

¿CÓMO ACTÚAN Y PORQUÉ SE USAN LOS INODILATADORES SIMPATICOMIMÉTICOS E INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA?: I

Francisco Javier García Liras, María Jiménez Heras, Natalia Gil Rueda

Tutora: M^a Dolores San Andrés Larrea. Dpto. Toxicología y Farmacología

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye uno de los cuadros más comunes en la clínica de pequeños animales, sobretodo en perros, por lo que su tratamiento es objeto de numerosos estudios. En este trabajo hemos realizado una breve revisión bibliográfica de los fármacos inodilatadores que están recomendados para su tratamiento.

Esta patología provoca en el corazón una disminución del gasto cardiaco e incapacidad de satisfacer las demandas orgánicas y es por esto que se desencadenan una serie de mecanismos compensadores (principalmente aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y liberación de una serie de neurohormonas) los cuales mantienen el gasto cardiaco a corto plazo, pero con el paso del tiempo acaban por tener efectos hemodinámicos adversos (aumento de la resistencia vascular y del consumo de oxígeno por parte del miocardio); estableciéndose un sistema de retroalimentación que agrava los problemas y empeora la función cardiaca.

Dentro del amplio abanico farmacológico para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca encontramos, entre otros fármacos, los inotrópicos positivos. Nuestro trabajo ha consistido en realizar una revisión de los inodilatadores. (Montoya, JA. *et al* 1992 a, b; Ynaraja, E. y Caro, A. 2001)

Los inodilatadores son fármacos inotropos positivos y vasodilatadores periféricos. Pueden actuar aumentando la actividad de la adenilciclasa, como los simpaticomiméticos (**dopamina** (DA) y **dobutamina**), o bien mediante la inhibición de la fosfodiesterasa III (**amrinona** y **mirlinona**), en este grupo también se incluyen algunos fármacos que, además producen un aumento de la sensibilidad, al calcio citosólico, de las proteínas contráctiles del músculo liso cardiaco, como es el **pimobendán**. (Ynaraja, E. y Caro, A. 2001; Pastelín, G. 2005)

Fármacos simpaticomiméticos

Los inodilatadores simpaticomiméticos van a actuar (Figura 1):

- En el músculo cardiaco mediante su unión al receptor β_1 y activación de la adenilciclasa, provocando un aumento de los niveles de AMPc intracelular que desencadenará una serie de mecanismos subcelulares que darán lugar un aumento del calcio citosólico libre que favorecerá la contractilidad cardiaca.; ya que este calcio es el único que puede ser utilizado para este fin
- En el músculo liso vascular, al unirse la DA y la dobutamina al receptor α_1 , liberan DAG (diacilglicerol) e IP₃ (Inositoltrifosfato). El IP₃ se une a su receptor específico en el retículo sarcoplásmico induciendo liberación de Ca²⁺. Este Ca²⁺ se une a la calmodulina que activa la MLCK (quinasa de la cadena ligera de miosina), que cataliza el paso de miosina a miosina-P más actina, lo que produce la relajación. (García Sevilla, JA. y Meana, JJ. 2003; Gilabert, JA. y Artalejo A.R. 2003; Tamargo, J. y Delpón, J. 2003; Pastelín, G. 2005;)

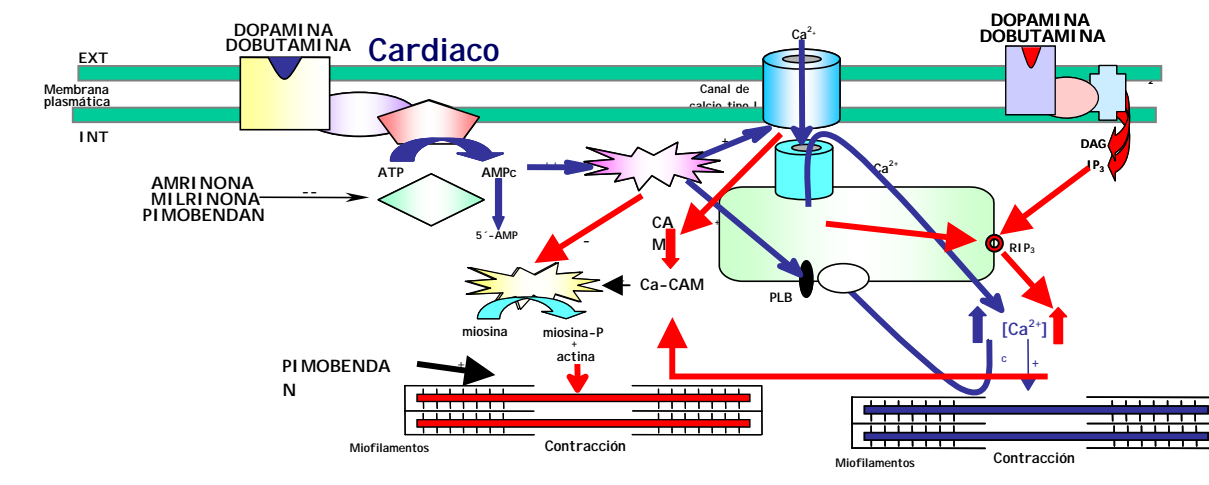


Figura 1. Mecanismo general de acción de los inodilatadores. (Modificado Gilabert, J.A. y Artalejo A.R.)

Dopamina

La DA es una catecolamina endógena precursora de la noradrenalina. Su semivida es muy corta, del orden de 1 a 3 min, es por esto, por lo que debe ser administrada en infusión intravenosa continua, incrementando la velocidad hasta conseguir el efecto deseado. Presenta el inconveniente de no poder usarse durante más de 48-72 h, porque provoca desensibilización y disminución de la densidad de receptores β_1 .

A dosis bajas, menores de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la DA estimula principalmente los receptores D_1 (dopaminérgicos) vasculares y renales, provocando vasodilatación renal, mesentérica, cerebral y coronaria sin modificar los lechos vasculares musculo-esqueléticos. También incrementa la velocidad de filtración glomerular, el flujo urinario y la excreción renal de sodio, esto último por acción tubular directa de la DA y por la estimulación de los receptores D_2 que inhiben la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. A estas dosis, por su efecto sobre receptores D_2 , inhibe la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y puede ocasionar hipotensión y bradicardia, efecto usado para controlar la hipertensión arterial o aliviar la insuficiencia cardiaca congestiva.

A dosis intermedias, entre 2 y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, además de actuar sobre D_1 y D_2 , la DA estimula también los receptores β_1 -adrenérgicos cardiacos. La estimulación de los receptores β_1 provoca el incremento de la contractilidad y el volumen/minuto, mientras que la estimulación de D_1 y D_2 reduce las resistencias periféricas, por lo que la presión arterial puede no verse afectada. El incremento de la frecuencia cardiaca es muy variable, dependiendo del grado de estimulación β_1 -adrenérgica y de la vasodilatación producida, lo que causa por vía refleja una respuesta taquicardizante, aunque esta taquicardia puede quedar oculta por los efectos bradicardizantes mediados a través del estímulo sobre los receptores D_2 . Esta es la dosis recomendada en la insuficiencia cardiaca.

A dosis elevadas, mayores de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la DA estimula también los receptores α -adrenérgicos, aumentando las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. La estimulación de los receptores β_1 cardiacos incrementa marcadamente la fuerza y la frecuencia cardiacas hasta el punto de tener acción proarritmogénica. También aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. La vasoconstricción es útil para incrementar la presión arterial y la perfusión de los órganos vitales en situaciones de shock, aunque para conseguirlo son necesarias dosis de alrededor de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pero estos efectos, pueden ser indeseables en animales con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial, ya que disminuye el volumen/minuto y la perfusión tisular periférica. En esta situación, la administración de DA irá siempre precedida de una adecuada reposición de la volemia y deberá asociarse a un vasodilatador arteriovenoso.

Otros efectos asociados a la DA son:

- Inhibición o moderación de la transmisión ganglionar en ganglios simpáticos.

- Estimulación o inhibición de la actividad del músculo liso digestivo y de la secreción exocrina del páncreas.

Las aplicaciones terapéuticas de la DA reducen al tratamiento de insuficiencia cardíaca grave asociada a congestión pulmonar e hipoperfusión tisular, a cirugía cardíaca o que curse con hipotensión arterial y en la que los vasodilatadores estén contraindicados. Asociada con nitroprusiato sódico permite incrementar el flujo renal y la contractilidad cardíaca, a la vez que se reducen las resistencias periféricas, aumentando la función sistólica ventricular.

En cuanto a reacciones adversas durante la infusión intravenosa, pueden presentarse náuseas, vómitos y taquiarritmias, aunque todo ello desaparece rápidamente si se interrumpe o se disminuye la velocidad de infusión. A dosis muy altas puede aparecer taquicardia ventricular, hipertensión y aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno, pudiendo incrementarse la isquemia miocárdica. (Luis Fuentes, V. 2001 a, b; Gilabert, JA. y Artalejo AR. 2003; Tamargo, J. y Delpón, J. 2003; Pastelín, G. 2005;)

Dobutamina

La dobutamina es una catecolamina sintética. Al igual que la DA, su semivida es muy corta, de alrededor de 2 minutos. Del mismo modo debe ser administrada en infusión intravenosa e igualmente produce desensibilización y disminución de la densidad de receptores β_1 al ser usada durante más de 48-72 h.

A las dosis, entre 2'5 y 7'5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mediante la estimulación de los receptores β_1 , incrementa la contractilidad y el volumen/minuto a la vez que disminuye la presión de llenado ventricular, todo ello sin apenas modificar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el flujo renal o las demandas miocárdicas de oxígeno.

A dosis elevadas, entre 15 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, se estimulan también los receptores β_2 , produciéndose vasodilatación coronaria y de la musculatura esquelética, y los receptores α_1 , produciéndose vasoconstricción esplácnica y renal. Estas dos acciones opuestas explican por qué la presión arterial apenas se altera.

La dobutamina resulta útil en insuficiencia cardiaca grave asociada a cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, shock cardiogénico, embolia pulmonar o cirugía cardiaca que curse con presión de llenado elevada y reducción del volumen/minuto. Asociada a DA puede ser útil para obtener un incremento del flujo renal (con dosis bajas de DA) o un efecto vasoconstrictor y una respuesta inotrópica máxima (con dosis altas de DA).

Las reacciones adversas son similares a las de la dopamina, aunque la incidencia de taquiarritmias es menor. Incrementa la velocidad de conducción por el nodo aurículo-ventricular, por lo que debe asociarse a digoxina en animales enfermos con insuficiencia cardiaca que presenten taquicardias supraventriculares rápidas, para controlar la frecuencia ventricular. (Gilabert, JA. y Artalejo AR. 2003; Tamargo, J. y Delpón, J. 2003; Pastelín, G. 2005)

Inhibidores de la fosfodiesterasa III

Otra opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca es el uso de los inodilatadores inhibidores de la fosfodiesterasa III (IFDE III). Este amplio grupo se puede clasificar según la estructura química en: (Tamargo, J. y Delpón, J. 2003; Pastelín, G. 2005)

- Derivados biperidínicos: **amrinona** y, **milrinona**
- Derivados imidazólicos: enoximona y piroximona
- Derivados bencimidazólicos: sulmazol, **pimobendán**,, adibendam, levosimendán

Amrinona y milrinona

La **amrinona** y la **milrinona** apenas se utilizan en clínica veterinaria, ya que hay fármacos de elección mejores y con menores efectos secundarios, pero aún así es necesario realizar, aunque sea brevemente, una revisión farmacológica.

Estos dos fármacos presentan un mecanismo de acción en el cual se va a producir una inhibición de la fosfodiesterasa III (Figura 1). Esta enzima es la responsable del catabolismo del AMP cíclico, con lo cual si inhibimos la enzima no se produce la degradación de este y esto va a dar lugar a un aumento de la concentración de AMP cíclico citosólico, produciendo la activación de otra proteinquinasa, que ocasiona un aumento de la concentración de calcio citosólico con un efecto final de inotropismo positivo y vasodilatación. (Tamargo, J. y Delpón, J. 2003)

Normalmente, estos fármacos van a dar lugar a diferentes efectos terapéuticos según sus características farmacológicas y farmacodinámicas. Tanto la amrinona como la milrinona se administran por vía intravenosa con una dosis inicial más elevada seguida de una infusión continuada. Las dosis recomendadas serían 1-3mg/kg IV como dosis inicial en ambos casos y 0'5-1 mg/kg/12horas en el caso de la amrinona y 30-100 µg/kg/min en el caso de la milrinona, ambas en infusión continua. (Plumb, D.C, 2005).

Es muy importante y no hay que olvidar que los animales tratados con estos fármacos tienen que permanecer controlados y monitorizados, de esa manera podremos saber las concentraciones de fármaco en el organismo así como sus constantes vitales.

- Presentan un volumen de distribución de 1-2 L/kg, aproximadamente. El metabolismo es hepático, por lo que tendremos que tener cuidado con la dosificación para no producir hepatotoxicidad, ya que estos fármacos no tienen antídoto. La eliminación será en un 63% por la orina y un 18% por las heces (Plumb, D.C, 2005).

Los efectos producidos por este grupo de inhibidores de la fosfodiesterasa III son fundamentalmente:

- Un aumento del rendimiento cardiaco
- Aumento de la contractibilidad cardiaca
- Disminución de las resistencias vasculares
- Disminución de la precarga y postcarga

Destacar que la frecuencia cardiaca y presión sanguínea no se ven modificadas. Aparte de los efectos mencionados va a provocar lusitropismo, cuyo mecanismo de acción se basa en que el AMP cíclico durante la diástole, fosforila una proteína clave del retículo sarcoplásmico que se llama fosfolambano y a una subunidad del complejo troponina-C-tropomiosina. Esto produce un rápido secuestro del calcio y una disminución de la afinidad con la troponina-C. Consecuentemente, se produce un aumento de la velocidad de relajación del miocardio acortándose el periodo de relajación (efecto lusitrópico). De esta manera se actúa en la diástole corrigiendo las disfunciones que se produce durante esta parte del ciclo cardiaco.

Las reacciones adversas, como ya se ha mencionado, son la hepatotoxicidad y la posible aparición de arritmias a dosis elevadas. Por este motivo, estos fármacos no deben utilizarse en caso de arritmias ventriculares, supraventriculares, infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal, ya que la mayor parte del fármaco se elimina a través de la orina, o insuficiencia hepática, por ser en el hígado donde tiene lugar el metabolismo. (Pastelín, G. 2005)

La amrinona y la milrinona tienen varias aplicaciones terapéuticas, entre ellas destacar que se utilizan como apoyo inotrópico en tratamientos de corta duración de pequeños animales con insuficiencia cardiaca aguda, de tal manera que alivian los síntomas que se producen en esta patología y mejoran las condiciones hemodinámicas. Solo se utilizarán en insuficiencia cardiaca aguda puesto que en tratamiento de larga duración se suele utilizar el pimobendan. Otra de las aplicaciones es como sustitutivo de los simpaticomiméticos (DA y dobutamina), en caso de intolerancia por parte del paciente a estos fármacos. (enlace web, Vetplus)

En conclusión la dopamina y la dobutamina se emplean en el tratamiento de la ICC aguda y también son útiles cuando el animal con ICC se descompensa. La amrinona y la milrinona están indicadas en aquellos casos refractarios a la terapia convencional y aunque la milrinona tiene ventajas sobre la amrinona como mayor potencia (12-15 veces), mayor rapidez de actuación o una semivida más larga, ninguna de las dos se usan de forma habitual en la clínica veterinaria, por existir alternativas terapéuticas más seguras.

BIBLIOGRAFÍA

Artalejo, AR. y Gilabert, JA. Fármacos que regulan la función cardiaca. Glucósidos cardiacos y antiarrítmicos. En Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Botana LM., MF Landoni, T Martín-Jiménez. McGraw-Hill Interamericana de España. (2002) 230-243

García-Sevilla, JA y Meana, JJ. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En Farmacología humana. **Flórez, J, Armijo, JA y Mediavilla, A.** Barcelona. 4ª ed. Masson-Salvat. (2003) 637-652

Gilabert, J.A. y Artalejo A.R. Fármacos inodilatadores en medicina veterinaria de pequeños animales. Panorama Actual del Medicamento. (2003) 27 :316 – 324.

Luis Fuentes, V. Presente y futuro del uso de inotropos vasodilatadores en el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada. Simposium sobrecardiomiopatías adquiridas en el perro. Uso de inodilatadores en los animales de compañía. Madrid, 24-25 de marzo (2001 a)

Luis Fuentes, V. Nuevas perspectivas en el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva. ¿Qué novedades hay? Simposium sobrecardiomiopatías adquiridas en el perro. Uso de inodilatadores en los animales de compañía. Madrid, 24-25 de marzo (2001 b)

Montoya, J.A.; Martínez de Merlo, E.M.; Rodríguez-Alvaro, A. y Pérez-Alenza, M.D Insuficiencia cardiaca congestiva en pequeños animales. Med. Vet. (1992 a) 9:1, 7-22

Montoya, J.A.; Pérez-Alenza, M.D.; Martínez de Merlo, E.M.; Rodríguez-Alvaro, A. e Ynaraja, E. Insuficiencia cardiaca aguda en pequeños animales. Med. Vet. (1992 b) 9:10, 551-566

Pastelín, G. Fármacos con efecto inotrópico positivo. En Farmacología básica y clínica. Madrid 17ª ed. Lorenzo, P. y Moreno, A. (2005) 363-376

Plumb, D.C. Veterinary Drug Handbook. 5nd ed. Blackwell Publishing Professional. Unites States (2005)

Tachika Ohara V. Y. Agentes sensibilizadores al calcio: lo nuevo en terapia cardiovascular para perros y gatos. AMMVEPE. (2004) 15(1) 21-24.

Uechi, M., Hori, Y., Fujimoto, K., Ebisawa, T., Yamano, S., Maekawa, S. Journal of Veterinary Medical Science. (2006) 68 (6): 549-55.

Ynaraja, E. y Caro, A. Pimobendan. Usos clínicos indicaciones, contraindicaciones y utilidad en cardiología canina. Simposium sobrecardiomiopatías adquiridas en el perro. Uso de inodilatadores en los animales de compañía. Madrid, 24-25 de marzo (2001)

http://vetplus.org/Vdoc/Vdoc.php3?id_doc=459&pag=1&imp=si&seccion=/vetclinica/pequenos