

¿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 inotropeo 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^{1,2}. A pesar de ello, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre insuficiencia cardiaca (IC)³ 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 Cardiología⁴ considera como criterio de hipoperfusión la presión arterial sistólica < 90 mmHg. Sin embargo, la guía de la *Surviving Sepsis Campaign*⁵ 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 β_1 predominan en el miocardio y los β_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 β_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 β_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 β_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^{6,7}.

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^{8,9}. 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 fármacos¹⁰. Se ha descrito la utilización de 4 FVA, con una mortalidad del 100%¹¹.

No es infrecuente que en el paciente con *shock* cardiogénico se produzca sepsis¹² 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	
	α_1	β_1	β_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 (Ca^{2+}) a través de unos canales de tipo L dependientes del voltaje permite la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (RS) a través del receptor de rianodina; este 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 Ca^{2+} a través de la calcio-ATPasa del RS (SERCA2a), que capta el Ca^{2+} hacia el interior del RS, y por el intercambiador sodio/calcio (Na^+/Ca^{2+}) sarcolémico, que expulsa 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 β activa la cascada de la proteincinasa A), con lo que aumenta la captación de Ca^{2+} por el RS y se acelera la relajación diastólica. La captación de Ca^{2+} por el RS también tiene importancia para la función sistólica normal, que requiere una amplia disposición de Ca^{2+} en el RS para su liberación durante la sístole. Por lo tanto, el Ca^{2+} es fundamental durante la sístole y la diástole ventricular, y la SERCA2a se encarga tanto de la relajación por captación de Ca^{2+} en el RS como de la contractilidad, al controlar la cantidad de 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 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 (Na^+-K^+) ATPasa. A este grupo pertenece la digoxina que, al inhibir la bomba Na^+-K^+ ATPasa del sarcolema, disminuye el gradiente transmembrana de Na^+ , con lo que disminuye la actividad del intercambiador Na^+/Ca^{2+} y aumenta las concentraciones intracelulares de 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)-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 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

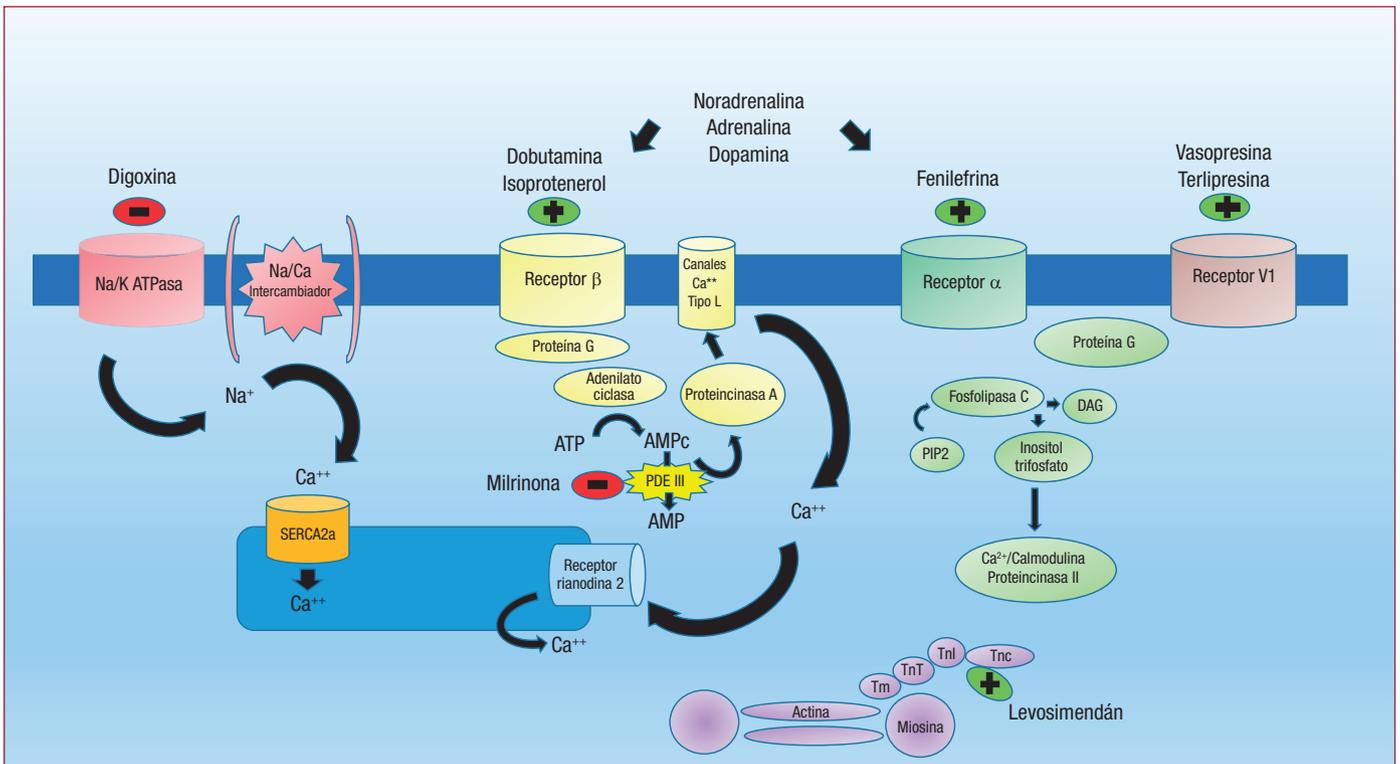


Figura. Vías de señalización de los distintos fármacos vasoactivos utilizados más frecuentemente. AMP: monofosfato de adenosina; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; ATP: trifosfato de adenosina; DAG: diacilglicerol; PDE: fosfodiesterasa; PIP2: fosfatidilinositol 4,5-difosfato; SERCA2a: calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico.

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 señalización¹³

1. Sensibilizadores del Ca²⁺. 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 Ca²⁺-troponina C. Mejora el inotropismo y el lusitropismo sin cambios en la concentración intracelular de Ca²⁺, con lo que se evitan los efectos adversos de la vía del AMPc (figura). 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 Na⁺-K⁺ ATPasa y activación de SERCA2a. A este grupo en estudio pertenece la istaroxima¹⁴, que inhibe la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa, con lo que se incrementa la concentración de Ca²⁺ en la sístole y aumenta la contractilidad cardiaca. Por otra parte, estimula la SERCA2a, que conduce a un incremento de la captación de Ca²⁺ en el RS durante la diástole, con lo que se mejora la relajación diastólica por efecto lusitropico¹⁵.
3. Activadores de la miosina cardiaca. 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 cardiaca sin aumentar la presión ventricular ni el Ca²⁺, por lo que no incrementa el consumo de energía^{16,17}.
4. Modulación de proteínas que manejan el Ca²⁺. 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 Ca²⁺ en el RS. El

avance en estos fármacos no solo ha sido experimental. En la vía de SERCA2a, los modelos animales experimentales en IC mostraron mejoría de la contractilidad y mejor supervivencia cuando la expresión de SERCA2a se incrementa¹⁸, lo que dio paso al ensayo clínico de fase II CUPID, que demostró que la SERCA2a es una potencial diana terapéutica en pacientes con IC¹⁹.

5. Modulación metabólica. En la IC están alteradas las vías metabólicas que generan energía. Impulsar la biogénesis mitocondrial²⁰ y reducir la producción de radicales libres es objeto de varias líneas de investigación.

FÁRMACOS VASOACTIVOS APROBADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Inotrópicos

Digoxina

Fármaco con más de 200 años de experiencia. 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 cardiaco y la fracción de eyección y una disminución de la presión capilar pulmonar²¹.

La posición actual respecto a la indicación de la digoxina está marcada básicamente por tres ensayos clínicos. El PROVED²² mostró los beneficios clínicos (no de mortalidad) de mantener la digoxina en pacientes con ritmo sinusal y disfunción ventricular. El RADIANCE²³ mostró un empeoramiento de los síntomas y de la función ventricular tras la retirada de la digoxina en pacientes con IC crónica estable y disfunción ventricular que además tomaban inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. El estudio DIG²⁴ demostró que la digoxina no reducía la mortalidad total, pero sí la tasa de hospitalizaciones total y por IC.

A diferencia de otros inotrópicos, la digoxina tiene la ventaja de que no aumenta la frecuencia cardiaca ni interacciona con el tono

vasomotor, además de disminuir la actividad neurohormonal. Por su mecanismo de acción de aumento del Ca^{2+} intracelular, no se evita su efecto arritmogénico. Su uso ha disminuido en los últimos años²⁵, por la falta de interés en promoverlo y por los resultados de los estudios sin efecto en la mejora de la supervivencia y con el agravante de un análisis *post-hoc* del estudio DIG²⁴, que mostró un incremento de la mortalidad por cualquier causa entre las mujeres que tomaban digoxina. No se han diseñado estudios que evalúen la digoxina en el contexto de IC en fase aguda. Por ello, la guía de IC de la Sociedad Europea de Cardiología³ no la considera para el tratamiento de la IC en fase aguda en ritmo sinusal.

Inodiladores

Varios fármacos inotrópicos, por sus vías de señalización, también poseen propiedades vasodilatadoras. Un estudio observacional que comparó el impacto en la mortalidad a corto plazo de pacientes en *shock* cardiogénico tratados con fármacos inopresores o inopresores con inodiladores mostró que el uso de inopresores con inodiladores se asociaba a una mejora en la mortalidad respecto a solo inopresores²⁶.

Dobutamina

Es una catecolamina sintética; tiene un efecto agonista directo en los receptores β_1 y β_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. Las dosis $> 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se asocian a isquemia miocárdica y arritmias. Puede presentar taquifilaxia a partir de 72 h. Se ha descrito fiebre y eosinofilia como efectos idiosincrásicos.

Hay controversia en su indicación para la IC avanzada. En el ensayo clínico FIRS²⁷, su administración se asoció con mayor mortalidad a los 6 meses.

En la guía de la *Surviving Sepsis Campaign*⁵ se recomienda probar con dobutamina solo en determinados casos, debido al riesgo de hipotensión. Se considera su uso ante un patrón hemodinámico de disfunción miocárdica y se considera fármaco de elección en situaciones de bajo GC con volumen y PAM óptimas.

El uso de la dobutamina para obtener un GC supratrapéutico está contraindicado. Un estudio aleatorizado con dobutamina comparada con control en pacientes graves, excluidos los que presentaban enfermedad cardíaca previa, mostró menor mortalidad hospitalaria en el grupo control (34%) que en el tratado con dobutamina (54%)²⁸.

Isoproterenol

Catecolamina estructuralmente similar a la adrenalina, pero con un grupo isopropil amina que le proporciona la afinidad para los receptores β , con efecto inotrópico y, sobre todo, cronotrópico positivo. Está indicado para determinadas bradiarritmias; por su efecto de vasodilatación, su actividad β_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. Se produce sinergia inotrópica cuando se combina con fármacos adrenérgicos, por sus distintos mecanismos de acción.

El ensayo clínico OPTIME-CHF²⁹ estudió su administración a pacientes con IC crónica reagudizada frente a placebo. No se hallaron diferencias en el número de días de hospitalización (6 y 7 días), en la

mortalidad intrahospitalaria (el 3,8 y el 2,3%) ni a los 60 días (el 10,3 y el 8,9%). El grupo de milrinona presentó más hipotensión (el 10,7 frente al 3,2%) y arritmias auriculares (el 4,6 frente al 1,5%), por lo que no se respalda su uso para las reagudizaciones de IC. En un análisis *post-hoc*³⁰, se estudiaron los efectos de la milrinona según la etiología de la IC. La mortalidad a los 60 días fue del 11,6% del grupo de pacientes isquémicos y el 7,5% del grupo de pacientes con IC no isquémica ($p = 0,03$).

Su uso resulta particularmente útil tanto frente a la falta de respuesta a la dobutamina como en el bajo GC asociado a presiones de llenado elevadas con resistencias vasculares sistémicas normales o elevadas e hipertensión pulmonar.

Levosimendán

A pesar de evitar los efectos adversos de la vía del AMPc y de multitud de estudios realizados, su uso es todavía controvertido. Tras los resultados del ensayo clínico LIDO³¹, en el que el grupo de levosimendán mostró menor mortalidad que el de dobutamina a los 6 meses (el 26 y el 38%) en pacientes con IC y bajo GC, dos ensayos clínicos evaluaron la eficacia en IC aguda, pero no encontraron beneficio en términos de supervivencia. En el ensayo REVIVE-II³², se comparó levosimendán con placebo y no se observaron diferencias en la mortalidad a los 90 días. Además, el levosimendán se asoció a más efectos secundarios a pesar de una mejoría clínica. El ensayo clínico SURVIVE³³ lo comparó con dobutamina y fracasó en su objetivo de reducir la mortalidad por cualquier causa en un 25% a 180 días; también produjo más vasodilatación e hipotensión que la dobutamina.

También se ha estudiado en el *shock* cardiogénico, con resultados contradictorios. Un ensayo clínico³⁴ con un reducido grupo de pacientes comparó levosimendán con enoximona, y demostró una mejora en la supervivencia en el grupo con levosimendán (69%) respecto al de enoximona (37%). Sin embargo, otro pequeño ensayo clínico³⁵ comparó la mortalidad al año con levosimendán frente a dobutamina en pacientes con *shock* cardiogénico tras infarto tratados con angioplastia primaria, y no halló diferencias en la supervivencia. Ante toda esta disparidad, un metanálisis³⁶ con 27 ensayos clínicos mostró que el levosimendán se asocia con reducción en la mortalidad respecto al grupo control (el 17,6 frente al 22,4%; $p = 0,001$), reducción de la tasa de infarto agudo de miocardio (el 0,6 frente al 3,9%; $p = 0,007$) e incremento de la hipotensión (el 11,1 frente al 9,7%; $p = 0,02$).

Otro metanálisis³⁷ en IC aguda grave no obtuvo diferencias en la mortalidad entre levosimendán y placebo, pero sí menor mortalidad que con dobutamina.

Debido a la persistencia de las controversias, la guía de IC³ de la Sociedad Europea de Cardiología solo lo considera si los bloqueadores beta están contribuyendo a una situación de hipoperfusión.

Vasoconstrictores con efecto inotrópico (inopresores)

Noradrenalina

Pertenece al grupo de catecolaminas endógenas, liberada por las neuronas simpáticas. Actúa en receptores α , y β_1 ; la acción α_1 es más intensa, por lo que su efecto se traduce en una potente vasoconstricción y un escaso efecto inotrópico y cronotrópico positivo. En ocasiones aparece una bradicardia refleja en respuesta al aumento de la PAM. Puede producir hiperglucemia, arritmias e isquemia miocárdica.

En el *shock* cardiogénico, la noradrenalina se considera el vasopresor de elección. El interés de los distintos investigadores ha sido compararla con la dopamina, su precursor, ya que aporta los teóricos beneficios β_1 . Los datos del subgrupo de pacientes con *shock* cardiogénico de un ensayo clínico que los aleatorizó a dopamina o noradrenalina en el *shock*³⁸ mostraron más mortalidad a los 28 días con dopamina y, en general, la noradrenalina tuvo menos efectos adversos, sobre todo arritmias.

En el *shock* séptico, la noradrenalina es también el vasopresor de elección⁵, dado que es un potente vasoconstrictor con escaso efecto arritmogénico. Un metanálisis³⁹ en pacientes con *shock* séptico que comparó noradrenalina y dopamina mostró que esta se asocia a más mortalidad e incidencia de arritmias.

Adrenalina

Catecolamina endógena. Potente acción β_1 y moderada β_2 y α_1 . A dosis bajas, predomina el efecto beta con incremento del GC y efectos variables en la PA (actúa en β_2 , por lo que, en general, puede disminuir las resistencias). A dosis altas, el efecto alfa es el que predomina. Puede producir hiperglucemia, arritmias y vasoconstricción esplácnica.

No se han objetivado diferencias entre la adrenalina y la noradrenalina para alcanzar la PAM deseada en un grupo heterogéneo de pacientes en unidad de cuidados intensivos ni en la mortalidad precoz⁴⁰. Ni siquiera se han hallado diferencias en eficacia y seguridad al comparar adrenalina, noradrenalina y dobutamina en el *shock* séptico⁴¹.

En un estudio aleatorizado⁴² sobre el *shock* cardiogénico, se observó que la estrategia de adrenalina frente a noradrenalina más dobutamina era igual de efectiva en los parámetros hemodinámicos. A pesar de ello, la adrenalina se asoció con acidosis láctica transitoria, inadecuada perfusión de la mucosa gástrica y más arritmias.

Se recomienda la adrenalina en el *shock* séptico cuando se necesite un segundo fármaco para mantener una adecuada PA o cuando no se pueda administrar noradrenalina, que es la primera alternativa⁵. Pese a que no hay diferencias de mortalidad con otros FVA, no es el fármaco de elección en el *shock* séptico porque, aunque es el agente adrenérgico con menos posibilidades de producir taquicardia, puede disminuir el volumen sistólico.

Para el paciente cardíaco agudo, no se recomienda como vasoconstrictor de primera elección por sus efectos adversos. En resumen, en la práctica clínica se utiliza en la anafilaxia y es un agente de segunda línea en el *shock* séptico.

Dopamina

Neurotransmisor endógeno, precursor inmediato de la noradrenalina. Las acciones de este fármaco se relacionan con la dosis empleada. En IC se recomienda como dosis inicial 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A dosis bajas ($< 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), activa los receptores dopaminérgicos D1, lo que produce vasodilatación selectiva en las arterias coronarias y renales, mesentéricas y cerebrales. Tras la controversia sobre los beneficios renales, el ensayo ROSE⁴³ mostró finalmente que la dopamina a dosis bajas no ofrecía protección renal. Por ese motivo, no se recomienda para tal uso en la guía de la *Surviving Sepsis Campaign*⁵.

A dosis medias (3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) activa los receptores β_1 y es cronotrópico e inotrópico positivo. Promueve la liberación e inhibe la recaptación de noradrenalina en terminales nerviosos simpáticos presinápticos. A dosis más altas (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), actúa como agonista alfaadrenérgico y aumenta la PAM. El efecto es más débil que el de la noradrenalina y puede causar arritmias.

No se recomienda la dopamina en el *shock* séptico y solo se considera en casos muy seleccionados como una alternativa a la noradrenalina⁵.

Por su potencial arritmogénico y su falta de superioridad frente a la noradrenalina, pasa a ser un fármaco de segunda elección. Hay que destacar también que puede causar hipoxemia.

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 cardíaco agudo. Su uso queda reservado a cuando la noradrenalina está contraindicada por arritmias o cuando otras terapias no han sido efectivas.

En el *shock* séptico⁵, 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.

En la práctica clínica se usa generalmente en bolo para el tratamiento de la hipotensión aguda grave. En cardiología se podría aplicar en casos concretos, como en la hipotensión grave en contexto de estenosis aórtica, para revertir la hipotensión inducida por la combinación de sildenafil con nitratos, para disminuir el gradiente del tracto de salida en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y para corregir la hipotensión vagal.

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. La estimulación de uno de ellos, el AVPR1, en la célula muscular lisa, terminará en un aumento de Ca^{2+} en citosol que induce vasoconstricción, con otros efectos colaterales de la vía de señalización, como agregación plaquetaria, liberación del factor de von Willebrand, factor de coagulación VIII y gluconeogénesis.

Hay controversia entre estudios en cuanto a su beneficio. Un ensayo clínico observó que la vasopresina en dosis bajas, comparada con la noradrenalina, no reducía la mortalidad en el *shock* séptico⁴⁴. Sin embargo, un metanálisis⁴⁵ ha demostrado los beneficios de combinar vasopresina en el *shock* con vasodilatación para disminuir los requerimientos de noradrenalina, ya que, comparada con la noradrenalina, es segura e incluso disminuye la mortalidad, sobre todo en el *shock* séptico.

Los estudios se han centrado en los *shocks* distributivos, dado que desarrollan una deficiencia relativa de vasopresina y su administración restablece el tono vascular, aumenta la PAM, mejora la respuesta de catecolaminas y permite disminuir su dosis. Este déficit no ocurre en el *shock* cardiogénico, por lo que la información sobre el uso en este tipo de *shock* es muy pobre. Solo se dispone de un pequeño estudio retrospectivo que mostró que, en el *shock* tras infarto agudo de miocardio, la vasopresina aumenta la PAM sin efectos adversos en parámetros hemodinámicos⁴⁶.

Su indicación queda reservada como tratamiento de segunda línea en el *shock* con vasodilatación refractario, sobre todo en el *shock* séptico o anafiláctico que no responde a la adrenalina. En la guía de la *Surviving Sepsis Campaign*⁵ se indica que se puede añadir a la noradrenalina para aumentar la PAM o disminuir la dosis de noradrenalina, pero en ningún caso es el vasoconstrictor de elección.

Terlipresina

Análogo de la vasopresina. A diferencia de esta, aumenta el consumo de oxígeno y disminuye el GC. Un metanálisis⁴⁷ que comparó la mortalidad a corto plazo en el *shock* con vasodilatación mediante vasopresina/terlipresina frente a control, no mostró ningún beneficio en supervivencia, ya que la mortalidad fue del 40,2% en el grupo de vasopresina/terlipresina y el 42,9% en el grupo control. Se produjo el 10,6% de efectos adversos graves en el grupo de vasopresina/terlipresina y el 11,8% en el grupo control ($p = 0,75$).

Este fármaco se ha utilizado con éxito como terapia de rescate en pacientes con *shock* séptico resistentes a las catecolaminas, sin añadir complicaciones⁴⁸. La evidencia hace pensar que queda reservada como fármaco para el *shock* con vasodilatación cuando no se obtiene efecto con la noradrenalina.

No parece que haya indicación en el *shock* cardiogénico, si además se tiene en cuenta los casos en la literatura relacionados con su administración y la aparición de infarto de miocardio.

CONCLUSIONES

Los FVA mejoran el GC y el tono vascular a corto plazo. Aunque hasta el momento no se ha demostrado un aumento de la supervivencia con este soporte, en la mayoría de las ocasiones son la única alternativa inicial para estabilizar al paciente en situación de *shock*, amenazado por una hipotensión crítica con hipoperfusión, puente a una terapia más definitiva o recuperación. A pesar de ello, presentan muchos efectos adversos. Aunque disponemos de múltiples ensayos clínicos y metanálisis que evalúan su eficacia y su seguridad, todos están limitados por la gran cantidad de variables que actúan en los pacientes con *shock*, especialmente si tenemos en cuenta que un tipo de *shock* puede evolucionar de un patrón hemodinámico a otro. La elección de uno u otro fármaco depende de si el efecto más buscado es inotrópico o vasopresor y teniendo en cuenta los efectos adversos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Den Uil CA, Lagrand WK, Van der Ent M, Nieman K, Struijs A, Jewbali LS, et al. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: an observational study on the effects of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *PLoS One*. 2014;9:e103978.
- Den Uil CA, Lagrand WK, Van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2010;31:3032-9.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:697-705.
- Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37:290-301.
- Allen LA, Fonarow GC, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson PN, Partovian C, et al. American Heart Association's Get With The Guidelines Heart Failure Investigators. Hospital variation in intravenous inotrope use for patients hospitalized with heart failure: insights from Get With The Guidelines. *Circ Heart Fail*. 2014;7:251-60.
- Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007;153:98-104.
- Richard C, Ricome JL, Rimailho A, Bottineau G, Auzepy P. Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock. *Circulation*. 1983;67:620-6.
- Prys-Picard CO, Shah SK, Williams BD, Cardenas V Jr, Sharma G. Outcomes of patients on multiple vasoactive drugs for shock. *J Intens Care Med*. 2013;28:237-40.
- Kohsaka S, Menon V, Iwata K, Lowe A, Sleeper LA, Hochman JS; SHOCK Investigators. Microbiological profile of septic complication in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction (from the SHOCK study). *Am J Cardiol*. 2007;99:802-4.
- Tamargo J, Duarte J, Caballero R, Delpón E. New therapeutic targets for the development of positive inotropic agents. *Discov Med*. 2011;12:381-92.
- Sabbah HN, Imai M, Cowart D, Amato A, Carminati P, Gheorghide M. Hemodynamic properties of a new-generation positive inotropic agent for the acute treatment of advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:41A-6A.
- Gheorghide M, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, et al. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2276-85.
- Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, Morgan BP, Rodriguez H, Brejc K, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*. 2011;331:1439-43.
- Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet*. 2011;378:667-75.
- Lompré AM, Hajjar RJ, Harding SE, Kranias EG, Lohse MJ, Marks AR. Ca²⁺ cycling and new therapeutic approaches for heart failure. *Circulation*. 2010;121:822-30.
- Jessup M, Greenberg B, Mancini D, Cappola T, Pauly DF, Jaski B, et al. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2011;124:304-13.
- Bayeva M, Gheorghide M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:599-610.
- Gheorghide M, St Clair J, St Clair C, Beller GA. Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:849-57.
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *PROVED Investigative Group*. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:955-62.
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *RADIANCE Study*. *N Engl J Med*. 1993;329:1-7.
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
- Gheorghide M, Van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2006;113:2556-64.
- Pirracchio R, Parenica J, Resche Rigon M, Chevret S, Spinar J, Jarkovsky J, et al. GREAT network. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One*. 2013;8:e71659.
- O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999;138:78-86.
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717-22.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1541-7.
- Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:997-1003.
- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360:196-202.
- Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:105-10.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1883-91.
- Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008;36:2257-66.
- Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2008;127:284-7.
- Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Prati P, Ajello V, et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:276-86.
- Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2010;138:281-9.

38. Du B, Hu X, Weng L. Comparison of dopamine and norepinephrine in shock. *N Engl J Med.* 2010;362:2330.
39. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:725-30.
40. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J; CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2226-34.
41. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676-84.
42. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med.* 2011;39:450-5.
43. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2533-43.
44. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877-87.
45. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care.* 2012;16:R154.
46. Jolly S, Newton G, Horlick E, Seidelin PH, Ross HJ, Husain M, et al. Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;96:1617-20.
47. Polito A, Parisini E, Ricci Z, Picardo S, Annane D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2012;38:9-19.
48. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet.* 2002;359:1209-10.