

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

NOVEDADES TERAPEUTICAS

* O.E. Paris M.

Las catecolaminas son hormonas y neurotransmisores cuya liberación está gatillada por diversos estímulos y es considerada como una respuesta del organismo para lograr mantener la homeostasis del medio interno.

El progreso que ha experimentado el cuidado intensivo de niños y recién nacidos se basa, en gran parte, en la mejoría del apoyo cardiovascular, mejoría en la que intervienen las catecolaminas administradas exógenamente.

Ante estímulos como hipovolemia, hipoxia, sangramientos, traumatismos, septicemia, hipotermia o el nacimiento, se produce una liberación endógena de catecolaminas destinadas a la preservación de la perfusión tisular y a la modificación de la función miocárdica a fin de evitar la falla circulatoria.

Para hacer un buen uso de las catecolaminas exógenas es conveniente comprender la fisiología de sus receptores. Existen tres tipos de receptores: los alfa adrenérgicos, los beta adrenérgicos y los dopaminérgicos.

* *Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Catecolaminas en Pediatría

Receptores Alfa Adrenérgicos

Los receptores alfa adrenérgicos se dividen a su vez en alfa 1 adrenérgicos y alfa 2 adrenérgicos. Los receptores alfa 1 son activados por la norepinefrina al ser liberada cuando se produce la depolarización del nervio simpático, actuando a nivel postsináptico; a su vez la norepinefrina actúa también en los receptores presinápticos alfa 2 produciendo una inhibición a la liberación de una mayor cantidad de norepinefrina (*feed-back* negativo).

La norepinefrina se une con más intensidad a los receptores alfa 1 adrenérgicos que la epinefrina y esta unión es antagonizada por la fentolamina, la fenoxibenzamina y la prazosima.

Receptores Beta Adrenérgicos

Existen dos tipos de receptores beta adrenérgicos: los beta 1 y los beta 2. En general, los beta 1 actúan principalmente a nivel cardíaco. En cambio, los beta 2 lo hacen a nivel muscular y bronquial.

Al ser estimulados los receptores B 1, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrope positivo) aumento de la fuerza contráctil del miocardio (efecto inotrope positivo)

y aumento en la velocidad de conducción (efecto dromotropo positivo). El estímulo de los receptores B 1 produce además liberación de renina, relajación intestinal y aumento de la lipólisis.

La estimulación de los receptores B 2 produce vasodilatación y relajación de la musculatura bronquial. Otros efectos de la estimulación de los receptores B 2 son: glicogenólisis, estimulación de la mitogénesis de los linfocitos e inhibición de la liberación de los gránulos de los polimorfonucleares y mastocitos.

El efecto obtenido ante el estímulo de los receptores beta adrenérgicos se lleva a cabo mediante el aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico. La epinefrina es más potente que la norepinefrina sobre los receptores B 2 mientras ambas catecolaminas son equivalentes a nivel B 1.

Receptores Dopaminérgicos

Los receptores dopaminérgicos se pueden dividir en dos tipos: D 1 y D 2.

Al ser estimulados los receptores dopaminérgicos D 1 se produce relajación de los territorios vasculares renal, esplácnico, hepático, coronario y cerebral. El receptor dopaminérgico es bloqueado por haloperidol, las fenotiazinas y por la apomorfina.

Los receptores dopaminérgicos D 2 se encuentran en el cuerpo carotídeo, tubo digestivo y en la hipófisis anterior. Es importante considerar que el estímulo del cuerpo carotídeo por la dopamina disminuye el estímulo aferente al sistema nervioso central y disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia, esto es particularmente importante en el caso de los recién nacidos prematuros en los cuales también está disminuída la respuesta al CO₂.

Al estimular la dopamina los receptores del árbol vascular renal, aumenta el flujo renal en un 50% y aumenta la excreción de sodio renal en un 500%.

FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

La respuesta del miocardio del recién nacido o del niño no es la misma que la respuesta del

miocardio adulto al ser estimulado por las catecolaminas. A medida que nos acercamos al nacimiento, la proporción entre músculo y fibra no muscular es favorable a la fibra no muscular por lo que el miocardio del niño no es capaz de aumentar su gasto cardíaco en base a un aumento de la fuerza contráctil, sino, en base a un aumento en la frecuencia cardíaca. A medida que el niño crece, el miocardio, sobre todo el izquierdo, desarrolla un aumento de la capacidad contráctil y por lo tanto del volumen de eyección aumentando por este mecanismo su gasto cardíaco. En el niño pequeño, además, existe una "dependencia" de las cámaras ventriculares y la repleción de una de ellas influye en la otra, lo que acentúa la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco aumentando el volumen de eyección. En el caso del recién nacido que desarrolla una hipertensión pulmonar, es extraordinariamente importante, ya que reduciendo la presión de la AP podemos reducir el trabajo del ventrículo derecho y mejoramos toda la función miocárdica.

No existen estudios en humanos, en relación al desarrollo de los receptores miocárdicos a catecolaminas; los estudios hechos en animales revelan que la respuesta de la fibra miocárdica a las catecolaminas está relacionada con la edad de dichos animales y un aumento de la contractibilidad fue observada, en relación a dopamina, en fibras de animales de mayor edad, lo que se correlacionó con el crecimiento de los nervios simpáticos en el miocardio.

LIBERACION DE CATECOLAMINAS ENDOGENAS

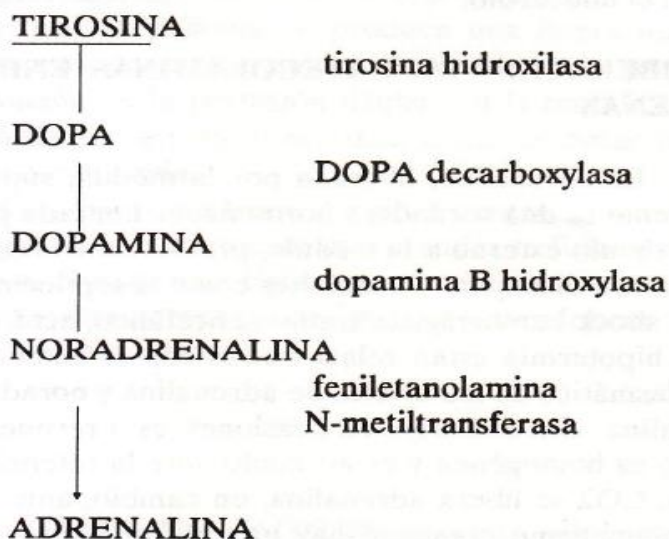
La adrenalina, liberada por la médula suprarrenal es una verdadera hormona, es liberada por estímulo externo a la médula, producida en ésta y actúa a distancia. Situaciones como la septicemia, el shock hemorrágico, trauma encefálico, acidosis o hipotermia están relacionados con el aumento plasmático de los niveles de adrenalina y noradrenalina. Sin embargo, en ocasiones, esta respuesta no es homogénea y es así como ante la retención de CO₂ se libera adrenalina, en cambio, ante un traumatismo craneano hay una mayor liberación de noradrenalina.

Los niños portadores de cardiopatías congénitas cianóticas eliminan una gran cantidad de catecolaminas, al igual que los adultos portadores de insuficiencia cardíaca congestiva. ¿Existe una saturación de los receptores a catecolaminas?. Los pacientes pediátricos con cardiopatía congénita cianótica necesitan una mayor cantidad de catecolaminas exógenas en situaciones que requieren de apoyo exógeno. Con respecto a la septicemia se ha comprobado que la función miocárdica puede permanecer dañada hasta por un lapso de dos semanas, por lo que es indispensable mantener un apoyo exógeno en aquellos casos en los cuales se compruebe daño miocárdico secundario a la septicemia.

USO DE CATECOLAMINAS ESPECIFICAS

Noradrenalina

El precursor metabólico de la noradrenalina es la L-tirosina, un aminoácido aromático presente en los fluidos orgánicos. La tirosina-hidroxilasa, que transforma a la L-tirosina en dihidroxifenilalanina se encuentra sólo en las células que contienen catecolaminas. La tirosina-hidroxilasa es inhibida por la noradrenalina, produciéndose de este modo un control sobre la producción de DOPA (dihidroxifenilalanina) precursora de la misma noradrenalina. La cadena de biosíntesis de la noradrenalina es la siguiente:



La mayoría de la noradrenalina de las terminaciones nerviosas está contenida en vesículas, existe un mecanismo de transporte activo para la salida de noradrenalina desde las vesículas hacia el exterior. La entrada de calcio a los terminales nerviosos promueve la fusión y la descarga de las vesículas sinápticas. Como se menciona anteriormente, existen evidencias de que la noradrenalina actuando sobre receptores presinápticos (alfa 2) ejerce un efecto inhibitorio sobre los terminales produciendo de esta forma, un mecanismo de *feed-back* autoinhibitorio.

La noradrenalina tiene efectos alfa adrenérgico positivo y B 1 intensos. Esto conduce a una mayor vasoconstricción, con aumento de todas las presiones, pero con una destacada elevación de la sistólica, por efecto inotrope positivo. La frecuencia cardíaca sólo se eleva levemente debido al efecto reflejo a través de los barorreceptores. Debido a su intenso efecto sobre la vasculatura renal (produciendo vasoconstricción), la noradrenalina es actualmente poco utilizada. La indicación actual para su uso sería una septicemia con gran vasodilatación periférica y sin respuesta a un adecuado aporte de volumen.

Las dosis de ataque de la noradrenalina es de 0,05 a 0,1 ug/kg/min, ajustando la dosis a la respuesta obtenida. Como todas las catecolaminas, la noradrenalina debe infundirse en forma endovenosa continua (vida media de 2 minutos), mediante bomba de infusión y por un catéter central.

Mecanismo: Alfa y beta agonista
 Dosis: 0,05 a 0,1 ug/kg/min.
 Efectos: Vasoconstricción intensa por efecto alfa predominante, puede enmascarar efecto beta.
 Poco uso actual.
 Vida media: 2 minutos.

Adrenalina

La adrenalina, además de su efecto cardiovascular, posee un potente efecto broncodilatador y un efecto vasoconstrictor sobre el territorio renal y esplácnico aun a dosis bajas. Sin embargo, al mejorar la función miocárdica puede mejorar la

perfusión renal y esplácnica. La adrenalina además aumenta los niveles de los ácidos grasos libres, los niveles de glucosa y la actividad de la renina plasmática produciendo concomitantemente una disminución en los niveles de potasio plasmático, aldosterona y de aminoácidos circulantes.

A bajas dosis (< 2 ug/kg/min) produce efectos beta 1 cardíacos y efectos beta 2 periféricos aumentando el flujo sanguíneo esquelético y disminuyendo la presión diastólica. Dosis de 0.2 a 0.3 ug/kg/min, se asocian a efectos alfa importantes con vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial diastólica.

Se recomienda el uso de la adrenalina en aquellos pacientes en que no se ha obtenido una buena respuesta a la dopamina. Las dosis recomendadas varían desde 0.05 a 0.1 ug/kg/min. Su vida media es corta (aproximadamente 3 min), debe ser infundida con bomba de perfusión y utilizando una vía central.

Mecanismo: Alfa y beta agonista
 Dosis: 0,05 a 0,1 ug/kg/min
 Efectos: Inotropo y cronotropo positivo puede causar isquemia renal y mesentérica. Aumenta el consumo de oxígeno miocárdico.
 Uso en paro cardíaco. Se puede usar por vía endotraqueal.
 Vida media: 3 minutos.

Isuprel

El isuprel, al igual que la dobutamina es un excelente vasodilatador pulmonar, útil en el paciente pediátrico con hipertensión pulmonar y falla derecha, esta facultad no es compartida por la dopamina que puede producir un aumento en la presión de la arteria pulmonar. Otra característica importante del isuprel es su efecto broncodilatador, por lo cual se ha usado también en el estado asmático agudo grave. El isuprel es una catecolamina sintética con efecto beta adrenérgico puro. La desventaja del isuprel está en relación a que su capacidad para aumentar el gasto cardíaco está relacionada con el aumento de la

frecuencia cardíaca, fenómeno que ya presenta de por sí el sujeto que está en shock. La vida media del isuprel es corta: 1,5 minutos. Se recomienda infundir en dosis que van desde 0,05 a 0,5 ug/kg/min. Está indicado en los casos de bradicardia que no responden a la atropina, sus efectos indeseables son la taquicardia y aparición de arritmias. Debe usarse por vía de un catéter central y con bomba de infusión; como en el resto de las catecolaminas debe usarse con un monitoreo de presión venosa central y contando con un volumen circulante adecuado.

Mecanismo: Beta agonista.
 Dosis: 0,05 a 0,5 ug/kg/min.
 Efectos: Inotropo y cronotropo positivo.
 Vasodilatador periférico y pulmonar.
 Broncodilatador.
 Causa arritmias y aumenta consumo O₂
 Vida media: 1,5 minutos.

Dopamina

La dopamina es, al parecer, la droga vasoactiva más usada en pediatría en la actualidad. Es un precursor de la noradrenalina en la cadena de biosíntesis orgánica. La respuesta del organismo a la dopamina es dosis dependiente y es así como a dosis bajas se obtienen efectos dopaminérgicos (vasodilatación en los territorios renal, esplácnico, hepático, miocárdico y cerebral), a dosis medias se obtienen efectos beta adrenérgicos pero a diferencia del isuprel, no produce vasodilatación en el árbol pulmonar y más aún en situaciones de hipertensión pulmonar secundarios a hipoxia, produce aumento en la presión de la arteria pulmonar, efecto indeseable en el recién nacido con hipertensión pulmonar y *shunt*. La dopamina, además, produce una inhibición en la liberación de insulina y por lo tanto aumenta la hiperglicemia que en ocasiones acompaña a los cuadros de shock, sobre todo los de tipo séptico. A dosis dopaminérgicas puede inhibir la secreción de aldosterona, lo que explicaría su efecto natriurético y diurético. La infusión de dopamina produce por otro lado supresión de la liberación de TSH, go-

nadotropinas y de prolactina, pero aumenta la liberación de la hormona del crecimiento. Los receptores dopaminérgicos a nivel vascular son bloqueados por las fenotiazinas del tipo dimetilamina (CPZ) y también por las butirofenonas (haloperidol). A dosis de 1 a 2 ug/kg/min se obtienen efectos sobre la vasculatura renal, mesentérica, hepática, cerebral y coronaria. A dosis de 2-3 a 5 ug/kg/min ya se obtienen efectos beta adrenérgicos y éstos se presentan hasta los 10 ug/kg/min, sobre 10 y cerca de los 20 ug/kg/min aparecen los efectos alfa adrenérgicos que se contraponen a los dopaminérgicos pero que en ocasiones pueden ser necesitados. La vida media de la dopamina es de 2 minutos.

Mecanismo: Dopaminérgico, beta y alfa agonista.
 Dosis: 1 a 20 ug/kg/min.
 Efectos: A bajas dosis, 1 a 2 ug/kg/min efectos dopaminérgicos
 A dosis medias 3-5 a 10 ug/kg/min., efectos beta adrenérgicos.
 Sobre 10 ug/kg/min., efectos alfa.
 Vida Media: 2 minutos.

Dobutamina

La dobutamina es probablemente, en la actualidad, la droga de elección en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, es superior a la digoxina en este tratamiento; aumenta la precarga, aumenta el índice cardíaco y disminuye la congestión pulmonar. En niños, al igual que la dopamina y el isuprel, la dobutamina aumenta los

shunts intrapulmonares debido a que aumenta la perfusión sobre territorios pulmonares mal ventilados. Al igual que el isuprel es capaz de reducir la presión de la arteria pulmonar en situaciones como la hipoxia. La dobutamina no posee efectos selectivos sobre la vasculatura renal o mesentérica, pero puede usarse en combinación con la dopamina para obtener dichos efectos. Al igual que las demás catecolaminas, se inactiva en contacto con una solución alcalina (no debe mezclarse con bicarbonato) pero es más efectiva en el organismo, en presencia de un pH básico.

Sobre 10 ug/kg/min aparece aumento marcado de la frecuencia cardíaca. Las dosis de ataque recomendadas son de 2 a 5 ug/kg/min. La vida media de la droga es de 2 minutos. Al igual que las demás catecolaminas debe usarse por vía central.

Mecanismo: Beta 1 selectiva.
 Dosis: 1 a 10 ug/kg/min.
 Efectos: Inotropo positivo con mínimo efecto cronotrope.
 Vasodilatador pulmonar.
 Vida media: 2 minutos.

Una de las nuevas drogas cardioactivas que ha aparecido es la amrinona, es un derivado de las biperidinas, ejerce un efecto inotrópico positivo con cambios pequeños o sin cambios sobre la frecuencia cardíaca y produciendo también un efecto vasodilatador directo sobre la resistencia vascular periférica. No hemos tenido la posibilidad de utilizarlo, por lo que no tenemos experiencia con esta droga. En el marco de las drogas vaso y cardioactivas también habría que nombrar al calcio, la atriopentina y la naloxona, pero no lo haremos en el contexto de este trabajo.

CUADRO RESUMEN

DROGA	DOSIS	USO FRECUENTE
Noradrenalina	0,05 a 1 ug/kg/mi.	La indicación más frecuente es la hipotensión profunda que no responde al aporte de volumen o inotrópicos.
Adrenalina	0,05 a ug/kg/mi.	Indicada para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial en pacientes que no responden a dopamina o dobutamina.
Isuprel	0,05 a 0,5 ug/kg/min	Indicado en la bradicardia que no responde a la atropina o ante una respuesta pobre a ella. Uso en hipertensión pulmonar reactiva.
Dopamina	1 a 20 ug/kg/min	Efectos relacionados a la dosis utilizada. A bajas dosis se obtienen los efectos sobre el territorio renal, esplácnico y sobre la estabilidad cardiovascular.
Dobutamina	1 a 10 ug/kg/min	Efecto inotrópico positivo con efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular

BIBLIOGRAFIA

- Chernow, B.; Rainey, T.G.; Lake, C.R.: Endogenous and exogenous catecholamines in critical medicine. *Crit. Care Med.* 10(6): 409-416, 1982.
- Zaritsky, A.; Chernow, B.: Use of catecholamines in pediatrics. *Pediatr.* 105 (3): 341- 350.
- Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. *Editorial Médica Panamericana*, 1982.
- Zimmerman, J.J.; Dietrich, K.A.: Current perspectives on septic shock. *Pediatr. Clin. North Am.* 34 (1): 131-163, 1987.
- Rang, H.P.; Dale, M.M.: Pharmacology. Ed. Churchill Livingstone, 1987.
- Fiemeyer, A.; Karam, J.; Charron, B.; Lemardeley, D.: La dobutamine en chirurgie cardiaque du nourrisson. *Rev. Pediatr.* 21 (4): 176-186, 1985.
- Furman, W.R.; Summer, W.R.; Kennedy, T.P.; Silvester, J.T.: Comparison of the effects of dobutamine, dopamine and isoproterenol on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the pig. *Crit. Care Med.* 10 (6): 371-374, 1982.
- Perkin, R.M. and Anas, N.G.: Pulmonary hypertension in pediatric patients. *J. Pediatr.* 105 (4): 511-522, 1984.
- Schaer, G.L.; Fink, M.P. and Parrillo, J.E.: Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: Enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. *Crit. Care Med.* 13 (6): 492-496, 1985.
- DiSessa, T.G.; Leitner, M.; Ti, C.C.; Gluck, L.; Coen, R. and Friedman, W.F.: The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *Pediatr.* 99 (5): 772-775, 1981.
- Mercier, C.; Bompard, Y.; Beaufils, F.; Ressuscitation cardio-pulmonaire. *Arch. Fr. Pediatr.* 40:343-352, 1983.