

## ¿Qué hay de nuevo en cuidados críticos cardiológicos?

## Actualización en el manejo de fármacos vasoactivos en insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico y mixto

Jordi Bañeras Rius\*

Unitat Coronària, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

**Palabras clave:**

Inotrópico  
 Vasopresor  
 Fármaco vasoactivo  
 Insuficiencia cardiaca  
 Shock cardiogénico

**RESUMEN**

Los fármacos vasoactivos poseen propiedades inotrópicas y vasomotoras. La variabilidad de su respuesta se explica por múltiples factores relacionados con la dosis empleada, la densidad, la afinidad y la selectividad de sus receptores, así como por las complejas vías de señalización. Su indicación no solo debería recaer en un umbral de presión arterial recomendado, sino también en parámetros objetivos de microcirculación. Hasta el momento no se ha demostrado que ningún fármaco vasoactivo aumente la supervivencia, y la crítica más importante es por los graves efectos adversos. Las líneas de investigación se han centrado en la búsqueda de fármacos más selectivos intentando evitar estos efectos adversos y no solo buscando la mejoría sintomática y hemodinámica a corto plazo.

**Update on the Use of Vasoactive Drugs for Acute Heart Failure and Cardiogenic and Undifferentiated Shock****ABSTRACT**

Vasoactive drugs can have inotropic or vasomotor properties or both. Variability in responses to these drugs can be explained by factors related to the dose used, the drugs' affinity for specific receptors, the density and selectivity of these receptors, and the operation of complex signaling pathways. Indications for their use should not be based solely on recommended blood pressure thresholds but should also take into account objective microcirculatory parameters. To date, no vasoactive drug has been shown to increase survival, and the main criticism of their use is that they produce serious adverse effects. Research has focused on finding more selective compounds that will avoid these adverse effects and has not only sought to achieve short-term improvements in symptoms and hemodynamics.

**Keywords:**

Inotropic  
 Vasopressor  
 Vasoactive drug  
 Heart failure  
 Cardiogenic shock

**INTRODUCCIÓN**

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 cardiaco (GC) y, en definitiva, la perfusión tisular y la oxigenación.

Un agente inotrope es aquel cuya acción es mejorar la contractilidad cardiaca, de manera estrictamente independiente de los otros determinantes del GC (frecuencia cardiaca, precarga y poscarga). En la práctica clínica, la mayoría de los inotropos también actúan sobre los demás determinantes del GC, ya sea directa o indirectamente. En este sentido, algunos inotropos tienen propiedades vasodilatadoras que indirectamente mejoran la contractilidad, y en otros casos presentan propiedades vasoconstrictoras que les restan efecto inotrópico neto.

Se entiende como agente vasopresor el que induce vasoconstricción aumentando el tono vascular y, consecuentemente, elevando la presión arterial media (PAM).

Los FVA están indicados principalmente como estabilizadores en situaciones con evidencia de signos o síntomas de disfunción orgánica por hipoperfusión hasta que se resuelva la causa o a la espera de terapia definitiva. También se considera su indicación como agentes paliativos.

Uno de los principales criterios para usar FVA es un determinado valor de presión arterial, aunque la mejoría de este parámetro hemodinámico no es sinónimo de una mejoría de la perfusión tisular valorada con parámetros de microcirculación<sup>1,2</sup>. A pesar de ello, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre insuficiencia cardiaca (IC)<sup>3</sup> utiliza una cifra de presión arterial sistólica < 85 mmHg para recomendar estos fármacos, mientras que la guía de infarto agudo de miocardio con elevación del ST de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>4</sup> considera como criterio de hipoperfusión la presión arterial sistólica < 90 mmHg. Sin embargo, la guía de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>5</sup> utiliza la PAM < 65 mmHg para el empleo de FVA, lo que refleja las dificultades para correlacionar la presión arterial y la perfusión tisular.

La variabilidad de respuesta de los FVA está determinada en gran parte por sus receptores y vías de señalización. Los receptores están

\*Autor para correspondencia: Unitat Coronària, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.  
 Correo electrónico: jbaneras@vhebron.net (J. Bañeras Rius).

## Abreviaturas

FVA: fármaco vasoactivo  
 GC: gasto cardiaco  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 PAM: presión arterial media  
 RS: retículo sarcoplásmico  
 SERCA2a: calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico

distribuidos por los distintos órganos y sistemas de manera específica (p. ej., los  $\beta_1$  predominan en el miocardio y los  $\beta_2$ , en el pulmón), y son su proporción y densidad lo que modula la respuesta fisiológica en cada tejido, así como la dosis empleada.

Por otra parte, los receptores presentan selectividad y afinidad variables tanto intrínsecamente (p. ej., la noradrenalina actúa en varios receptores, pero tiene más afinidad por los  $\beta_1$ ) como modulada por determinadas condiciones fisiopatológicas como la hipoxia, la acidosis (p. ej., el efecto de la noradrenalina se silencia en medio de acidosis) o el fenómeno de desensibilización y regulación a la baja (p. ej., los receptores  $\beta_1$  en la IC). Además, una respuesta específica puede modificarse por cambios reflejos autonómicos. Todo ello determina que la acción final resulte de la suma de múltiples variables (p. ej., la noradrenalina induce taquicardia por efecto  $\beta_1$ , pero este efecto se contrarresta por la respuesta alfa) (tabla).

La mayor limitación del uso de estos fármacos son sus efectos adversos. Además de las propiedades inotrópicas, vasopresoras o lusitrópicas que posee un FVA, sus vías de señalización siguen siendo objeto de estudio, y se le conocen también propiedades metabólicas e inmunológicas. La respuesta arritmogénica es bien conocida, así como el incremento de consumo de oxígeno. El mayor inconveniente tiene relación con los estudios que señalan una relación o tendencia entre el uso de estos fármacos y la mortalidad<sup>6,7</sup>.

Hay pocos ensayos clínicos que comparen los FVA y poca evidencia de los beneficios de su uso, lo que determina una gran variabilidad de uso entre hospitales<sup>8,9</sup>. Su utilización se basa fundamentalmente en la opinión de expertos, estudios experimentales y de datos subrogados. Pero más incertidumbre existe con la combinación de estos fármacos. No hay ensayos clínicos que hayan demostrado la utilidad de usar tres o más fármacos<sup>10</sup>. Se ha descrito la utilización de 4 FVA, con una mortalidad del 100%<sup>11</sup>.

No es infrecuente que en el paciente con *shock* cardiogénico se produzca sepsis<sup>12</sup> o que asocie un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Ante el vacío en la literatura del tratamiento de este *shock* mixto, qué fármaco usar depende de las variables clínicas y hemodinámicas de cada situación.

No es objeto de esta revisión el uso de fármacos con propiedades fundamentalmente vasodilatadoras.

## Tabla

Receptor de unión de las distintas catecolaminas y sus efectos hemodinámicos

|               | Receptor   |           |           | Efecto hemodinámico |       |
|---------------|------------|-----------|-----------|---------------------|-------|
|               | $\alpha_1$ | $\beta_1$ | $\beta_2$ | GC                  | RVS   |
| Dopamina      | M          | F         | D         | ↑*                  | ↑*    |
| Dobutamina    | D          | F         | M         | ↑                   | ↓     |
| Noradrenalina | F          | M         | D         | ↑                   | ↑     |
| Adrenalina    | F          | F         | M         | ↑                   | ↑ o ↓ |
| Isoprotenerol |            | F         | F         | ↑                   | ↓     |
| Fenilefrina   | F          |           |           |                     | ↑     |

D: afinidad al receptor débil; F: afinidad al receptor fuerte; GC: gasto cardiaco; M: afinidad al receptor media; RVS: resistencia vascular sistémica.  
 \*Dependiente de la dosis.

## BASES FISIOLÓGICAS DE LA CONTRACTILIDAD Y LA VASOCONSTRICCIÓN

El acoplamiento excitación-contracción permite que el potencial de acción derive en una respuesta mecánica. Durante la fase de meseta del potencial de acción, la entrada de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) a través de unos canales de tipo L dependientes del voltaje permite la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (RS) a través del receptor de rianodina; este  $\text{Ca}^{2+}$  liberado se une en el citoplasma a la troponina C, lo que induce un cambio conformacional de los miofilamentos finos que desencadena el entrecruzamiento de actina y miosina, con la consiguiente contracción muscular.

Durante la relajación disminuye la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la calcio-ATPasa del RS (SERCA2a), que capta el  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el interior del RS, y por el intercambiador sodio/calcio ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) sarcolémico, que expulsa  $\text{Ca}^{2+}$  fuera de la célula. La actividad SERCA2a está regulada por la proteína fosfolambán, de manera que cuando la proteína fosfolambán se fosforila el fosfolambán, se pierde su capacidad de inhibir SERCA2a (p. ej., la estimulación de los receptores  $\beta$  activa la cascada de la proteína cinasa A), con lo que aumenta la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el RS y se acelera la relajación diastólica. La captación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el RS también tiene importancia para la función sistólica normal, que requiere una amplia disposición de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS para su liberación durante la sístole. Por lo tanto, el  $\text{Ca}^{2+}$  es fundamental durante la sístole y la diástole ventricular, y la SERCA2a se encarga tanto de la relajación por captación de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS como de la contractilidad, al controlar la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS. La SERCA2a está alterada en la IC y resulta en disfunción contráctil y arritmias.

El mecanismo de la vasoconstricción se produce fundamentalmente por la vía de los receptores de membrana acoplados a la proteína G, que al ser estimulados activan la fosfolipasa C, que causa un aumento de inositol trifosfato y finalmente del  $\text{Ca}^{2+}$  en el músculo liso.

Los fármacos vasoconstrictores, tanto los adrenérgicos como la vasopresina y derivados, actúan por la vía de la proteína G-fosfolipasa C.

## Vías de señalización

### 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 (figura). Un fármaco en estudio, la istaroxima, también posee propiedades inhibitorias en este nivel.
2. Activación de la vía de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)-proteína cinasa 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  $\text{Ca}^{2+}$  (figura). El efecto betaadrenérgico es inotrópico y cronotrópico positivo; en contrapartida, presenta aumento del metabolismo celular. Hay que destacar que estos receptores presentan un fenómeno de regulación a la baja, por lo que, cuando la estimulación simpaticomimética se prolonga en el tiempo, esta respuesta puede atenuarse y dar lugar a un fenómeno de desensibilización que consiste en una disminución tanto en la densidad del número de receptores como en la calidad de las señales. Los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la concentración de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa III, lo que impide su degradación (figura).
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 (figura). Los efectos alfaadrenérgicos incrementan el tono

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019356>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019356>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)