico para el levosimendan. La unión del levosimendan a la troponina C ayuda a estabilizar la unión del calcio a la troponina, prolongando dicha unión por un corto periodo de tiempo. Este mecanismo permite la mejoría de la contractilidad miocárdica sin deteriorar la relajación diastólica ventricular izquierda, sin promover arritmogénesis y sin aumentar la demanda de oxígeno por el miocardio. Por otra parte, la apertura de los canales de ATP dependientes de K^+ se asocia con un efecto dilatador sobre los vasos pulmonares y sistémicos (efecto inodilatador). El levosimendan tiene un metabolito

acetilado activo y potente, el OR-1896, con una vida media larga y que puede ser responsable de la mayoría de los efectos prolongados de la droga.

El levosimendan está indicado en pacientes con insuficiencia cardiaca con bajo volumen minuto cardiaco secundaria a una disfunción sistólica sin hipotensión severa. El levosimendan se administra en infusión intravenosa continua a una dosis de 0,05-0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ precedida por una dosis de carga de 12-24 $\mu\text{g/kg}$ administrada en 10 minutos. Sus efectos hemodinámicos son dosis dependiente, debiendo titularse la infusión hasta un valor máximo de 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$. La infusión de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada causada por una disfunción sistólica ventricular izquierda se asocia con un aumento dosis dependiente del volumen minuto cardiaco, una disminución de la presión capilar pulmonar, y un ligero aumento de la frecuencia cardiaca y descenso de la presión arterial. A diferencia de la dobutamina, la respuesta hemodinámica del levosimendan es mantenida, o incluso mejorada, si el paciente se encuentra en tratamiento con β bloqueantes. El levosimendan está contraindicado en pacientes con obstrucción mecánica significativa que afecta el llenado o el vaciado ventricular, hipotensión severa y taquicardia, insuficiencia renal o hepática severa, o una historia de *torsade de pointes*. Se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro renal o hepático moderado, anemia, o síndrome de QT prolongado. La infusión de dosis elevadas de levosimendan se asocia con taquicardia e hipotensión, no siendo recomendable su empleo en pacientes con una presión arterial sistólica menor de 85 mmHg.

ESTRATEGIA FARMACOLOGICA

En toda situación de shock, antes de comenzar una terapéutica con drogas vasoactivas, es esencial corregir la hipovolemia. El uso de agentes vasoconstrictores en los pacientes hipovolémicos puede aumentar la presión arterial, pero a expensas de un compromiso mayor de la perfusión tisular. Los fluidos son siempre un paso inicial inevitable en la resucitación de los pacientes críticos en shock. Una vez restablecida la volemia, y en caso de no obtener una adecuada respuesta hemodinámica, se procederá a la administración de drogas vasoactivas.

Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, propusieron las siguientes recomendaciones para el empleo de agentes vasopresores e inotrópicos en pacientes con shock séptico:

Recomendación 1. Cuando un adecuado aporte de fluidos no restaura una adecuada presión arterial y perfusión orgánica, se debe iniciar terapéutica con agentes vasopresores. La terapéutica con vasopresores también puede ser requerida en forma transitoria para sostener la vida y mantener la perfusión en presencia de una hipotensión severa, aun antes de resolver la hipovolemia.

Recomendación 2. Tanto la norepinefrina como la dopamina, en lo posible a través de un catéter central, constituyen la primera elección de agentes vasopresores para corregir la hipotensión en el shock séptico.

Recomendación 3. Ni la epinefrina ni la fenilefrina deben ser utilizadas como vasopresores de primera línea como parte del tratamiento del shock séptico. La epinefrina disminuye el flujo sanguíneo esplácnico, aumenta la producción de CO₂ por la mucosa gástrica, y disminuye el pH_i, sugiriendo que la droga altera el aporte de oxígeno al lecho esplácnico. La fenilefrina reduce el flujo sanguíneo esplácnico y el aporte de oxígeno en los pacientes con shock séptico.

Recomendación 4. No es recomendable el empleo rutinario de bajas dosis de dopamina para mantener la función renal, pero dichas dosis bajas pueden aumentar el flujo sanguíneo renal en algunos pacientes cuando se adicionan a la norepinefrina.

Recomendación 5. La dobutamina es la primera elección en pacientes con bajo índice cardíaco (<2,5 L/min/m²) luego de la resucitación con fluidos y en presencia de una presión arterial adecuada. La dobutamina puede causar hipotensión y/o taquicardia en algunos pacientes, en particular en aquéllos con bajas presiones de lleno.

Recomendación 6. Se debe considerar el empleo de vasopresina en pacientes con shock refractario a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y altas dosis de vasopresores convencionales. No es recomendable su uso como reemplazo de la norepinefrina o de la dopamina como agente de primera línea. En adultos, la dosis recomendada es una infusión de 0,01-0,04 U/min. Puede disminuir el volumen de eyeción.

Pueden ser utilizadas otras combinaciones de drogas, pero teniendo en cuenta que se asocian con distintos efectos colaterales, en particular la disminución de la perfusión en lechos regionales. Con respecto a la eficacia particular de los distintos vasopresores en el shock, una reciente revisión de la Cochrane Library (Mullner M. y col.) concluye: “La evidencia corriente disponible no permite conclusiones para la práctica clínica. Los resultados obtenidos no permiten determinar si un vasopresor particular es superior a otro en el tratamiento del shock”.

BIBLIOGRAFIA

Albanese J., Leone M., Garnier F.: Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. Chest 126:534-2004

Bakker J., Gris P., Coffernils M.: Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 171:221-1996

Barquist E., Kirton O., Windsor J.: The impact of antioxidant and splanchnic-directed therapy on persistent uncorrected gastric mucosal pH in the critically ill trauma patient. J Trauma 41:355-1998

Beale R., Hollenberg S., Vincent J.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 32:(Supl):S455-2004

Bellomo R., Chapman M., Finfer S.: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial: Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Lancet 356:2139-2000

Bellomo R., Ronco C.: The renal effects of noradrenaline and dopamine. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit): Contrib Nephrol, Basel, Karger, vol 132:146-2001

Bishop M., Shoemaker W., Appel P.: Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. J Trauma 38:780-1995

Bonarjee V., Dickstein K.: Novel drugs and current therapeutic approaches in the treatment of heart failure. Drugs 51:347-1996

Bourgoin A., Leone M., Delmas A.: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med 33:780-2004

Boyd O., Grounds M., Bennett D.: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. JAMA 270:2699-1993

Bracco D.: Pharmacologic support of the failing circulation: Practice, education, evidence, and future directions. Crit Care Med 34:890-2006

Cleland J., Gowan J.: Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? Curr Opin Cardiol 17:257-2002

Cooper D., Russell J., Walley K.: Vasopressin and septic shock trial (VASST): Innovative features and performance. Am J Respir Crit Care Med 167:A838-2003

Creteur J., de Backer D., Vincent J.: Monitoring of gastric mucosal PCO₂ by gas tonometry: in vitro and in vivo validation studies. Anesthesiology 87:504-1997

Dellinger R.: Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 31:946-2003

Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32:858-2004

Duke G., Bersten A.: Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. Anaesth Intensive Care 20:277-1992

Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P.: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. N Engl J Med 333:1025-1995

Hayes M., Yau E., Timmins A.: Response of critically ill patient to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Chest 103:886-1993

Hayes M., Timmins A., Yau E.: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 330:1717-1994

Holmes C., Landry D., Granton J.: Vasopressin and the cardiovascular system: clinical physiology. Critical Care 8:15-2004

- Holmes C., Walley K.: Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 10:442-2004
- Holmes C.: Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 11:413-2005
- Jochberger S., Wenzel V., Dunser M.: Arginine vasopressin as a rescue vasopressor agent in the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:396-2005
- Kellum J., Decker J.: The use of dopamine in acute renal failure: a metaanalysis. *Crit Care Med* 29:1526-2001
- Kellum J., Pinsky M.: Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 8:236-2002
- Krismer A., Dunser M., Lindner K.: Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states. *Am J Cardiovasc Drugs* 6:51-2006
- Levy B., Bollaert P., Charpentier C.: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock. *Intensive Care Med* 23:282-1997
- Luckner G., Dunser M., Jochberger S.: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33:2659-2005
- Martin C., Papazian L., Perrin G.: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103:1826-1993
- Martin C., Viviani X., Leone M.: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28:2758-2000
- Maynard N., Bihari D., Dalton C.: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 108:1648-1995
- Meier-Hellmann A., Reinhart K., Bredle D.: Epinephrine impact splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 25:399-1997
- Mullner M., Urbanek B., Havel C.: Vasopressors for shock (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006
- Nielsen-Kudsk J., Aldershvile J.: Will calcium sensitizers play a role in the treatment of heart failure? *J Cardiovasc Pharm* 26 (Suppl 1):S77-1995
- Nygren A., Thoren A., Ricksten S.: Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: norepinephrine vs. phenylephrine. *Crit Care Med* 34:722-2006
- Packer M., Carver J., Rodehoffer R.: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 325:1468-1991
- Pargger H., Hampl K., Christen P.: Gastric intramucosal pH guided therapy in patients after elective repair of infrarenal abdominal aneurysms: is it beneficial? *Intensive Care Med* 24:769-1998

Perdue P., Balser J., Breslow M.: "Renal dose" dopamine in surgical patients: dogma or science? Ann Surg 227:470-1998

Preiser J., Lejeune P., Roman A.: Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. Crit Care Med 23:259-1995

Reinelt H., Radermacher P., Kiefer P.: Impact of exogenous β adrenoreceptor stimulation on hepato-splanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. Crit Care Med 27:325-1999

Rhodes A., Bennett E.: Early goal-directed therapy: an evidence-based review. Crit Care Med 32:(Suppl):S448-2004

Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-2001

Russell J., Cooper D., Walley K.: Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST): Baseline characteristics and organ dysfunction in vasopressor dependent patients with septic shock. Am J Respir Crit Care Med 167:A548-2003

Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med 34:589-2006

Shoemaker W., Appel L., Kram H.: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 94:1176-1988

Silva E., de Backer D., Creteur J.: Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. Crit Care Med 26:1749-1998

Vincent J., Roman A., Kahn R.: Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. Crit Care Med 18:689-1990

Vincent J., Leon M., Berre J.: Addition of enoximone to adrenergic agents in the management of severe heart failure. Crit Care Med 20:1102-1992

Tighe D., Moss R., Bennett D.: Cell surface adrenergic receptor stimulation modifies the endothelial response to SIRS. New Horizons 4:426-1996

Toller W., Stranz C.: Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. Anesthesiology 104:556-2006

Treschan T., Peters J.: The vasopressin system: physiology and clinical strategies. Anesthesiology 105:599-2006

Woolsey C., Coopersmith C.: Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? Curr Opin Crit Care 12:155-2006

Yu M., Levy M., Smith P.: Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. Crit Care Med 21:830-1993



LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Zimmermann N., Boknik P., Gams E.: Calcium sensitization as new principle of inotropic therapy in end stage heart failure? Eur J Cardiothorac Surg 14:70-1998



ROEMMERS