Fármacos inotrópicos II

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

CATEDRA DE FISIOLOGÍA

Universidad Abierta Interamericana

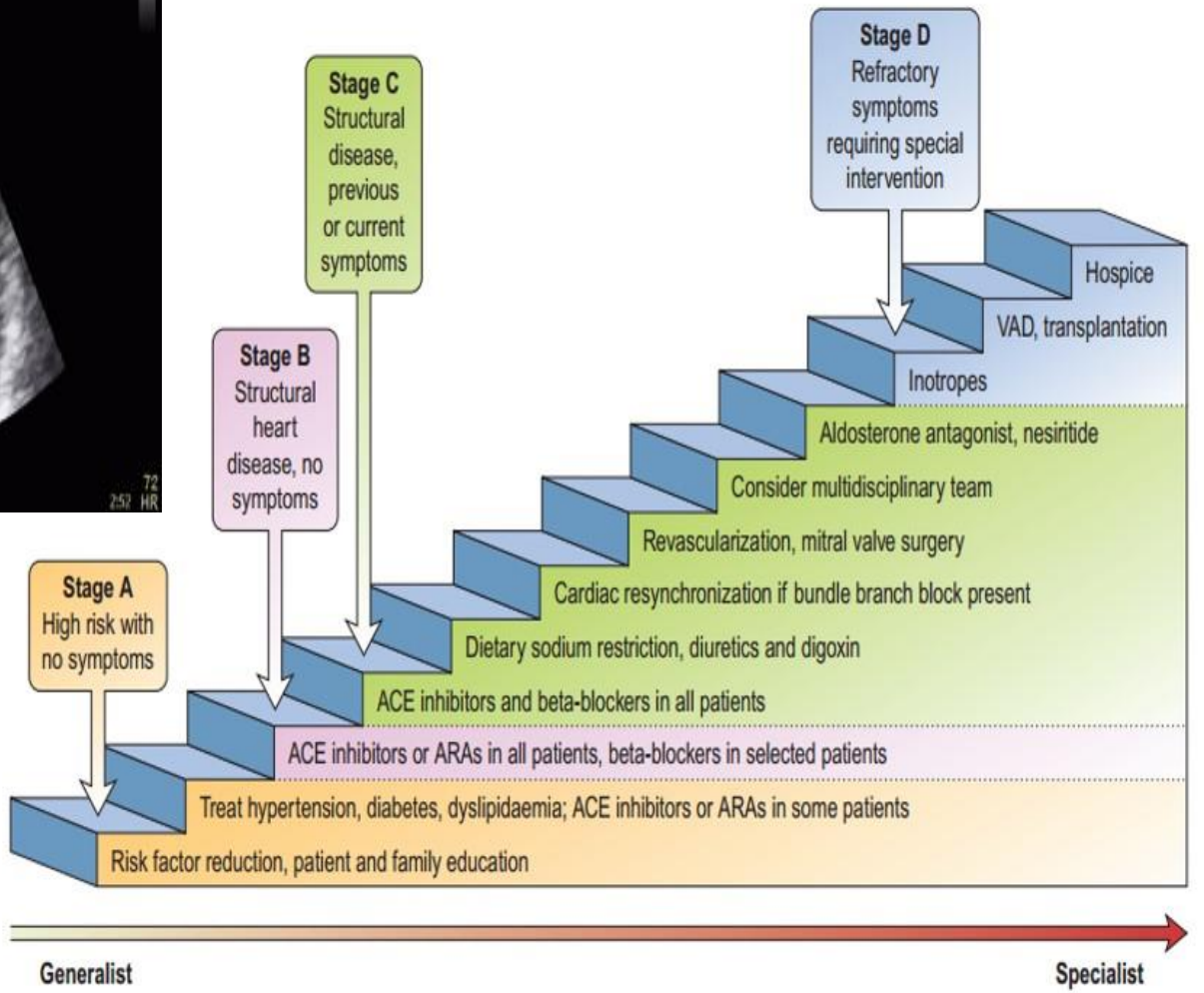
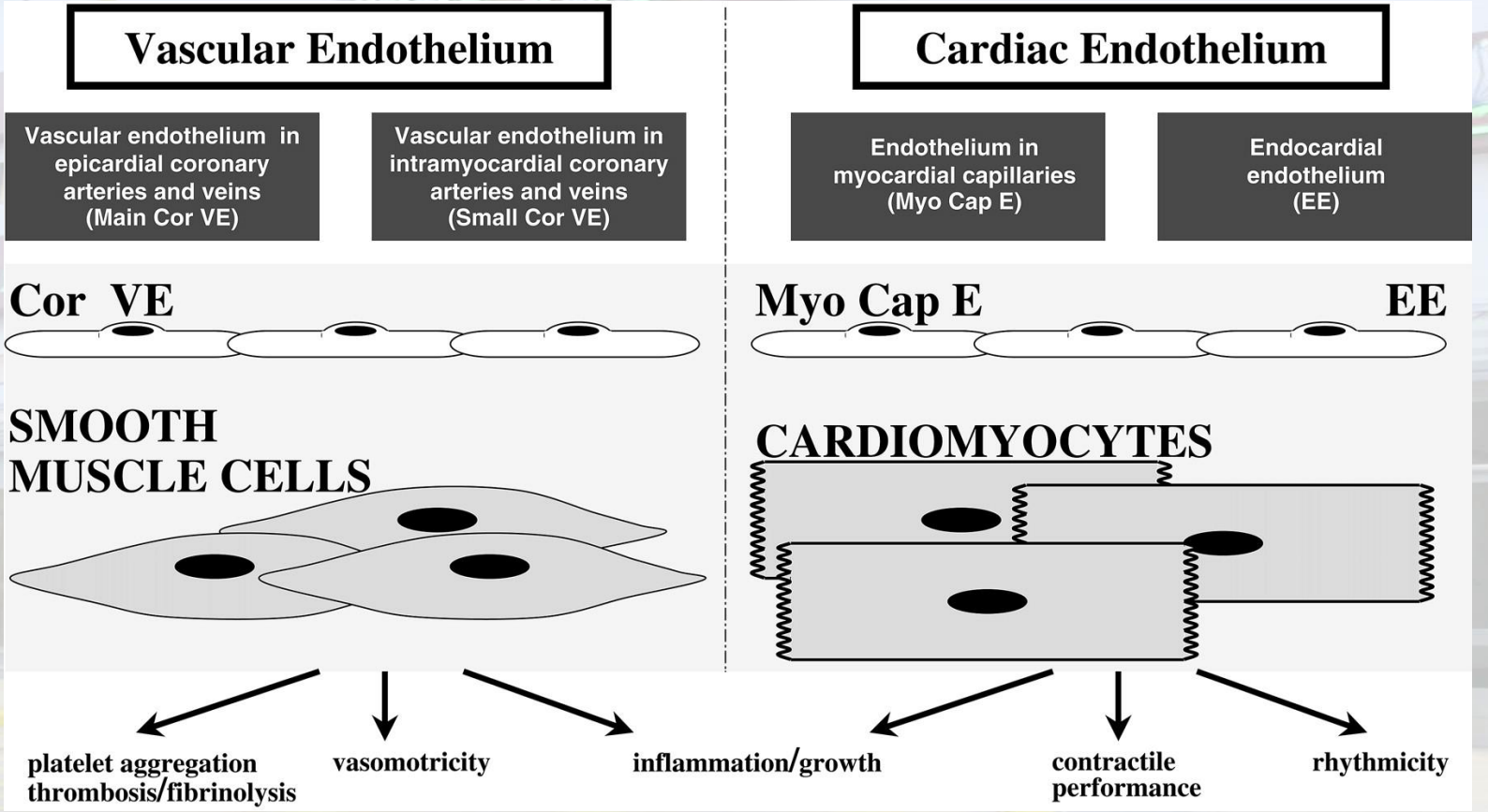


Figure 14.54 Stages of heart failure and treatment options for systolic heart failure. ARA, angiotensin II receptor antagonist; ACE, angiotensin-converting enzyme; VAD, ventricular assisted device.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

LOS MISMOS MENSAJEROS PUEDEN TENER EFECTOS DIFERENTES EN AMBOS CASOS



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Una misma molecula puede incrementar o reducir el amp cíclico celular según el ceceptor de membrana que la capte

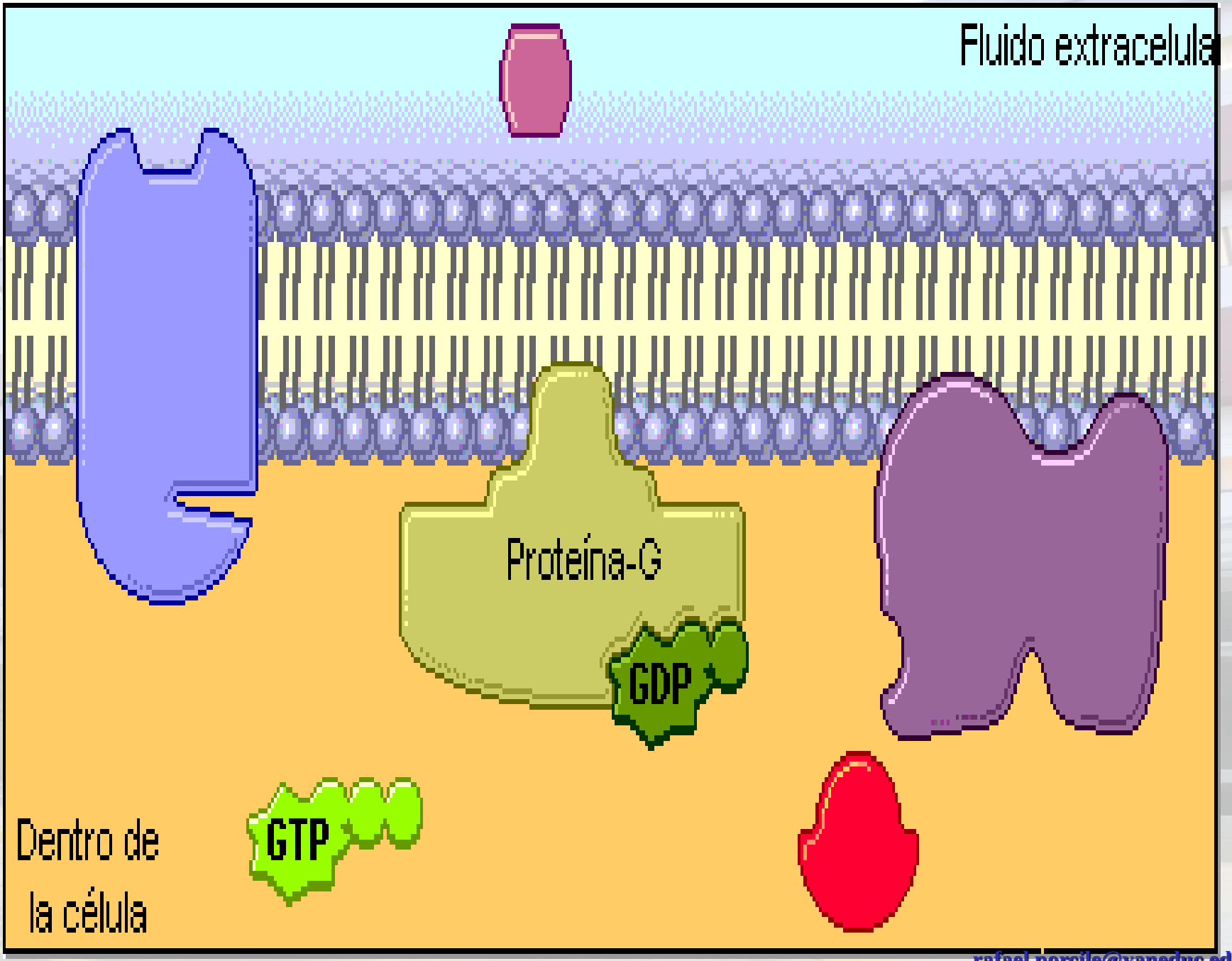
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

EL MUSCULO LISO RELAJA Y EL MIOCARDIO CONTRAE

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿QUE DIFERENCIA A LOS RECEPTORES ADRENERGICOS?

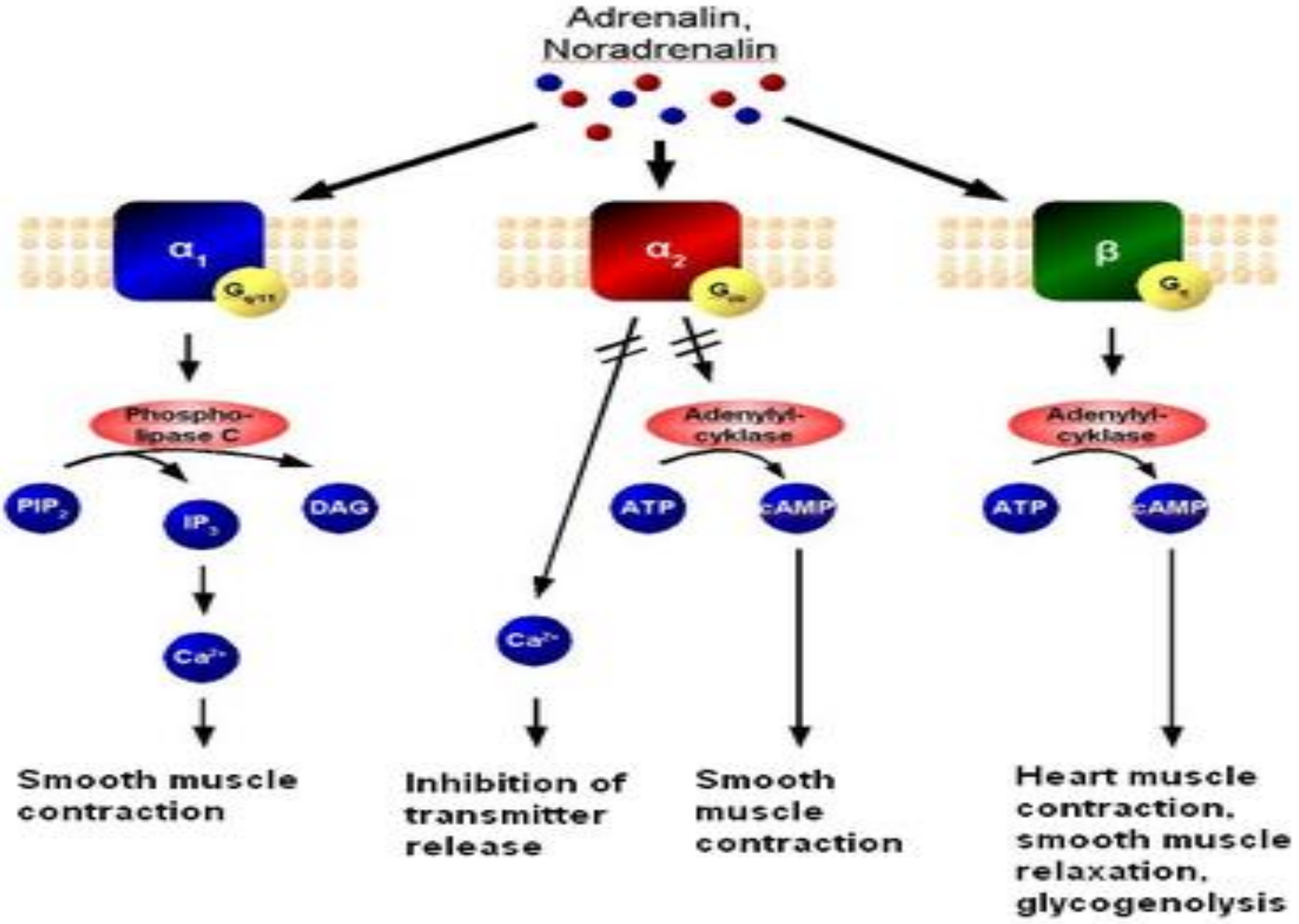
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

SAGUN EL TIPO DE PROTEINA G LAS CATECOLAMIMAS PUEDEN ELEVAR O REDUCIR EL AMP CICLICO

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

β–1 receptors

Heart

Increased chronotropy and inotropy

Increased AV-node conduction velocity

Renal juxtaglomerular cells

Increased renin release

β–2 receptors

Bronchial smooth muscle

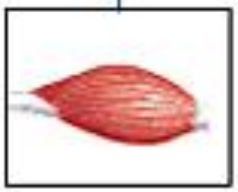
Bronchodilation

Uterine muscle

Uterine relaxation (tocolysis)

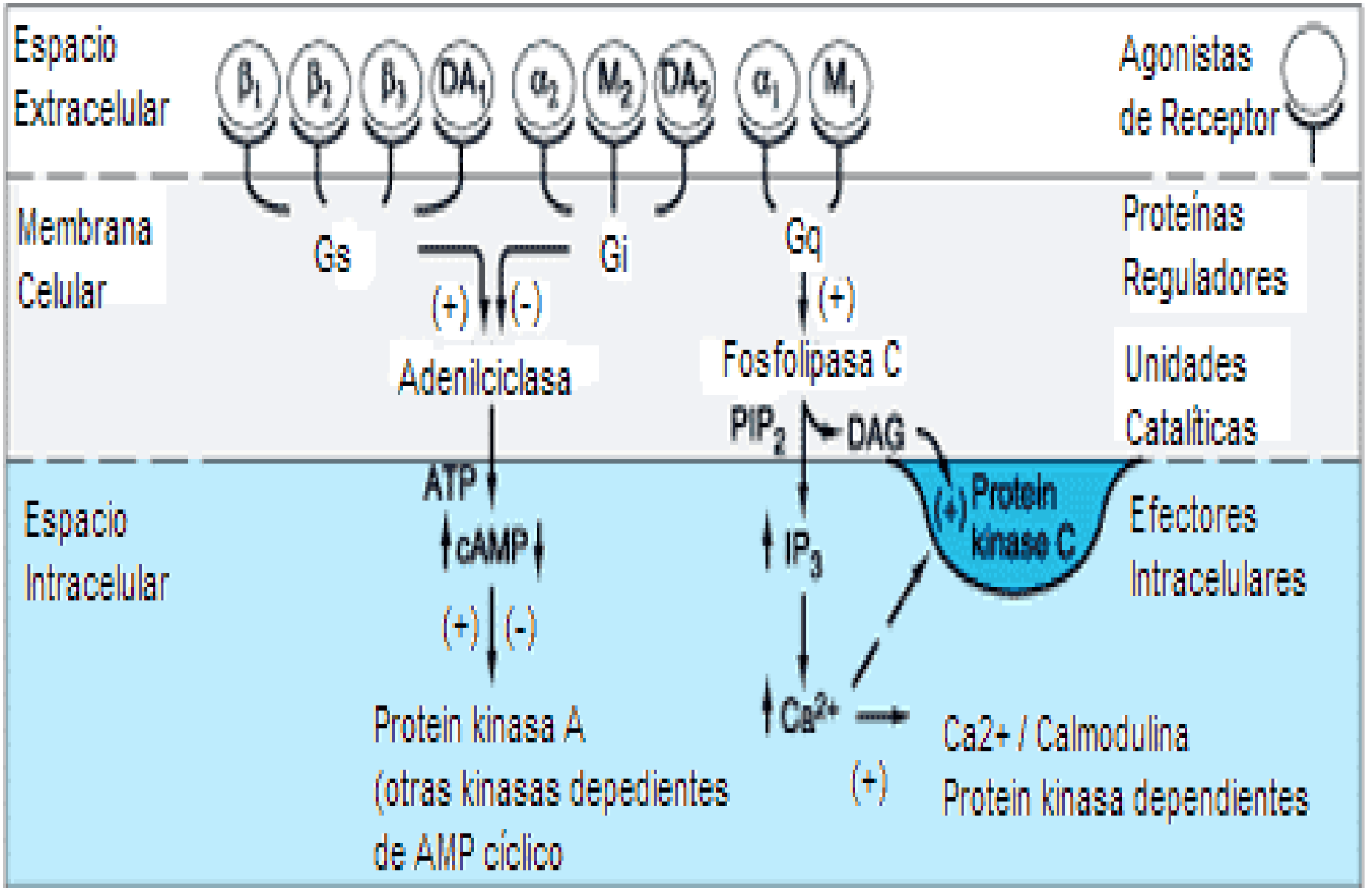
β-3 receptors

Lipolysis in adipose tissue



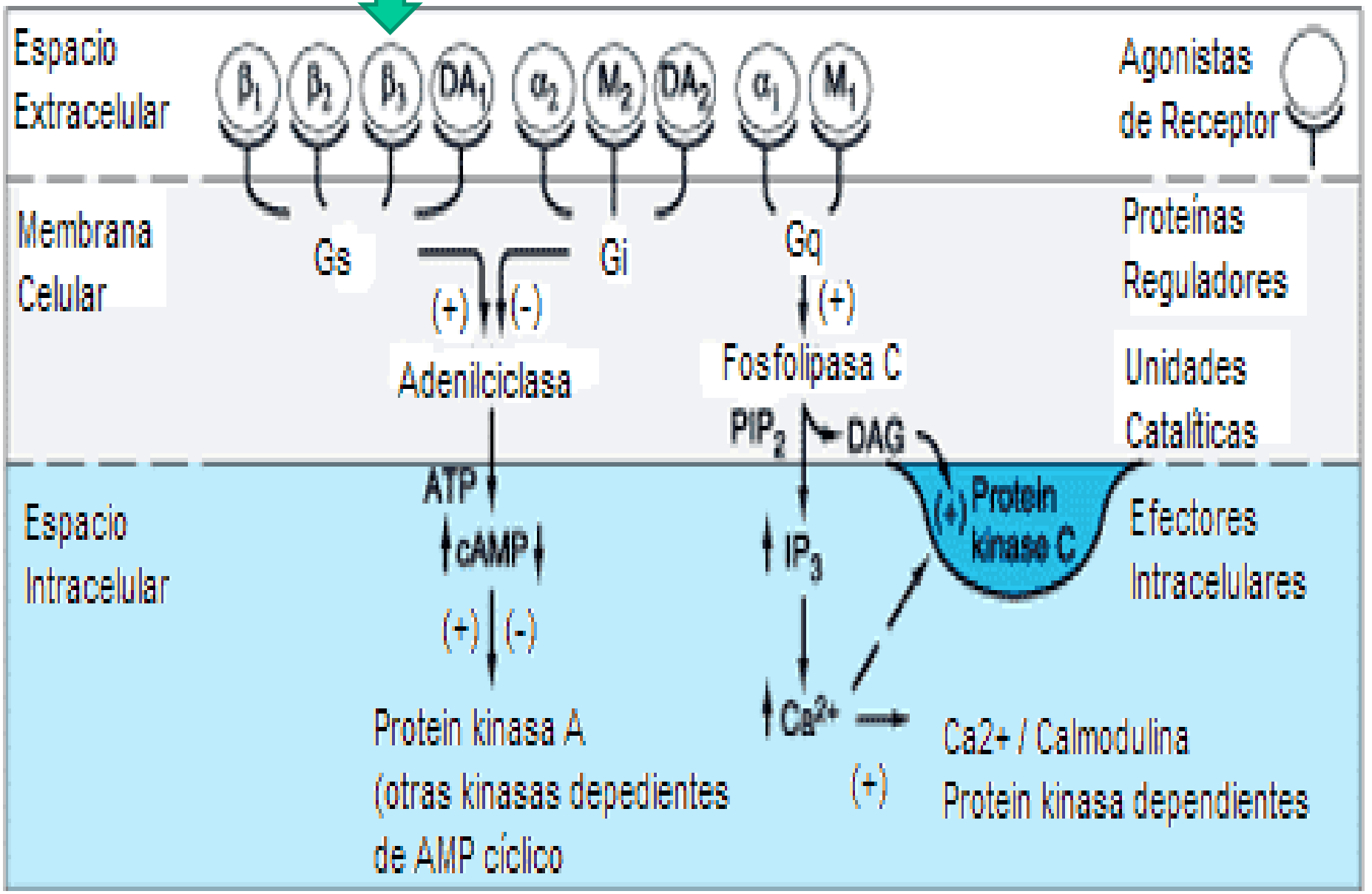
Thermogenesis in skeletal muscle

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

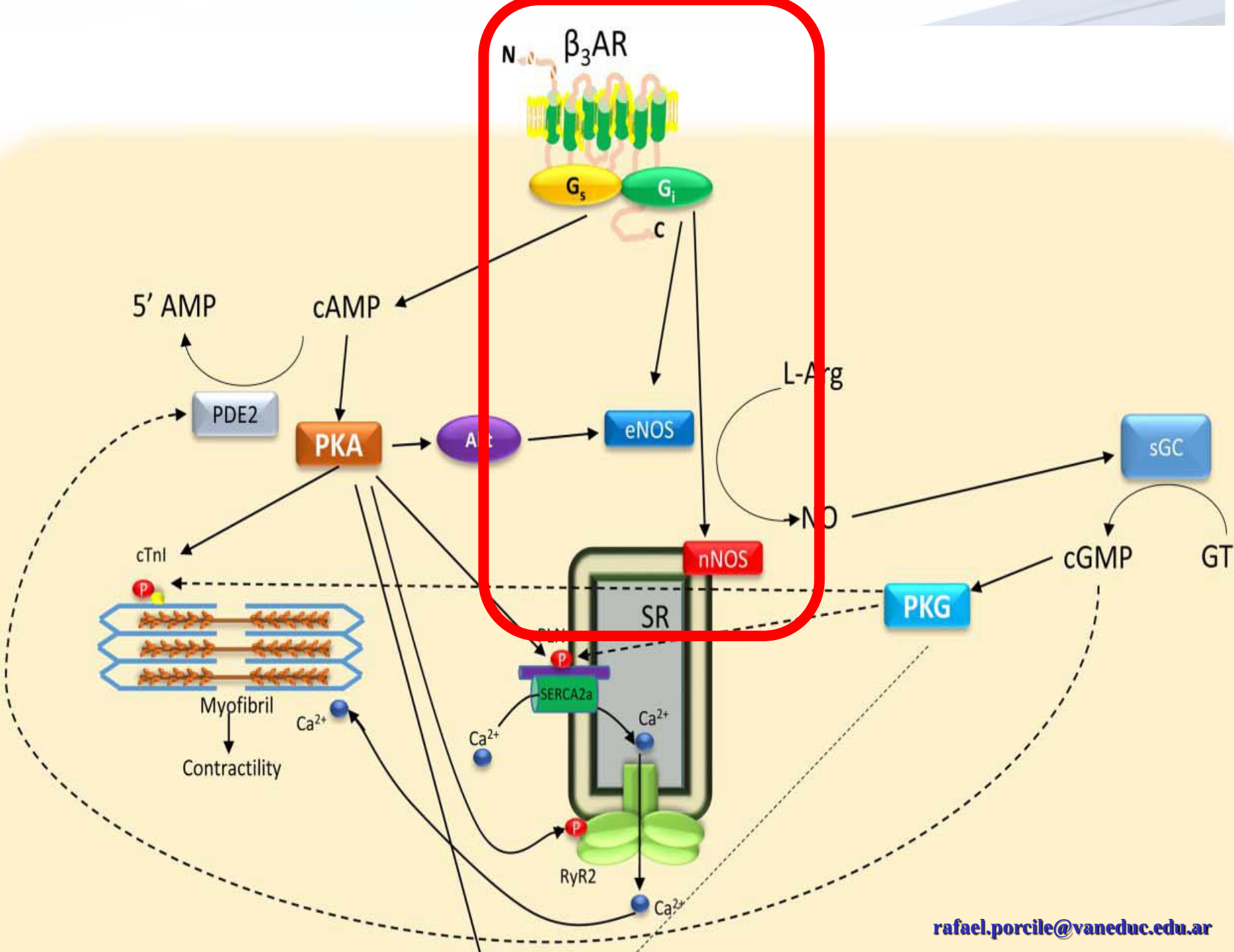


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Targeting b3-Adrenergic Receptors in the Heart: Selective Agonism and b-Blockade

J Cardiovasc Pharmacol **2017**;69:71–78

b_3ARs are present in the cardiovascular system, mainly in myocardium and endothelium, role **in modulating cardiac function and angiogenesis, respectively**

For these reasons, the b_3AR l**comparable or opposite to those elicited by b_1- and b_2AR stimulation.**

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Targeting b3-Adrenergic Receptors in the Heart: Selective Agonism and b-Blockade

J Cardiovasc Pharmacol **2017**;69:71–78

Moreover, in the heart, the stimulation of b_3ARs **leads to increased endothelial nitric oxide (NO) synthase (eNOS)$_2$ or neuronal (nNOS) activation**

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Targeting b3-Adrenergic Receptors in the Heart: Selective Agonism and b-Blockade

J Cardiovasc Pharmacol 2017;69:71–78

In line with the notion that b_3AR activation overexpression or persistent activation of b_3AR is cardioprotective and can attenuate pathological LV hypertrophy induced by continuous infusion of isoproterenol and angiotensin II, or by transaortic constriction, in mice

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger
Gs	↑cAMP
Gi	↓cAMP
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase

SAGUN EL TIPO DE PROTEINA G LAS CATECOLAMINAS PUEDEN ELEVAR O REDUCIR EL AMP CICLICO

CADA TIPO DE RECEPTOR TIENE UNA PROTEINA G DIFERENTE

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger	Receptor	Biological Agonist
Gs	↑cAMP	β_2	Epinephrine
		A_2	Adenosine
		IP	Prostacyclin
Gi	↓cAMP	α_2	Norepinephrine/ Epinephrine
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase	α_1	Norepinephrine/ Epinephrine
		ET_A	Endothelin-1
		AT_1	Angiotensin II
		V_1	Vasopressin

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inopresores**
  - **Dopamina**
  - **Adrenalina**
  - **Noradrenalina**
- **Inodilatadores**
  - **Dobutamina**
  - **Isoproterenol**
  - **Inhibidores de la fosfodiesterasa**
  - **Dopexamina**
  - **Levosimendan**

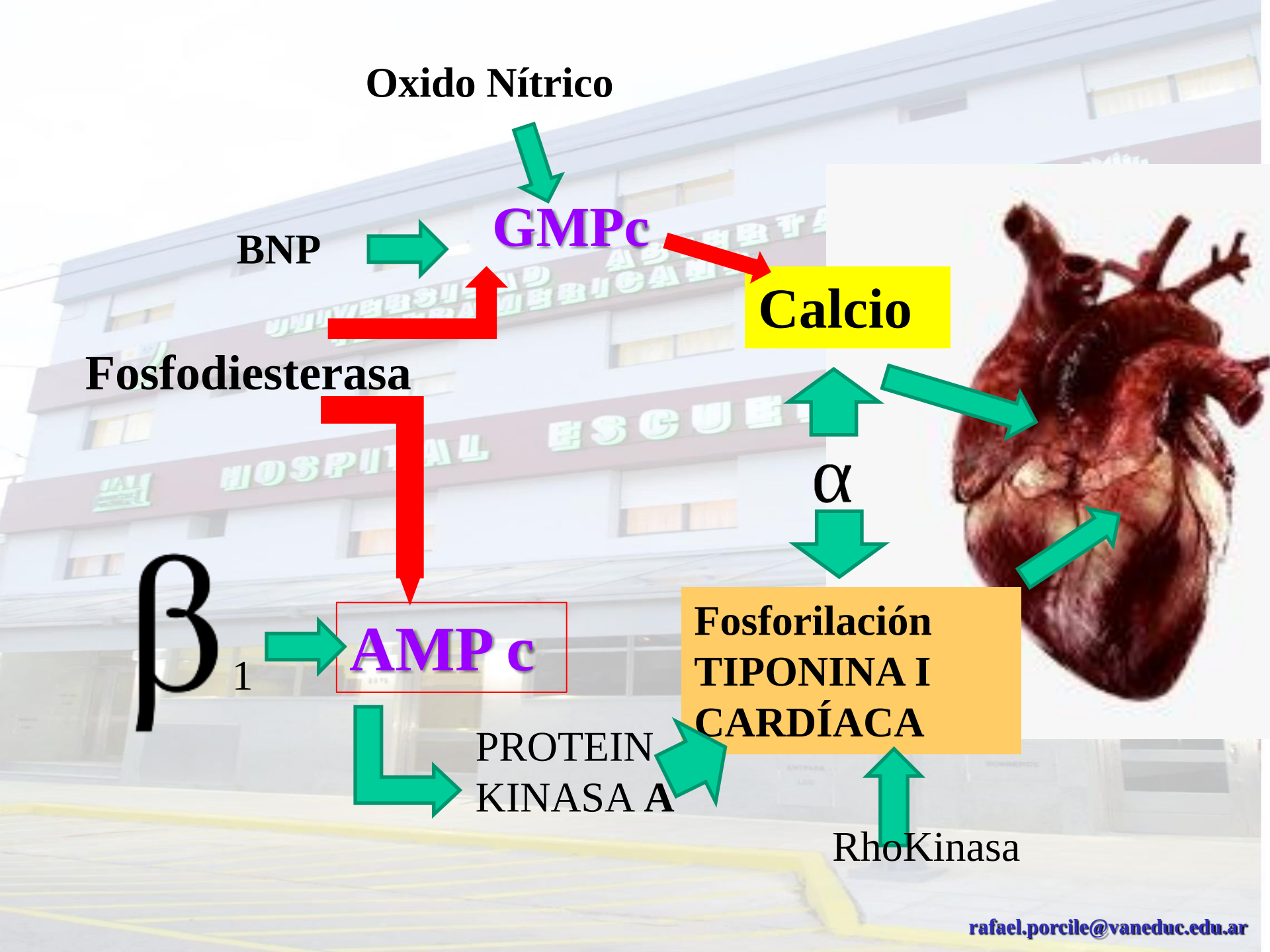
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Ejemplo

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A nivel miocardico

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

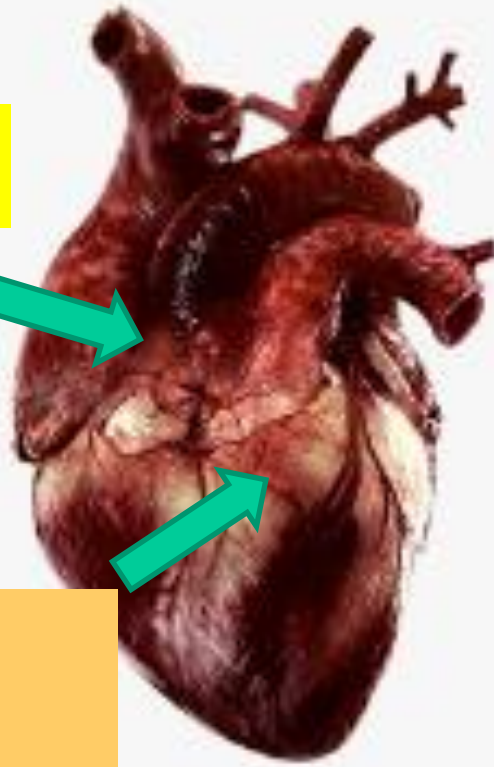
Oxido Nítrico

BNP

GMPc

Fosfodiesterasa

Calcio



α

β_1

AMP c

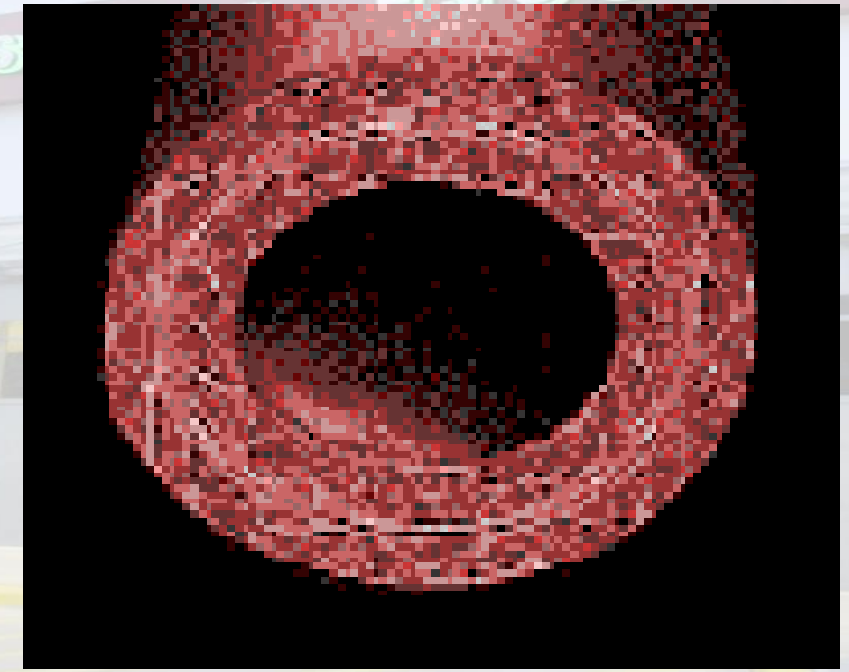
Fosforilación TIPONINA I CARDÍACA

PROTEIN KINASA A

RhoKinasa

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A nivel periférico



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

músculo

Endotelio

Oxido Nítrico

Angiotensina II

Tromboxano A2

Vasopresina

IP3

BNP

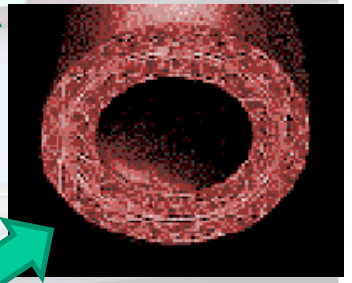
GMPc

Calcio

Fosfodiesterasa

AMP c

α



β_2

AMP c

Fosforilación Catalítica cadena liviana miosina

Pg1/Prostaciclinas

E1

RhoKinasa

Histamina

Angiotensina II

Endotelina

rafaelporcile@vanedu.edu.ar

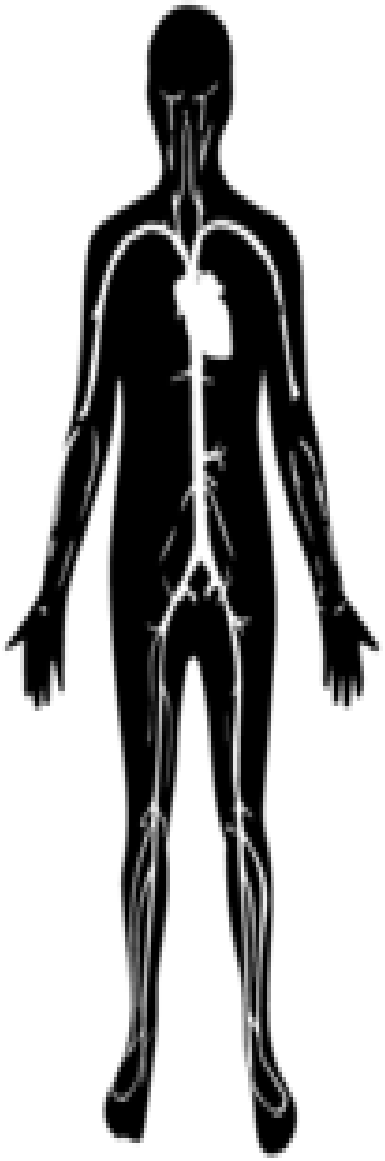
•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inopresores**
  - –Dopamina
  - –Adrenalina
  - –Noradrenalina

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

VASOPRESSORS AND INOTROPES

ADRENERGIC & DOPAMINE RECEPTORS



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Isoproterenol

Dopexamine

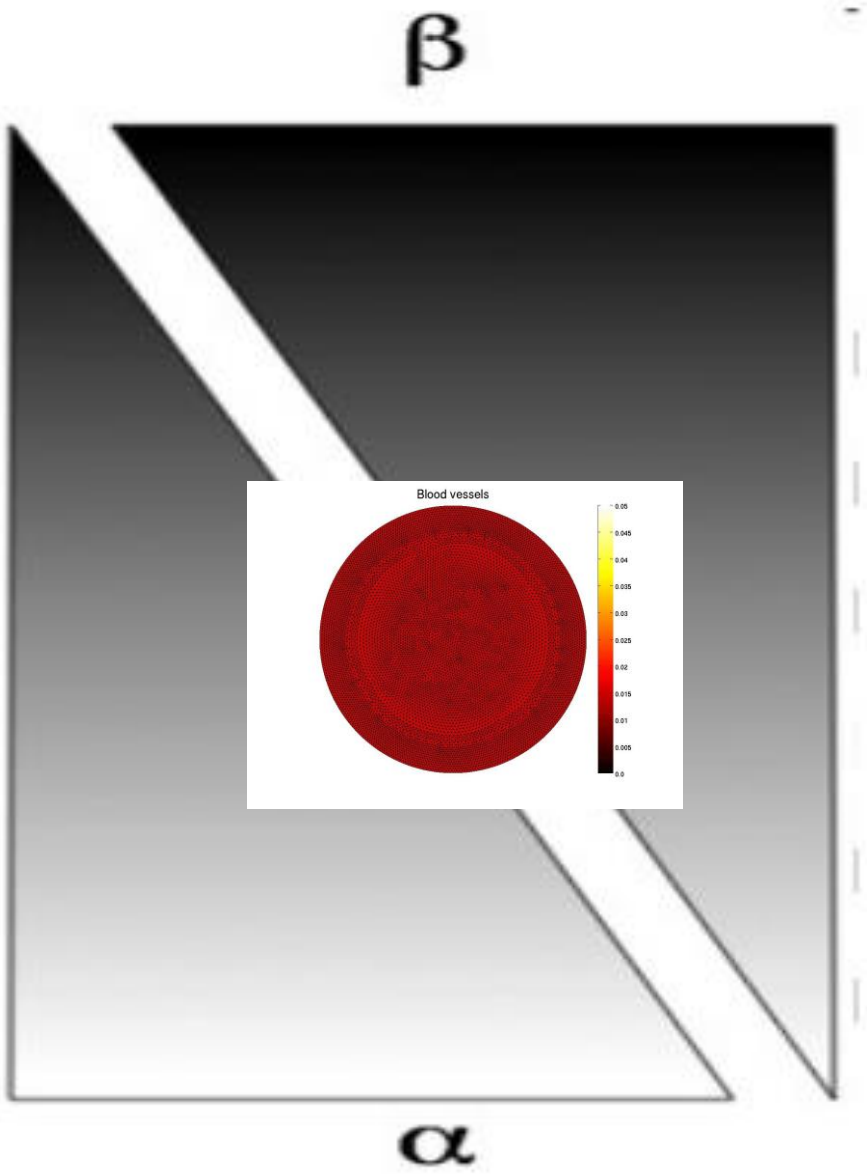
Dobutamine

Dopamine

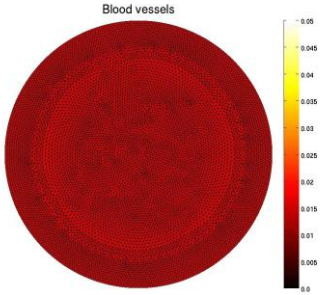
Epinephrine

Norepinephrine

Phenylephrine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



PRESSURE

PE NE Dopa Epi Dobut Dopex Iso

α β

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

adrenalina

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger	Receptor	Biological Agonist
Gs	↑cAMP	β_2	Epinephrine
		A_2	Adenosine
		IP	Prostacyclin
Gi	↓cAMP	α_2	Norepinephrine/ Epinephrine
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase	α_1	Norepinephrine/ Epinephrine
		ET_A	Endothelin-1
		AT_1	Angiotensin II
		V_1	Vasopressin

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger	Receptor	Biological Agonist
Gs	↑cAMP	β_2	Epinephrine
		A_2	Adenosine
		IP	Prostacyclin
Gi	↓cAMP	α_2	Norepinephrine/ Epinephrine
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase	α_1	Norepinephrine/ Epinephrine
		ET_A	Endothelin-1
		AT_1	Angiotensin II
		V_1	Vasopressin

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger	Receptor	Biological Agonist
Gs	↑cAMP	β_2	Epinephrine
		A_2	Adenosine
		IP	Prostacyclin
Gi	↓cAMP	α_2	Norepinephrine/ Epinephrine
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase	α_1	Norepinephrine/ Epinephrine
		ET_A	Endothelin-1
		AT_1	Angiotensin II
		V_1	Vasopressin

Misma molecula efectos diferentes

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Isoproterenol

Dopexamine

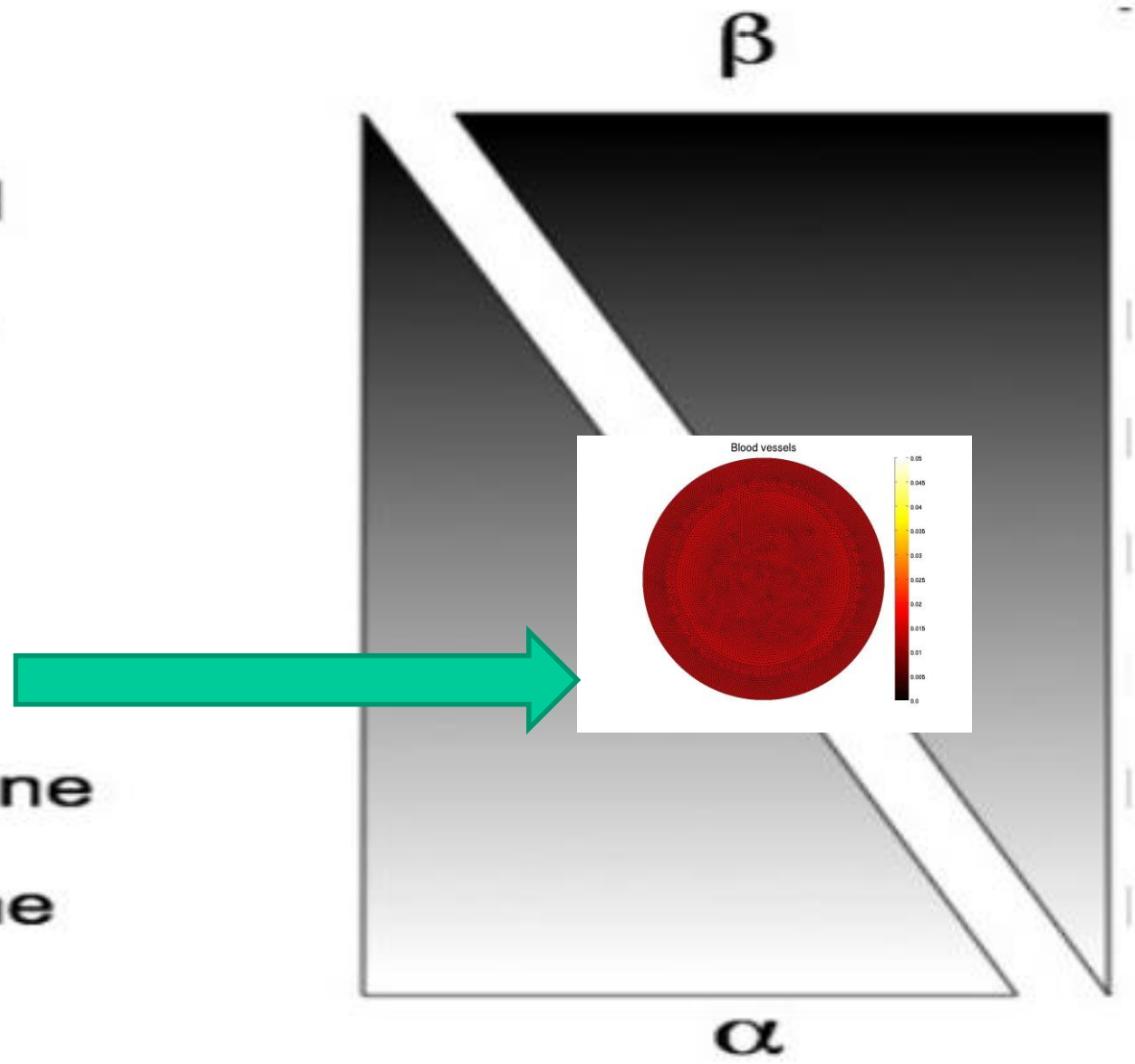
Dobutamine

Dopamine

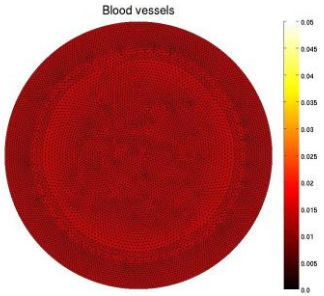
Epinephrine

Norepinephrine

Phenylephrine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



PRESSURE

PE NE Dopa Epi Dobut Dopex Iso

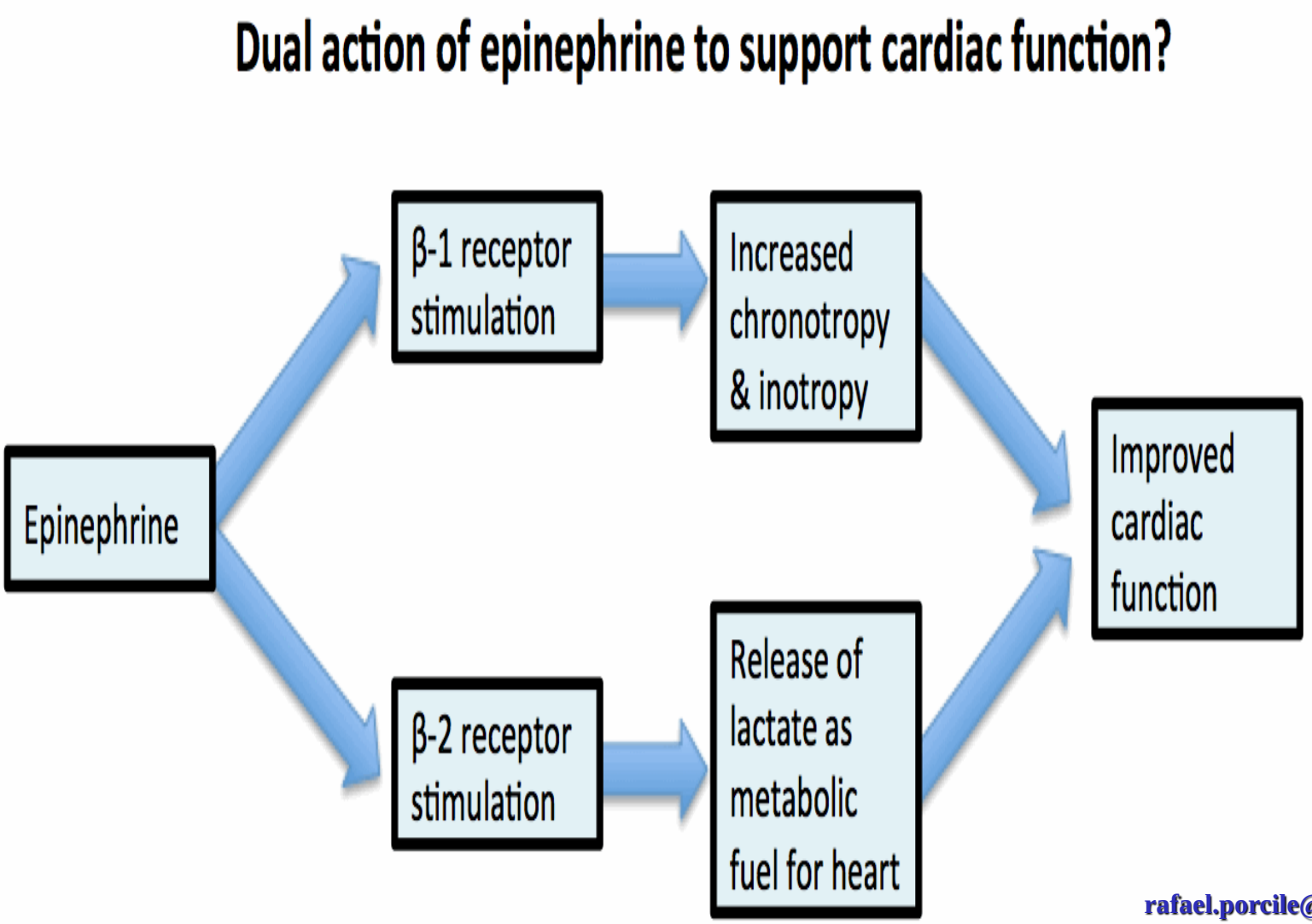
α β

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drug	Inotropy	Heart Rate	SVR
Adrenaline	↑↑	↑↑	↑↑
Noradrenaline	↑	↑ - ↓	↑↑
Dopamine	↑↑	↑ - ↑↑	↑ - ↑↑
Dobutamine	↑↑	↑	↓
Isoprenaline	0 - ↑	↑↑	↓
Phenylephrine	0 - ↓	↓ - 0	↑↑
Ephedrine	↑	↑	↑

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Adrenalina



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

PRESENTACIONES DISPONIBLES

amp. 1 mg/1 ml

jeringa 1 mg/1ml

1- INDICACIONES

- Reacciones anafilácticas.
- Broncoespasmo reversible.
- Edema laringeo.
- Glaucoma de ángulo abierto.
- Paro cardiaco.

2- POSOLOGIA

En adultos:

- Anafilaxis:

0,3-0,5 mg SC (0,3-0,5 mL de solución acuosa 1:1000), puede repetirse cada 10-15 minutos, hasta un máximo de 1 mg/dosis y 5 mg/día.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Apoyo hemodinámico:
0,05-0,1 mg/Kg/minuto IV inicialmente, luego valorar hasta
respuesta hemodinámica deseada; deben evitarse dosis superiores a
0,3 mg/Kg/minuto si es posible

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

NORADRENALINA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger	Receptor	Biological Agonist
Gs	↑cAMP	β_2	Epinephrine
		A_2	Adenosine
		IP	Prostacyclin
Gi	↓cAMP	α_2	Norepinephrine/ Epinephrine
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase	α_1	Norepinephrine/ Epinephrine
		ET_A	Endothelin-1
		AT_1	Angiotensin II
		V_1	Vasopressin

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

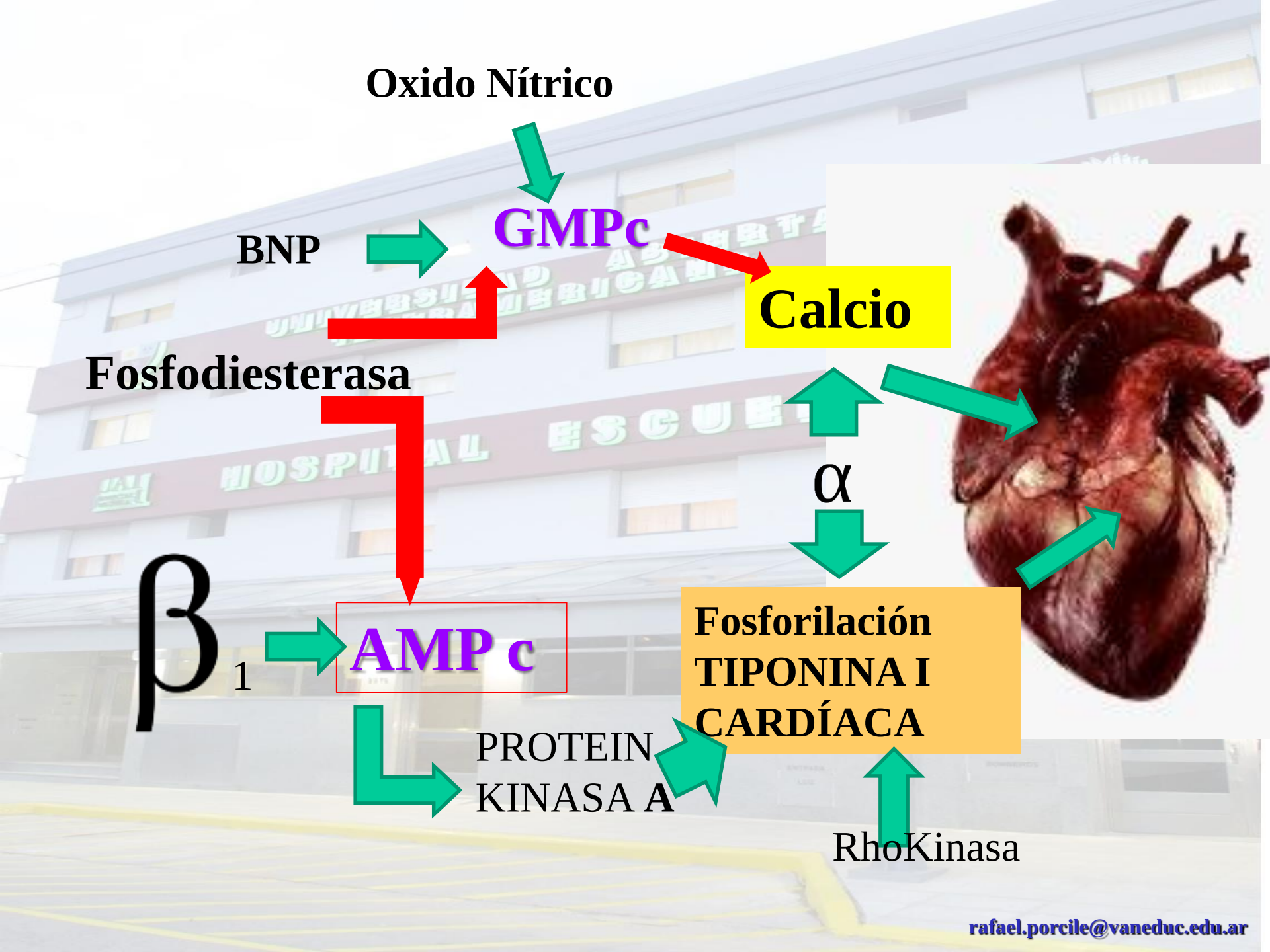
G-protein Linked Vascular Receptors and their Biological Agonists

G-protein	2nd Messenger	Receptor	Biological Agonist
Gs	↑cAMP	β_2	Epinephrine
		A_2	Adenosine
		IP	Prostacyclin
Gi	↓cAMP	α_2	Norepinephrine/ Epinephrine
Gq	↑IP_3 & ↑Rho-kinase	α_1	Norepinephrine/ Epinephrine
		ET_A	Endothelin-1
		AT_1	Angiotensin II
		V_1	Vasopressin

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A nivel miocardico

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

noradrenalina

β_1

AMP c

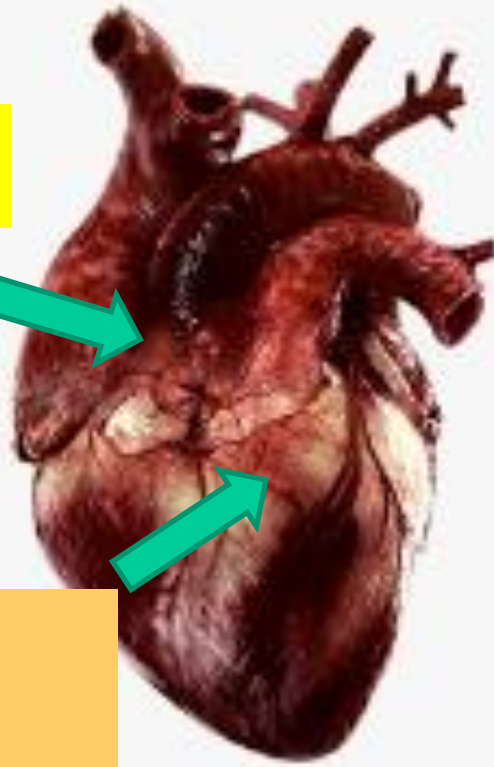
PROTEIN KINASA **A**

Calcio

α

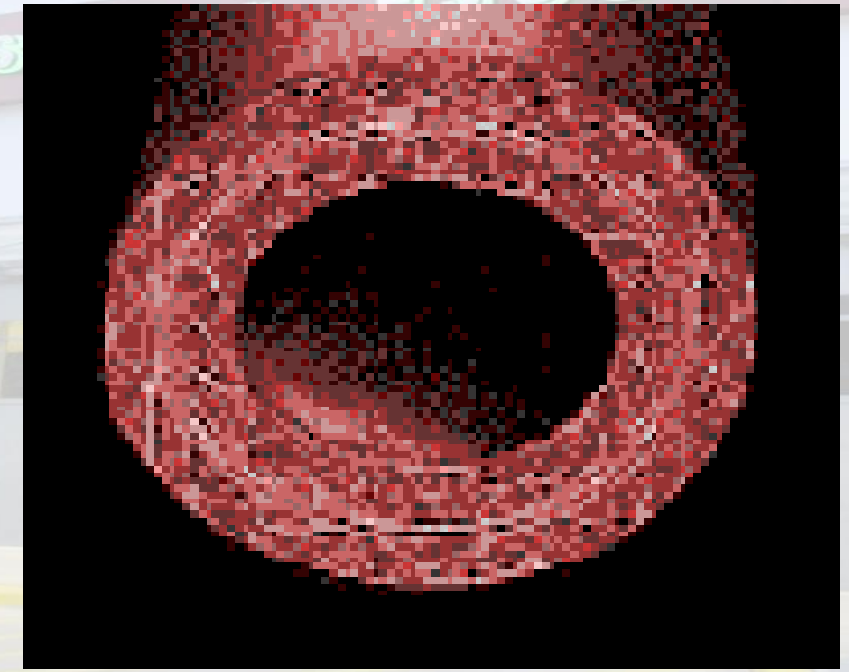
Fosforilación TIPONINA I CARDÍACA

RhoKinasa



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A nivel periférico



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

músculo

Endotelio

Oxido Nítrico

Angiotensina II

Tromboxano A2

Vasopresina

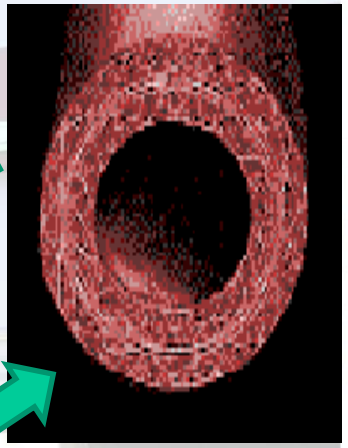
IP3

BNP

GMPc

Calcio

Fosfodiesterasa



α

β_2

AMP c

Fosforilación Catalítica cadena liviana miosina

Pg1/Prostaciclinas

E1

RhoKinasa

Histamina

Angiotensina II

Endotelina

rafaelporcile@vanedu.edu.ar

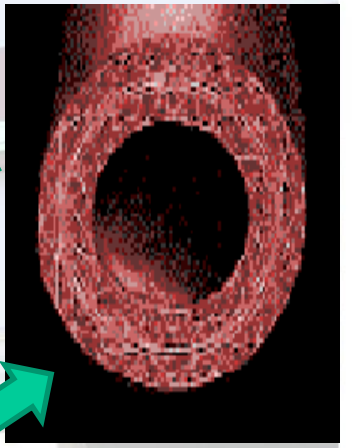
músculo

Endotelio

IP3

Calcio

NORADRENALINA α



Fosforilación Catalítica cadena liviana miosina

RhoKinasa

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

INOTROPICOS Y VASOPRESORES

DROGA	MEC ACCION	DOSIS	PRESENT
Dopamina	Receptor DA1	0,5-3 mcg/kg/m	
	Receptor B1	3-5	amp
	Receptor B1+alfa	5-10 "	200 mg
	Receptor alfa	> 10 "	
Dobutamina	Receptor B1		amp
	Receptor B2?	2-20 mcg/kg/m	250 mg
Isoproterenol	Receptor B1 y B2	1-6 mcg/min	1-2 mg
Adrenalina	Receptor B1 y B2	1-2 mcg/min	amp
	Receptor a y b	2-10 "	1 mg
	Receptor alfa	10-20 "	
NA (Levophed)	Receptor alfa y B1	2-8 mcg IV 4-16 mcg/min	amp 4mg
Fenilefrina	Receptor alfa	5-20 mcg/min	10 mg
Metaraminol	Receptor alfa	8-15 mcg/kg/min	10 mg

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Isoproterenol

Dopexamine

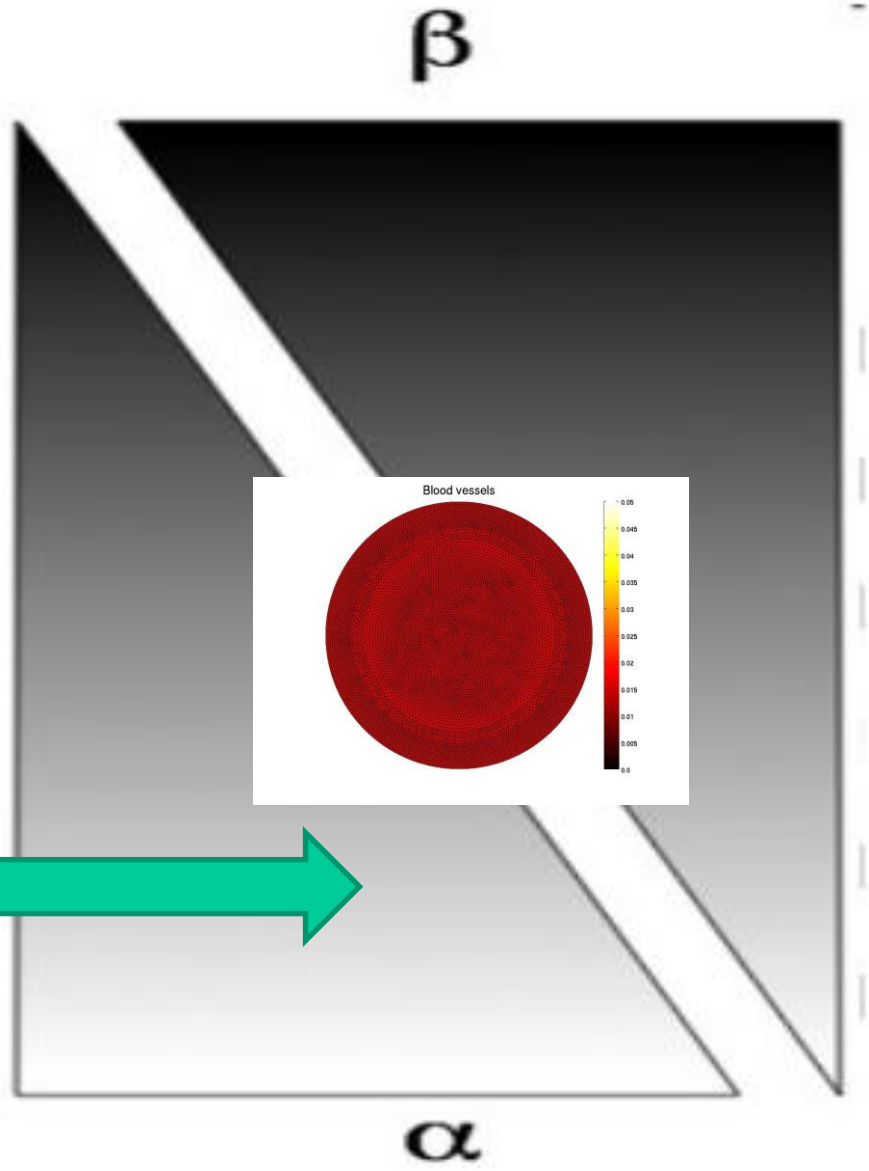
Dobutamine

Dopamine

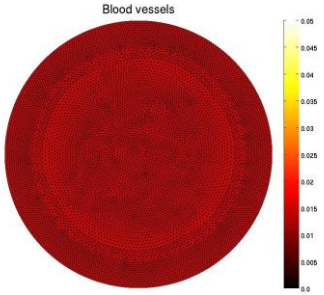
Epinephrine

Norepinephrine

Phenylephrine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



PRESSURE

PE NE Dopa Epi Dobut Dopex Iso

α

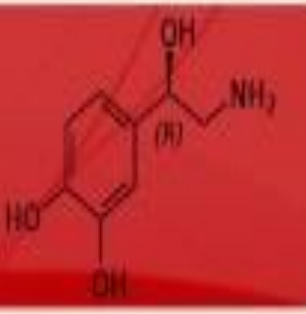
β

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drug	Inotropy	Heart Rate	SVR
Adrenaline	↑↑	↑↑	↑↑
Noradrenaline	↑	↑ - ↓	↑↑
Dopamine	↑↑	↑ - ↑↑	↑ - ↑↑
Dobutamine	↑↑	↑	↓
Isoprenaline	0 - ↑	↑↑	↓
Phenylephrine	0 - ↓	↓ - 0	↑↑
Ephedrine	↑	↑	↑

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

NOREPINEFRINA



DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

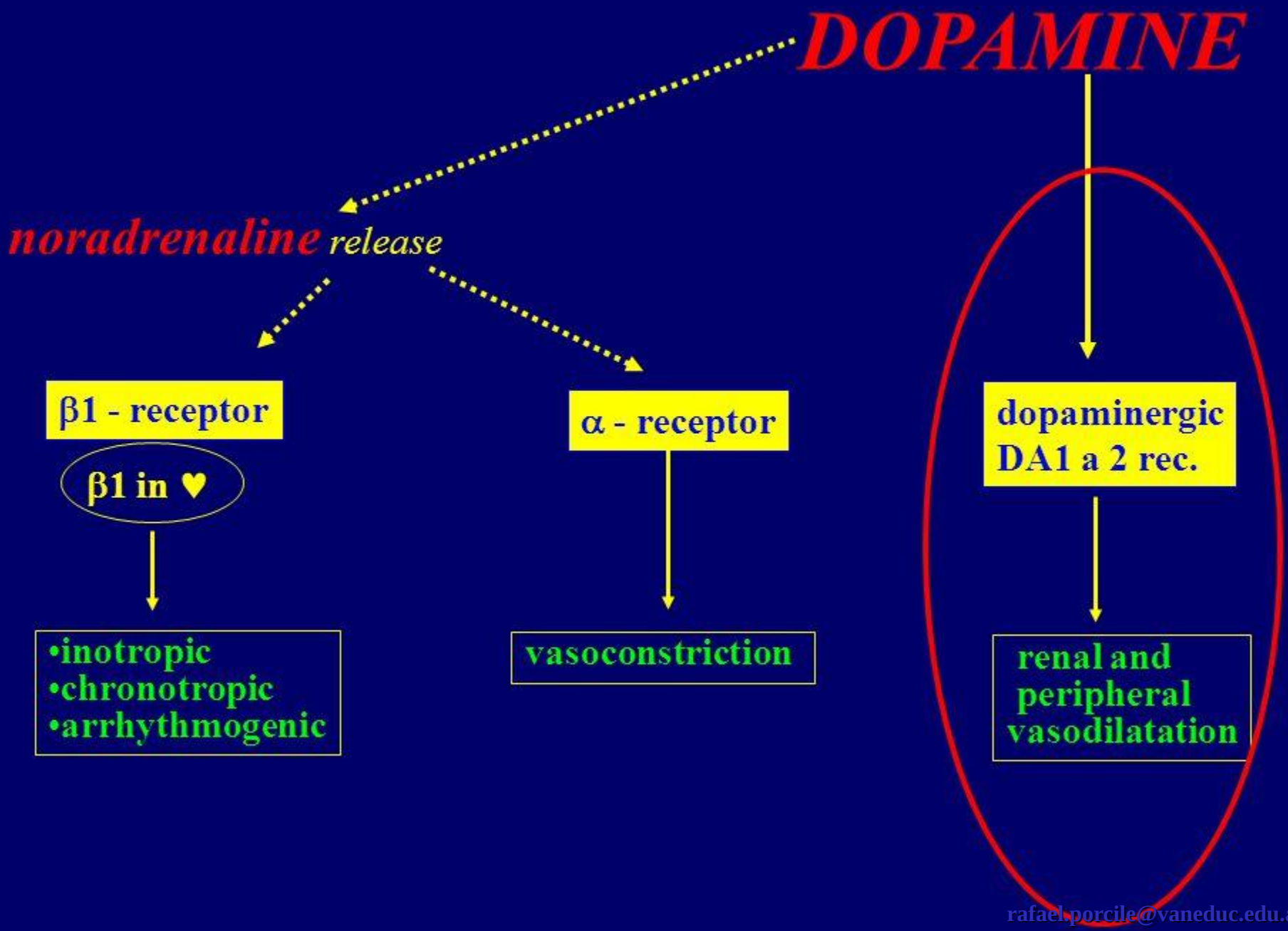
- Ampollas de 4mg (4ml)
- 8 mg/500 ml → **glucosa al 5% únicamente**

DOSIS USUAL INICIAL

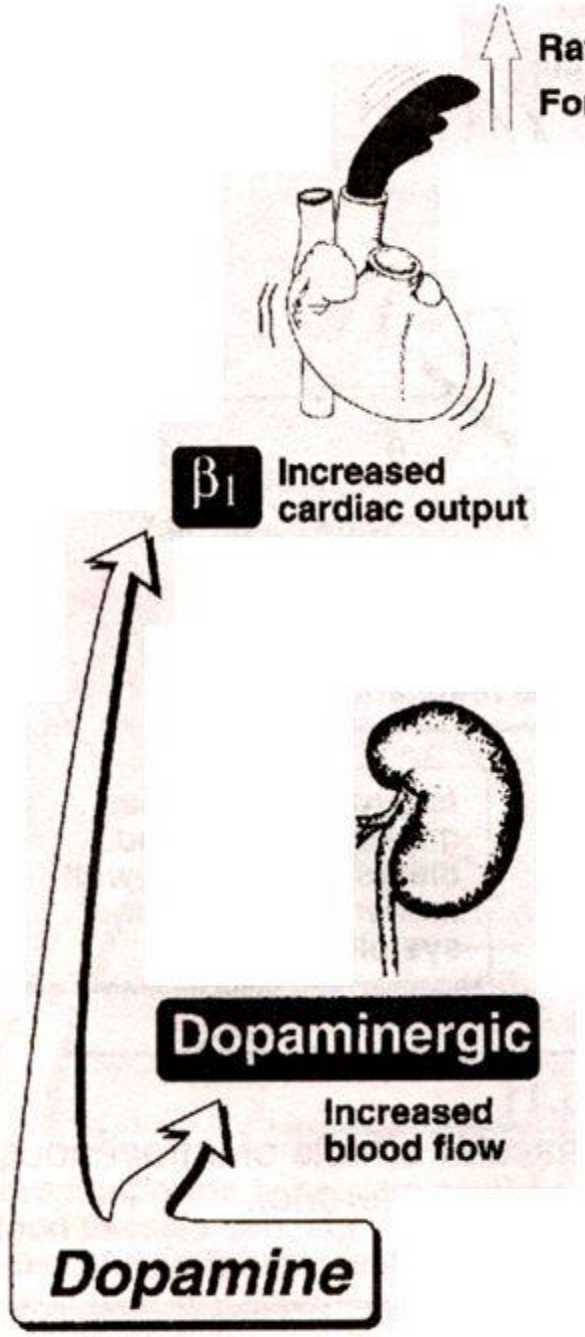
- 1mg/min
- 0,2 – 1,3 ug/K/min → 2 – 8 ug/min para paciente de 70 kg.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@yaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



Dopamine

Pharmacological effects:

α, β receptor, dopaminergic receptor agonists

(1) Cardiac effects : β1 receptor, weak

(2) Vascular effects :

DA receptor: vasodilatation of renal, mesenteric arteries (small doses);

α1 receptor: vasoconstriction of skin, mesenteric/renal vessels (larger doses)

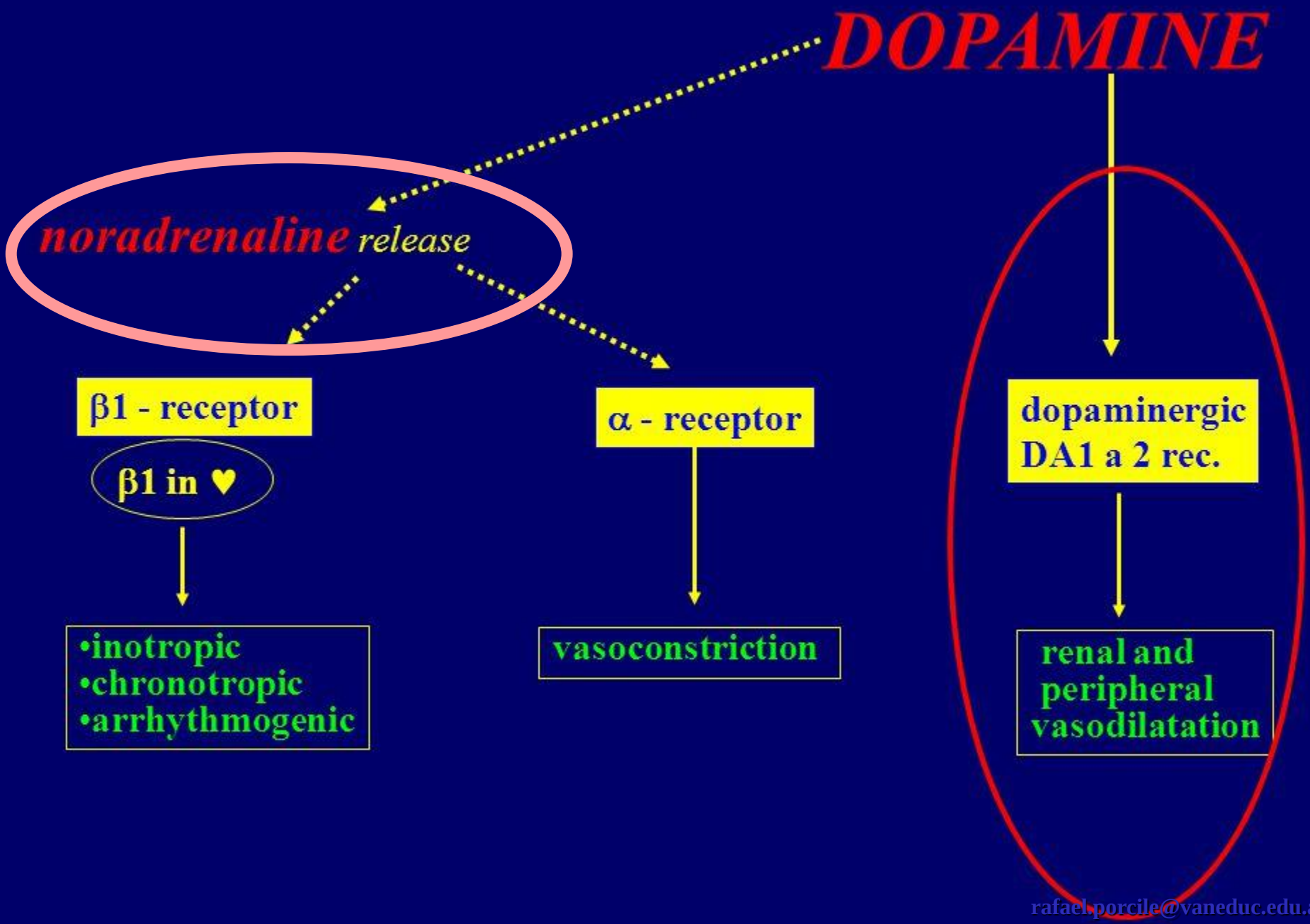
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Peripheral Dopamine Receptor Subtypes

	DA_1	DA_2
Location	• Postsynaptic smooth muscle • Proximal tubule • Cortical collecting duct	• Presynaptic • Glomerulus • Renal nerves • Adrenal cortex
Secondary Messenger	G-protein linked increased adenylate cyclase	Inhibition of adenylate cyclase decreased NE release
Systemic Effects	Peripheral vasodilation	Peripheral vasodilation
Renal Effects*	• Increased RBF • Increased GFR or no change • Natriuresis (inhibition of NA/K ATPase via protein kinase C and NA/H exchanger via adenyl cyclase) • Diuresis	• Decreased RBF • Decreased GFR • Decreased Na and H_20 excretion • Decreased aldosterone

* Carey RM, et al. Am J Hypertens, 1990;3(6Pt2):59S-63S

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DOPAMINA

noradrenalina

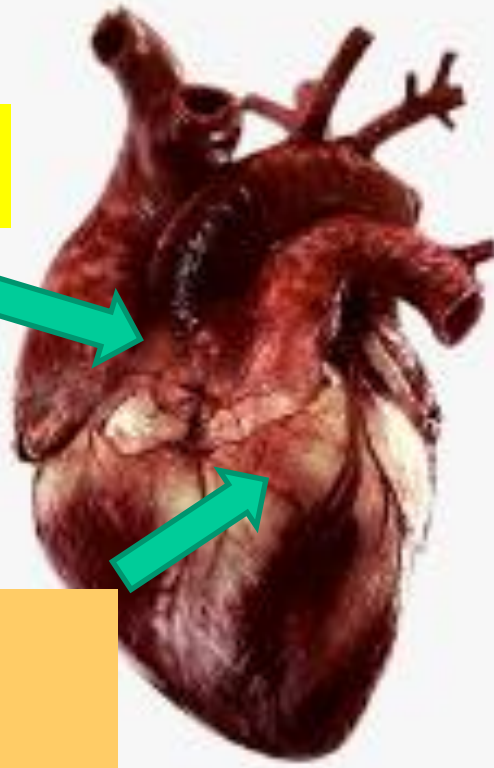
β_1 → **AMP c** → PROTEIN KINASA **A**

Calcio

α

Fosforilación TIPONINA I CARDÍACA

RhoKinasa



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

músculo

Endotelio

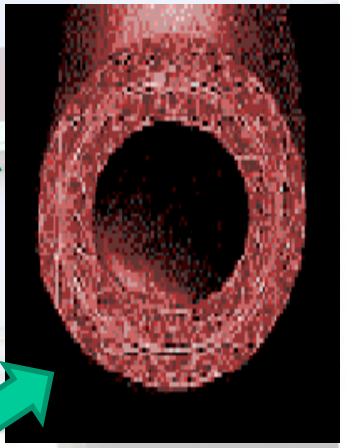
DOPAMINA

NORADRENALINA

IP3

Calcio

α



Fosforilación Catalítica cadena liviana miosina

RhoKinasa

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

INOTROPICOS Y VASOPRESORES

DROGA	MEC ACCION	DOSIS	PRESENT
Dopamina	Receptor DA1	0,5-3 mcg/kg/m	
	Receptor B1	3-5 "	amp
	Receptor B1+alfa	5-10 "	200 mg
	Receptor alfa	> 10 "	
Dobutamina	Receptor B1		amp
	Receptor B2?	2-20 mcg/kg/m	250 mg
Isoproterenol	Receptor B1 y B2	1-6 mcg/min	1-2 mg
Adrenalina	Receptor B1 y B2	1-2 mcg/min	amp
	Receptor a y b	2-10 "	1 mg
	Receptor alfa	10-20 "	
NA (Levophed)	Receptor alfa y B1	2-8 mcg IV 4-16 mcg/min	amp 4mg
Fenilefrina	Receptor alfa	5-20 mcg/min	10 mg
Metaraminol	Receptor alfa	8-15 mcg/kg/min	10 mg

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Dose Dependent effect of Dopamine

<3 mcg	3 - 10 mcg	> 10 mcg
Modest ↑ CO	↑Contractility	↑ HR,
↑ Renal BF	Minimal change in HR and SVR	Vasoconstriction
↓Proximal Tub. Na Absorbtion	↑ Renal BF	↑/ ↓ Renal BF
↑ Splanchnic BF	↑ Splanchnic BF	↓/↑ Splanchnic BF

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Isoproterenol

Dopexamine

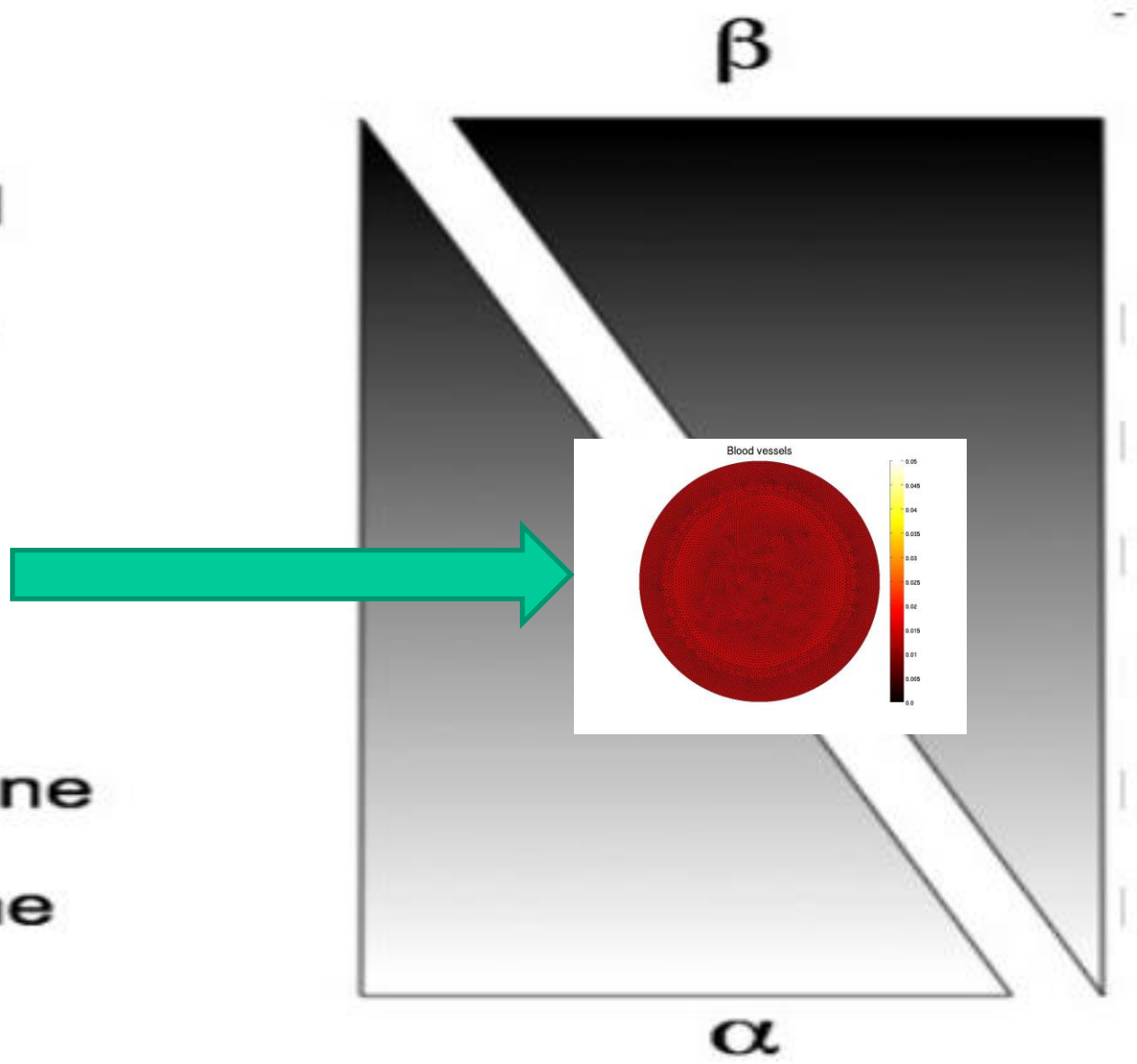
Dobutamine

Dopamine

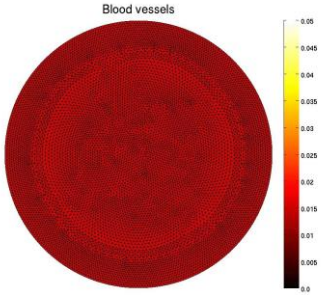
Epinephrine

Norepinephrine

Phenylephrine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



PRESSURE

PE NE Dopa Epi Dobut Dopex Iso

α β

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drug	Inotropy	Heart Rate	SVR
Adrenaline	↑↑	↑↑	↑↑
Noradrenaline	↑	↑ - ↓	↑↑
Dopamine	↑↑	↑ - ↑↑	↑ - ↑↑
Dobutamine	↑↑	↑	↓
Isoprenaline	0 - ↑	↑↑	↓
Phenylephrine	0 - ↓	↓ - 0	↑↑
Ephedrine	↑	↑	↑

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

EXTRAVASACIÓN DOPAMINA

rafael.porcile@yaneduc.edu.ar

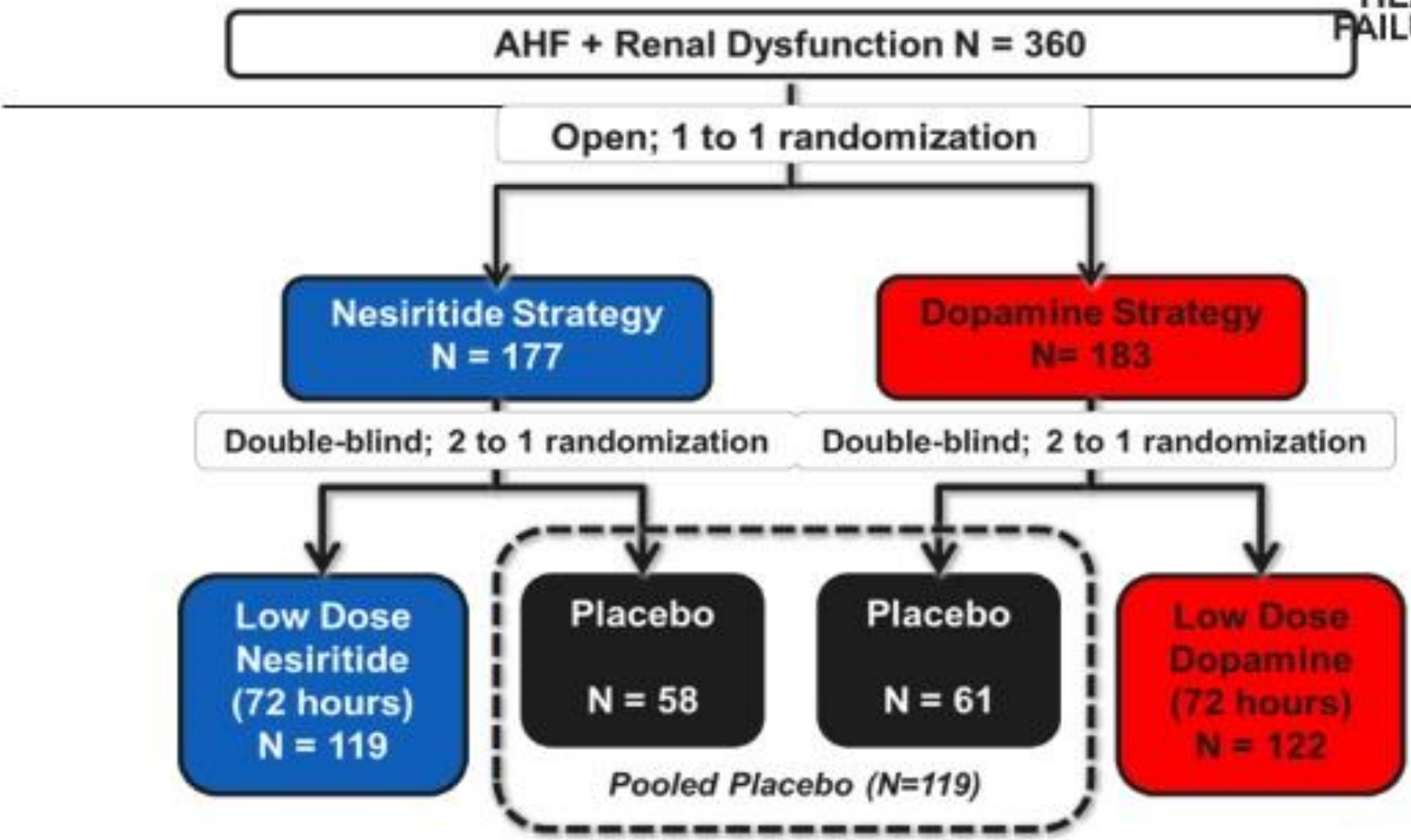
Efecto diurético de la Dopamina ¿verdad o mito?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Que pasa con la dopamina a dosis… “diuréticas”

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

ROSE Study Design



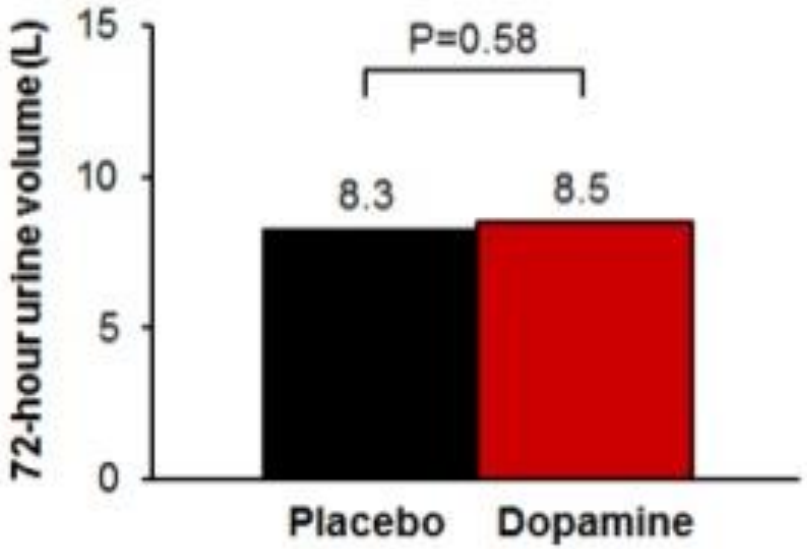
Standardized Diuretic Dosing For 1st 24 hours

2.5 x Outpt Furosemide Equivalent in Divided (BID) IV Doses

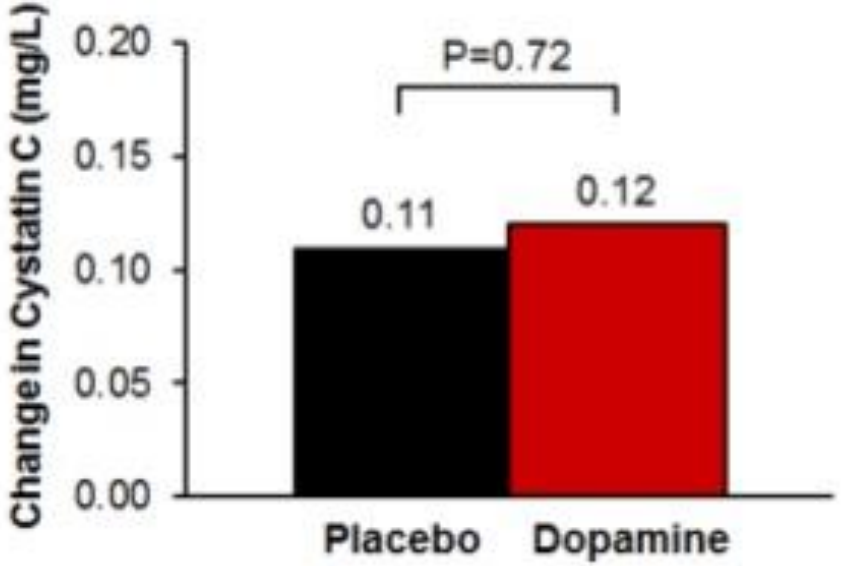
Low Dose Dopamine:
Co-primary End-points

HEART FAILURE NETWORK

72 Hour Urine Volume



Change in Cystatin-C



Chen, HH et al. JAMA 2013

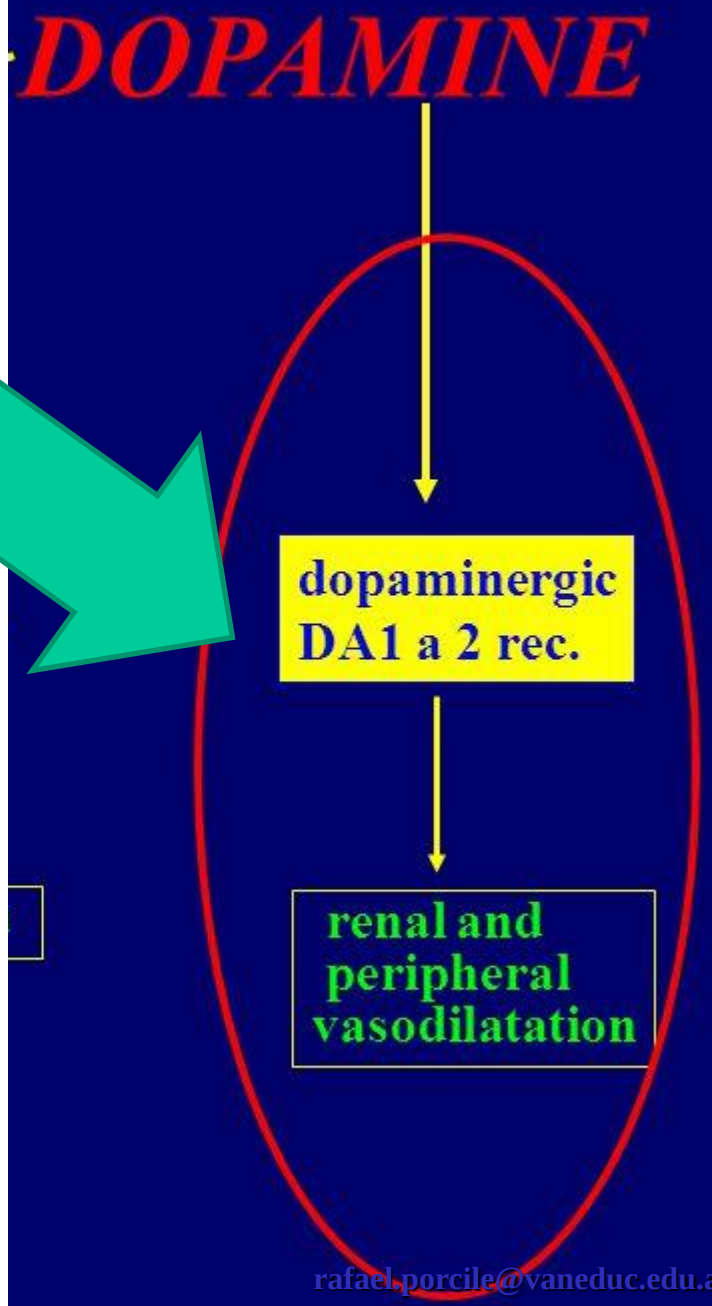
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

QUE DICE LA FISIOLOGÍA…

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

INOTROPICOS Y VASOPRESORES

DROGA	MEC ACCION	DOSIS	PRESENT
Dopamina	Receptor DA1		0,5-3 mcg/kg/m
	Receptor B1	amp	5
	Receptor B1+alfa	200 mg	"
	Receptor alfa	”	> 10
Dobutamina	Receptor B1	amp	
	Receptor B2?	250 mg	2-20 mcg/kg/m
Isoproterenol	Receptor B1 y B2	1-2 mg	1-6 mcg/min
Adrenalina	Receptor B1 y B2		1-2



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

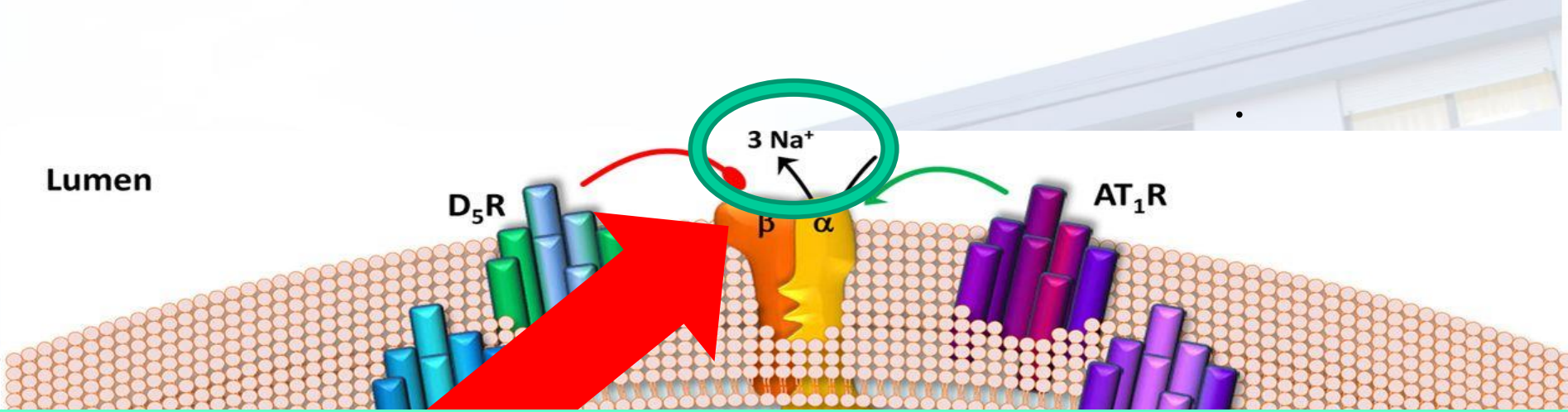
¿Solo vasodilatación?

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Dopamine D_1-like receptors regulate the α_{1A}-adrenergic receptor in human renal proximal tubule cells and D_1-like dopamine

American Journal of Physiology - Renal Physiology Published 1 December 2014 Vol. 307 no. 11, F1238-F1248 DOI: 10.1152/ajprenal.00119.2014

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



La dopamina reduce la absorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal

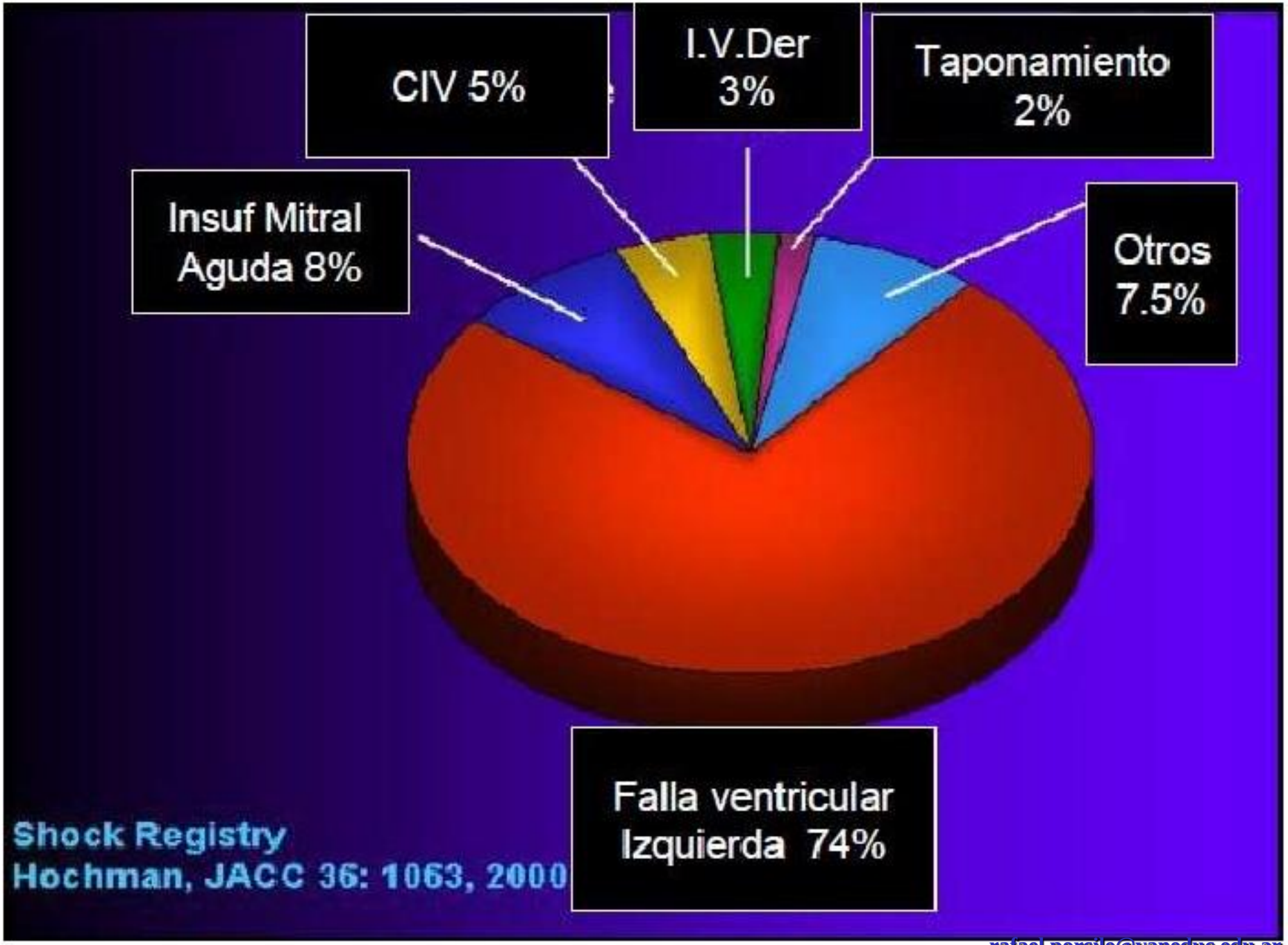
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

La Biblioteca Cochrane

Barrington K, Brion LP Dopamina versus ningún tratamiento para prevenir la disfunción renal en recién nacidos prematuros tratados con indometacina *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford

La dopamina **mejoró la diuresis**
[DMP: 0,68 ml/kg/hora
(IC del 95%: 0,22; 1,44)],
pero no hubo pruebas del efecto sobre la creatinina sérica


VASOPRESSORS & INOTROPES
Dopamine Vs. Norepinephrine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Signos de hipoperfusión ?

Valoración del estado volumétrico periférico ¿frío o caliente ?

Incapacidad de valoración del estado de volumen considerar ecocardiograma y catéter S G

Vía aérea, ventilación, acceso venoso, ECG , Laboratorio y Rx torax

Hipovolemia + periferia fría (sospecha de pérdida oculta o evidente)

Hipovolemia + periferia caliente, ¿ signos de infección ?

Hipervolemia + historia subgestiva de un problema de bomba

Shock Hipovolémico

Reemplazo de volumen
Transfusión de sangre

Control de la pérdida

Cirugía o reoperación

Shock Hiperdinámico

Reeemplazo de volumen vasopresores , ATB, drenaje del foco infeccioso, corticoides, vasopresina, considerar proteina C activada.

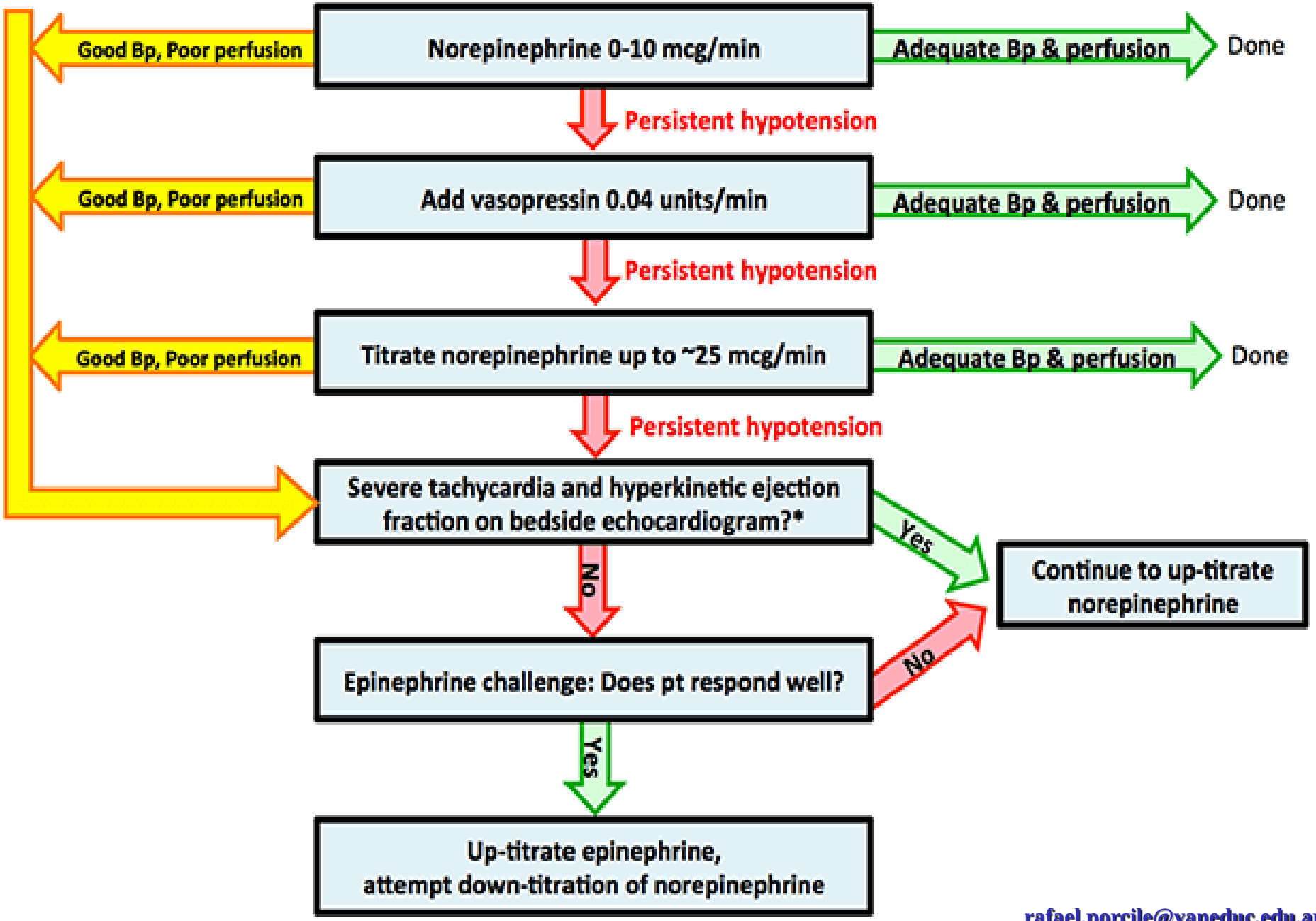
A-ShockCardiogénico

B-Shock obstructivo

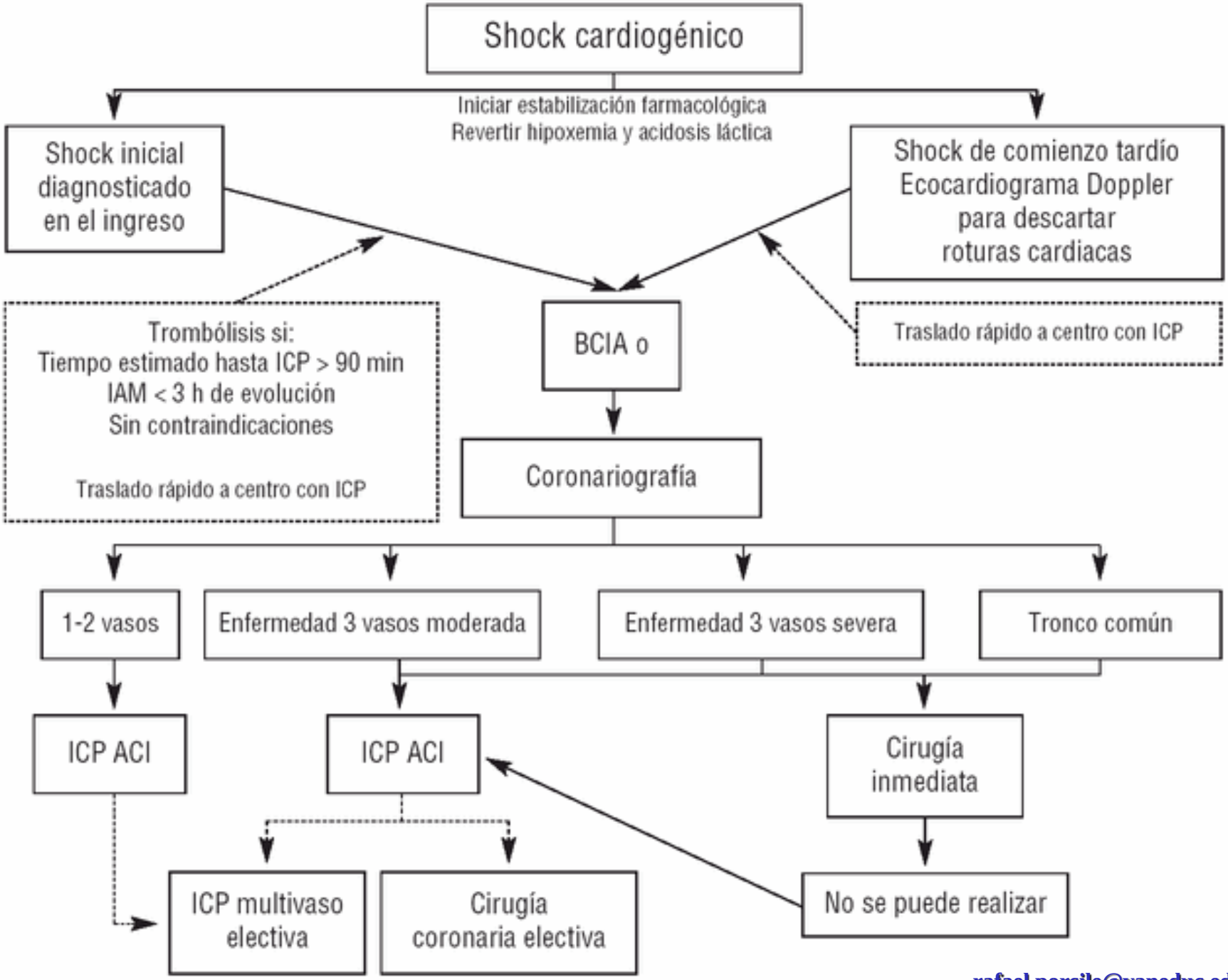
A-Inotrópicos, balón de contrapulsación, trombolíticos revascularización B- Punción evacuadora

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Vasopressor titration algorithm for septic shock



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Elección de inotrópicos y vasopresores

1-IC < 2,2 + TAM < 60 mm Hg+FC < 110

Dopamina 5-20 mcg/kg/min
Adrenalina 2-4 mcg/min

2-Idem anterior pero FC > 110 lpm

Noradrenalina 4-8 mcg/min

3-IC < 2,2+ TAM > 60 mm Hg+RVS altas

Dobutamina 3-10 mcg/kg/min
Amrinone 5-10 mcg/kg/min
Milrinone 0,35-0,75 mcg/kg/min

4- IC < 2,2 + TAM > 60 mm Hg+FC baja

Isoproterenol 2-4 mcg/min

5-IC > 3+ TAM < 60 mm Hg+RVS bajas

Fenilefrina 5-20 mcg/min
Metaraminol 5-20 mcg/kg/min

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inopresores**
  - Dopamina
  - Adrenalina
  - Noradrenalina
- **Inodilatadores**
  - Dobutamina
  - Isoproterenol
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa
  - Dopexamina
  - Levosimendan

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inodilatadores**
  - **–Dobutamina**
  - **–Isoproterenol**
  - **–Inhibidores de la fosfodiesterasa**
  - **–Dopexamina**
  - **–Levosimendan**

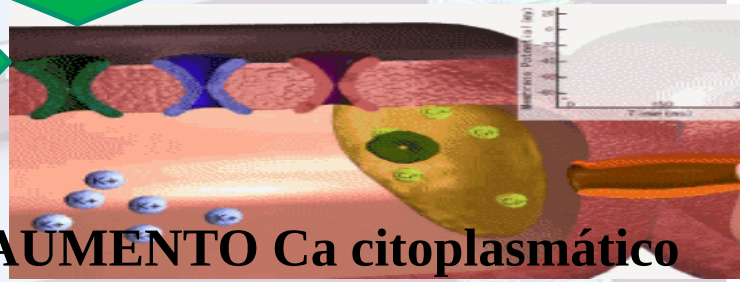
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Nuevas clasificaciones de inotrópicos se han puesto en marcha en función de los nuevos conceptos en dinámica del calcio

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

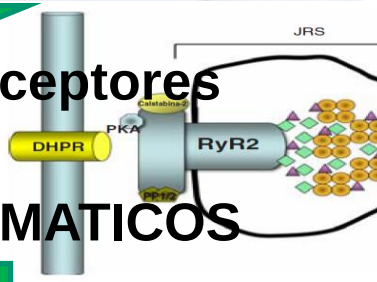
DIASTOLE

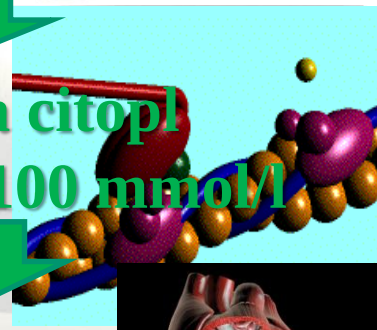
CANALES ltcc *(LT CALCIUM CHANNELS)*



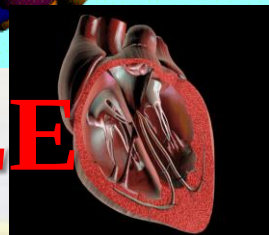
AUMENTO Ca citoplasmático
de 0.1 a 10 mmol/l

Activación receptores
Ryanodina
SARCOPLASMATICOS





AUMENTO Ca citopl
de10 mmol/l a 100 mmol/l



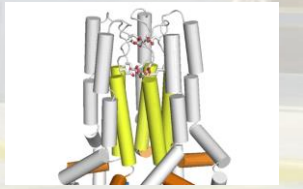
SISTOLE

Receptores
Adrenergicos

CaMKII
Calmodulina

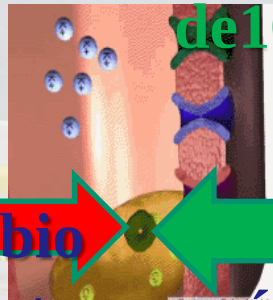
PKA: Protein
kinasa a

PNL:
fosfolamban

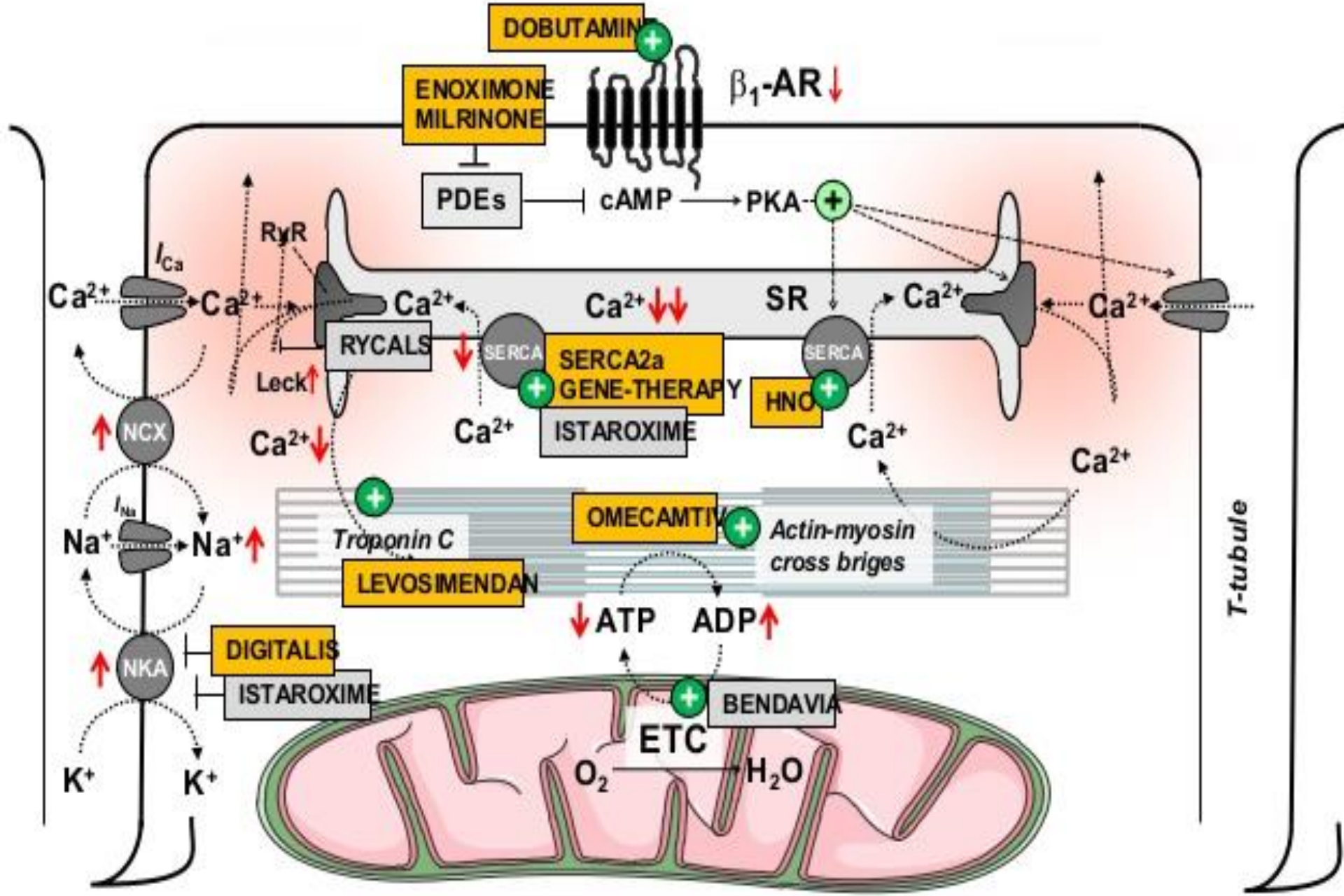


Recaptación sarcoplasmica de calcio

*S*arcoplasmic
*E*ndo
*R*eticul
Ca pump



Intercambio
Na/Ca gasto energía



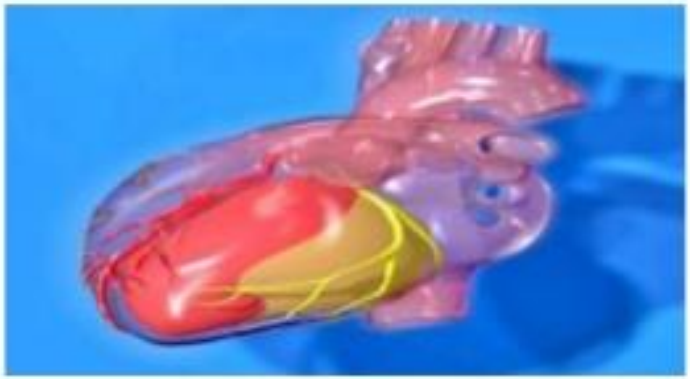
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DOBUTAMINA

Mecanismo de acción:

Su mecanismo primario es la estimulación directa de receptores β_1 del sistema nervioso simpático ,y tb es un agonista selectivo de los receptores b-1



Uso terapeutico:

La **dobutamina** es una amina simpaticomimético usada en el tratamiento de insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico. Como los que ocurren durante la cirugía cardíaca o en casos de shock séptico.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Right Heart Failure

Respiratory distress
Peripheral edema
Systemic hypoperfusion
Right axis deviation (EKG)
Right heart enlargement and/or decreased contractility on bedside echo

Is there a RV afterload (i.e. pulmonary vascular resistance) problem?

Myocardial Ischemia (inferior MI)

No

Treat triggering factors & provide supportive care:
sepsis, anemia, arrhythmia, pulmonary embolism

Yes

Pre-existing pulmonary arterial hypertension
Increased Pulmonary vascular resistance due to:
- Pulmonary embolism
- ARDS
- LV Congestion

Usually insufficient —> volume resuscitation — Optimize preload — If fluid excess present —> diuresis, dialysis
Correct Hypoxia, acidemia, hypercarbia; — Reduce Afterload — Correct Hypoxia, acidemia, hypercarbia; pulmonary vasodilation (e.g. NO)

Optimize cardiac output — Dobutamine

Correct perfusion with PCI or thrombolysis — Optimize perfusion pressure — Norepinephrine

Isoproterenol

Dopexamine

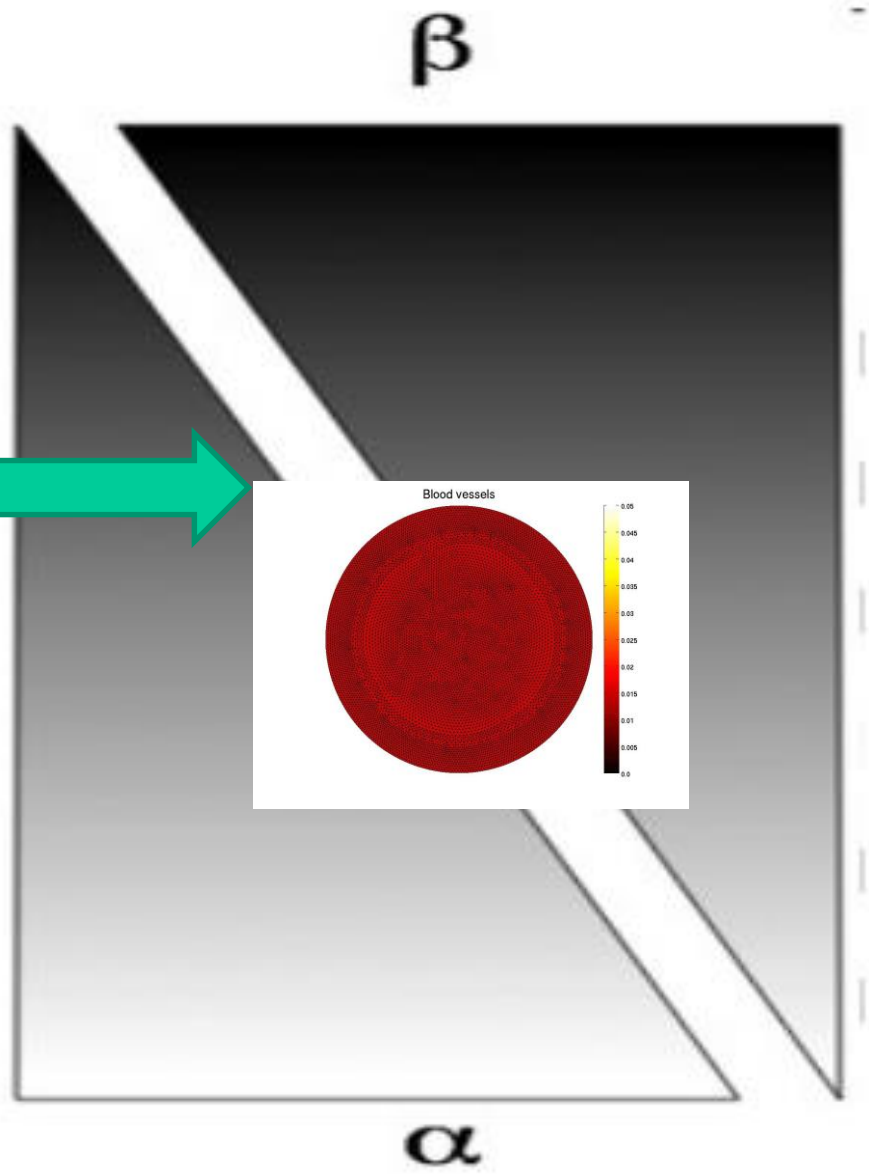
Dobutamine

Dopamine

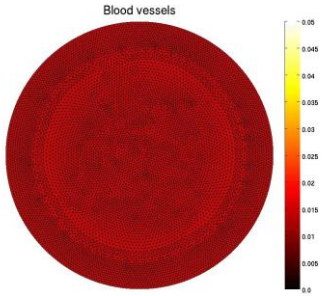
Epinephrine

Norepinephrine

Phenylephrine



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

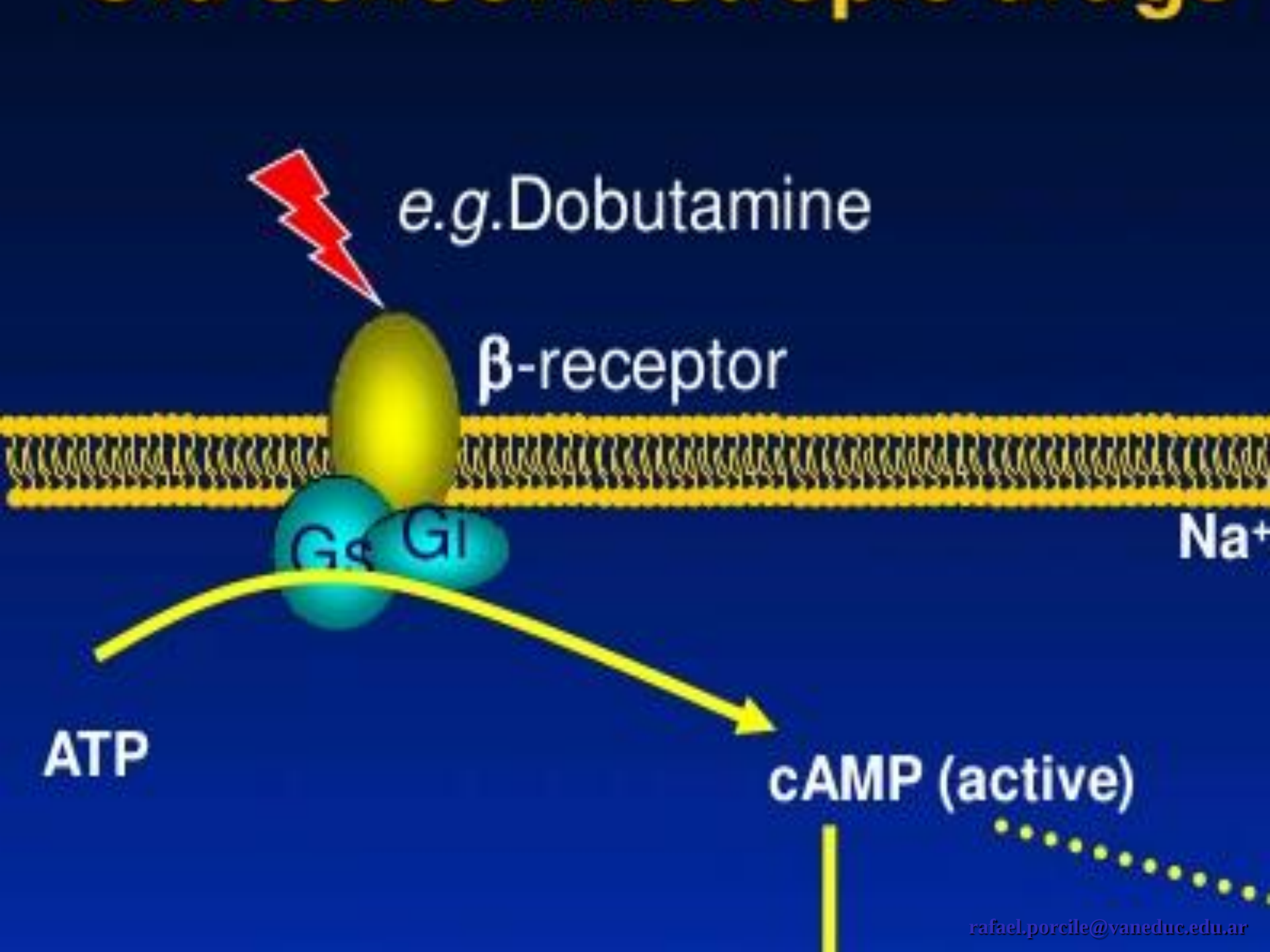


PRESSURE

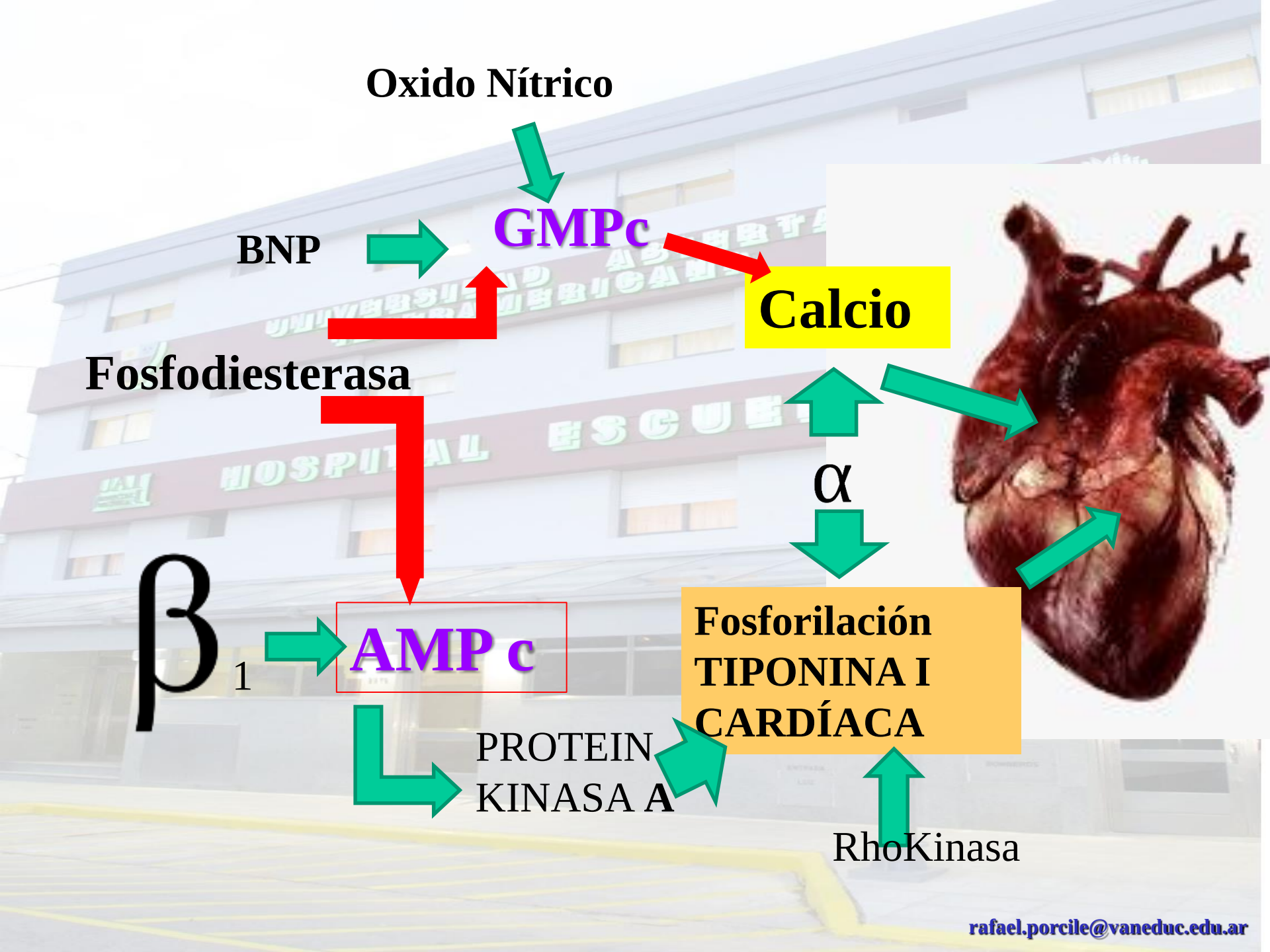
PE NE Dopa Epi Dobut Dopex Iso

α β

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



A nivel miocardico



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DOBUTAMINA

β_1 → **AMP c**

→ PROTEIN KINASA **A**

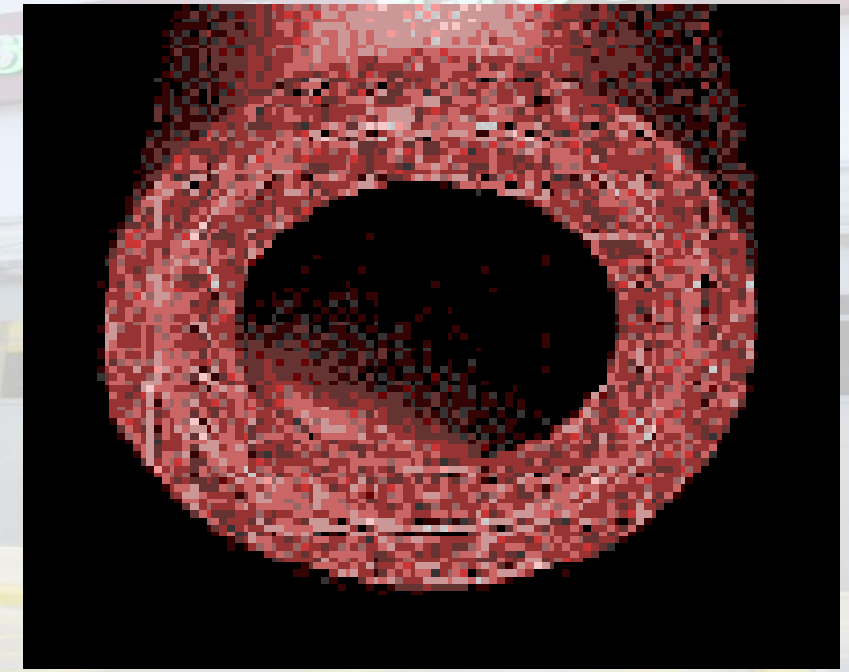
→ **Fosforilación TIPONINA I CARDÍACA**

RhoKinasa →

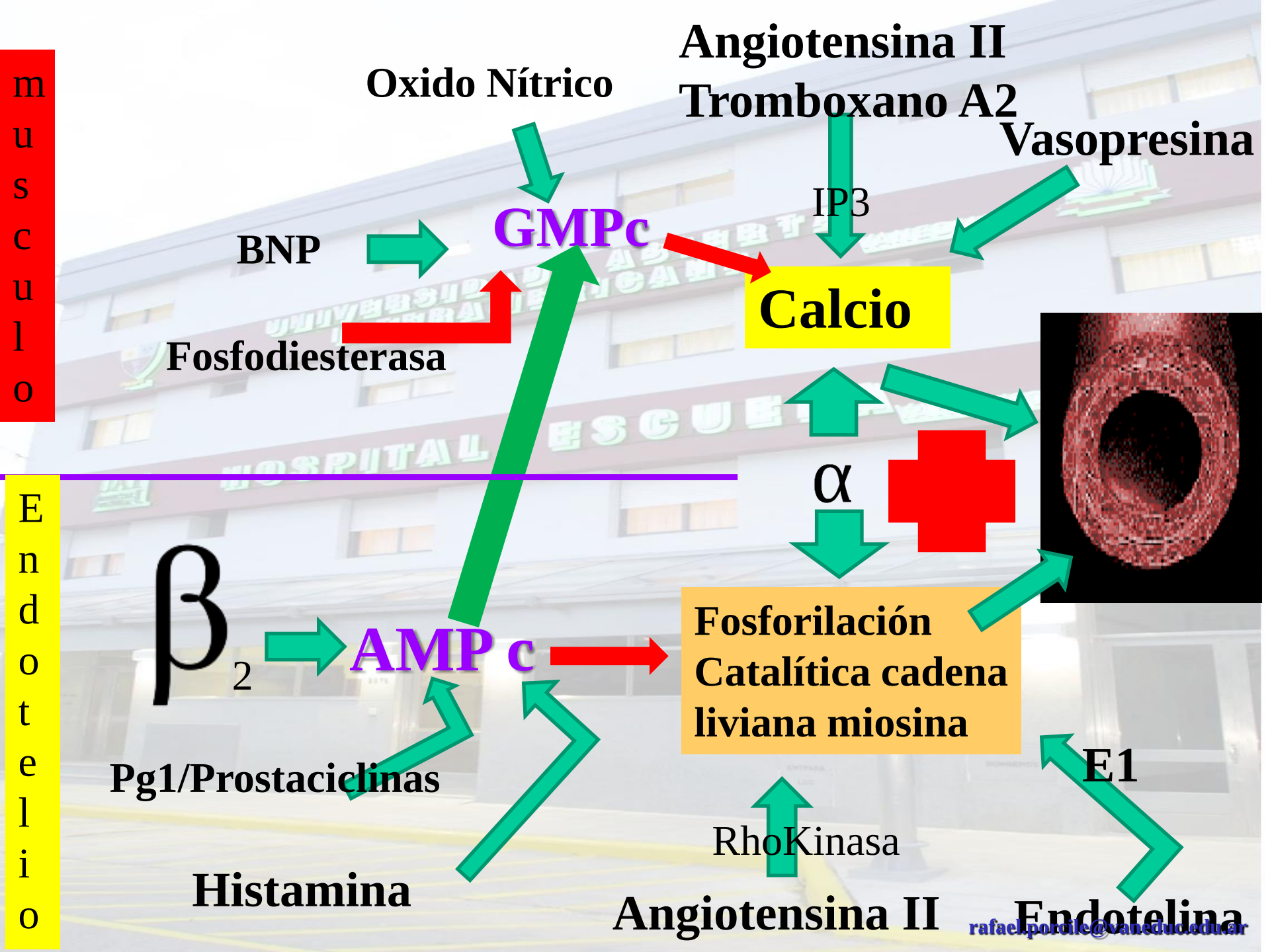
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar


DOBUTAMINE
≥ 5 µg/kg/min
Beta Receptors
More homogenously distributed
• Positive inotropy# (direct)
• Decreased myocardial compliance (diastolic)
• Improved myocardial QO_2
• Positive chronotropy#
• Peripheral vasodilation#
• Metabolic effects
≥ 5 µg/kg/min
Alpha Receptors
More homogenously distributed
• Positive inotropy#
• Decreased myocardial compliance (diastolic)
• Vasoconstriction
• Metabolic effect

A nivel periférico



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar


Angiotensina II
Tromboxano A2
Oxido Nítrico
Vasopresina
IP3
GMPc
BNP
Calcio
Fosfodiesterasa
α
β 2
AMP c
Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina
Pg1/Prostaciclinas
E1
RhoKinasa
Histamina
Angiotensina II
Endotelina
músculo
Endotelio
rafaelporcile@vanedu.edu.ar

músculo

Endotelio

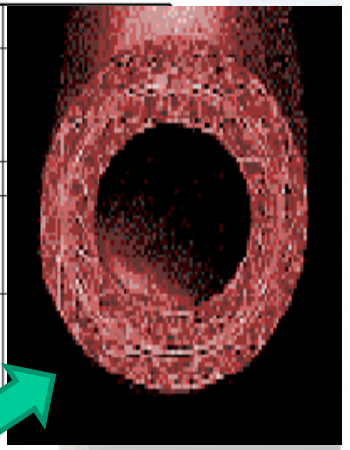
DOBUTAMINA

β_2 → AMP c →

Fosforilación Catalítica cadena liviana miosina

Differences between β_1, β_2 and β_3

	Beta-1	Beta-2
Location	**Heart** and JG cells	**Bronchi, uterus**, Blood vessels, liver, urinary tract, eye
Agonist	Dobutamine	Salbutamol
Antagonist	Metoprolol, Atenolol	Alpha-methyl propranolol
Action on NA	Moderate	Weak



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Drug	Inotropy	Heart Rate	SVR
Adrenaline	↑↑	↑↑	↑↑
Noradrenaline	↑	↑ - ↓	↑↑
Dopamine	↑↑	↑ - ↑↑	↑ - ↑↑
Dobutamine	↑↑	↑	↓
Isoprenaline	0 - ↑	↑↑	↓
Phenylephrine	0 - ↓	↓ - 0	↑↑
Ephedrine	↑	↑	↑

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Effects of Dobutamine on Left Ventricular Performance, Coronary Dynamics, and Distribution of Cardiac Output in Conscious Dogs

STEPHEN F. VATNER, ROBERT J. MCRITCHIE, and EUGENE BRAUNWALD

From the Departments of Medicine, Harvard Medical School and Peter Bent Brigham Hospital, and the Department of Cardiology, Children's Hospital Medical Center, Boston, Massachusetts 02115

Volume 53 May 1974·1265–1273

Eugene Braunwald

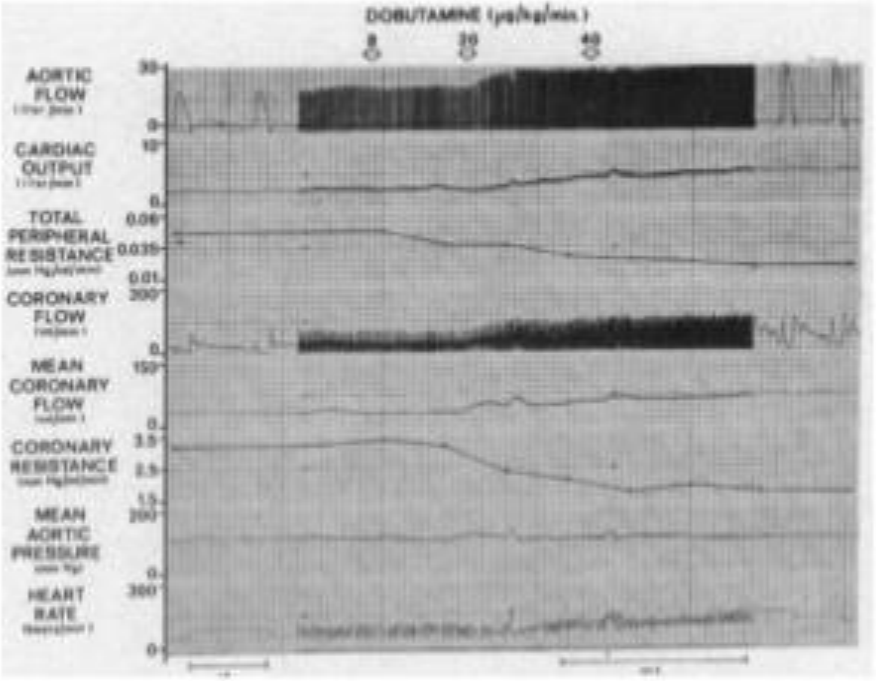
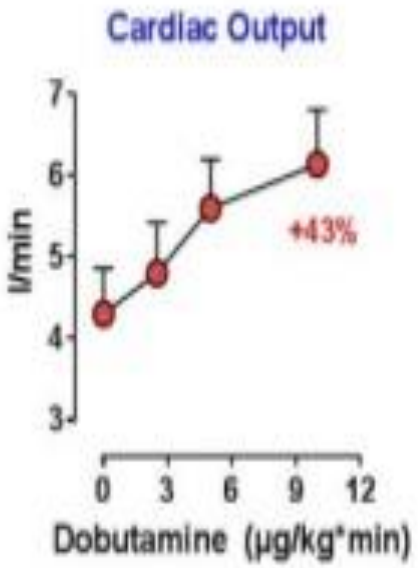
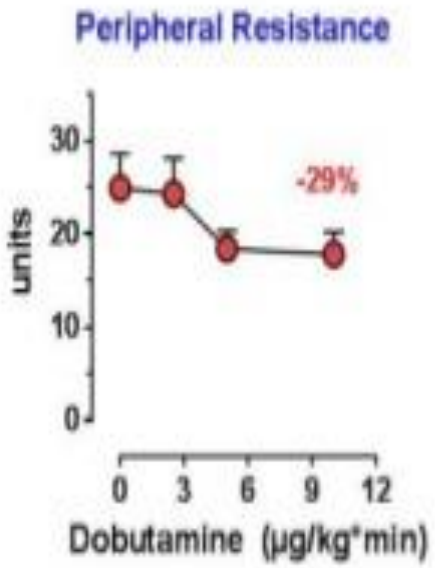
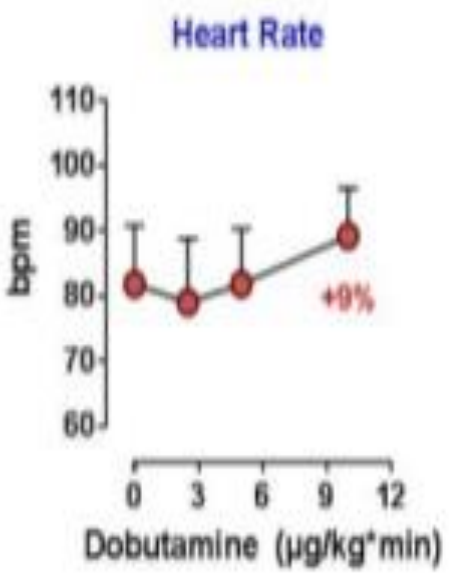


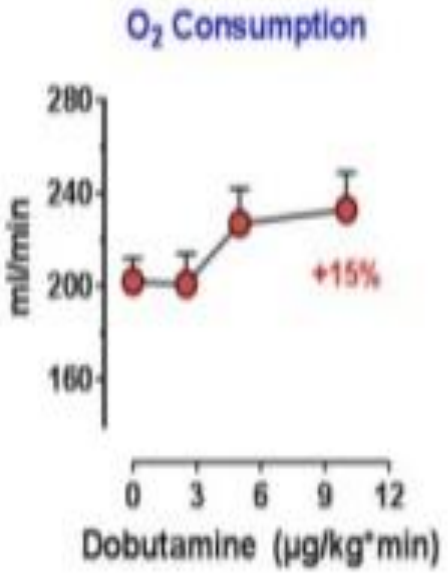
TABLE II—EFFI

		±S.E.M.)	
		./min.	10 µg./kg./min.
Heart-rate (beats/min.)	..	·5	89·2±7·3
Systolic aortic pressure (mm. Hg)	.	9	154±21*
Mean aortic pressure (mm. Hg)	.	0	102·5±10·3
Diastolic aortic pressure (mm. Hg)	.		74·7±6
Pulmonary-artery mean pressure (mm.		·8	20·8±2·5
Left-ventricular end-diastolic pressure		·3	12·4±2·3
Cardiac output (l./min.)	..	·6†	6·14±0·67†
Stroke volume (ml.)	.. ..	3†	73±12†
Left-ventricular dp/dt max (mm. Hg/s		25†	3043±620†
Ejection-time (msec.)	.. ..		208±10
Peripheral resistance (units)	..	·9*	17·8±2·4*
Pulmonary vascular resistance (units)		·52	1·54±0·43
A-V oxygen difference (ml./l.)	.	·4*	41·0±3·9*
Calculated oxygen consumption (ml./m		5*	233±16*









rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inopresores**
  - Dopamina
  - Adrenalina
  - Noradrenalina
- **Inodilatadores**
  - Dobutamina
  - Isoproterenol
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa
  - Dopexamina
  - Levosimendan

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

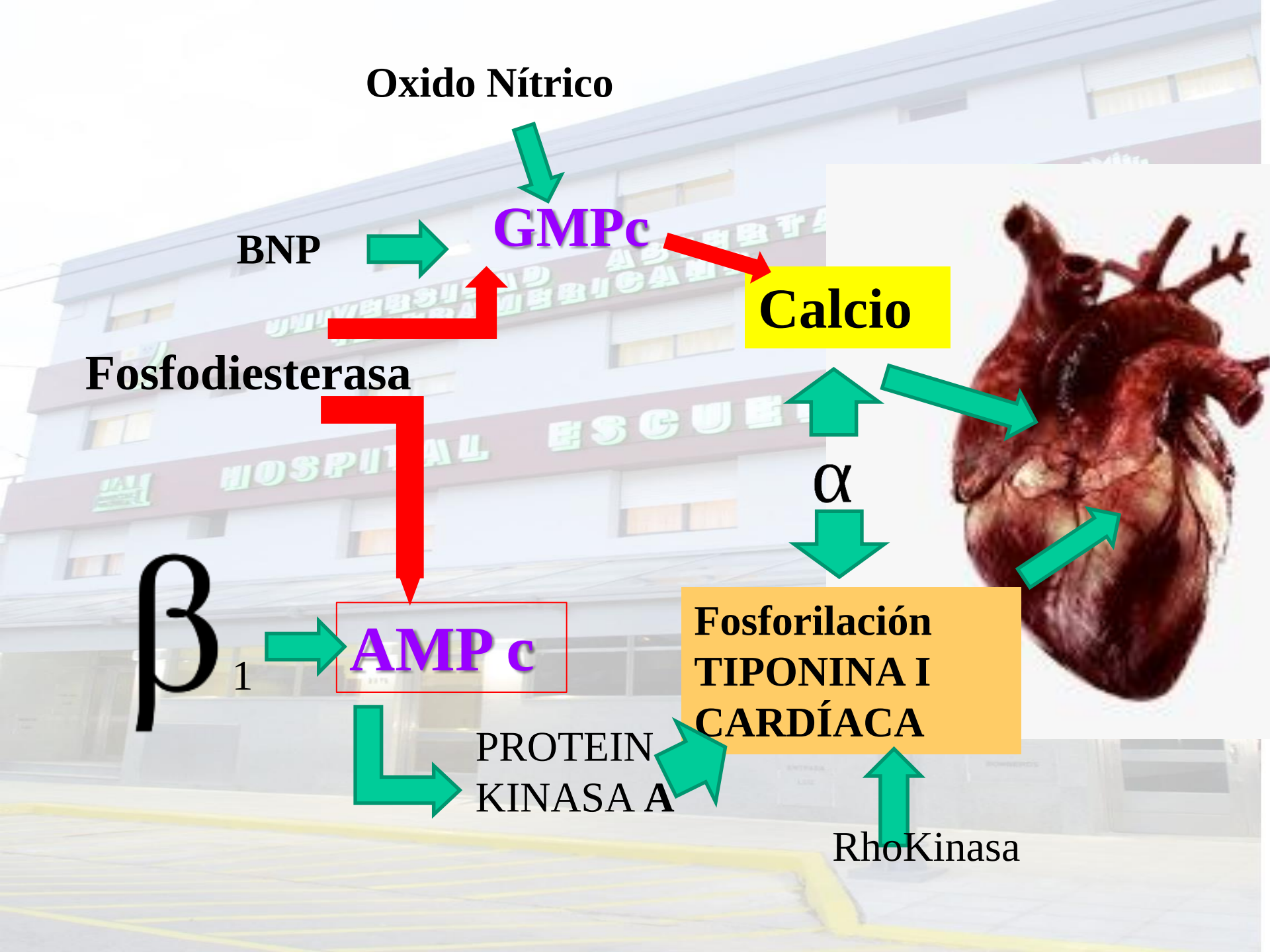
•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inodilatadores**
  - –Dobutamina
  - –Isoproterenol
  - –Inhibidores de la fosfodiesterasa
  - –Dopexamina
  - –Levosimendan

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

A nivel miocardico


Oxido Nítrico
GMPc
BNP
Calcio
Fosfodiesterasa
α
β 1
AMP c
Fosforilación
TIPONINA I
CARDÍACA
PROTEIN
KINASA A
RhoKinasa

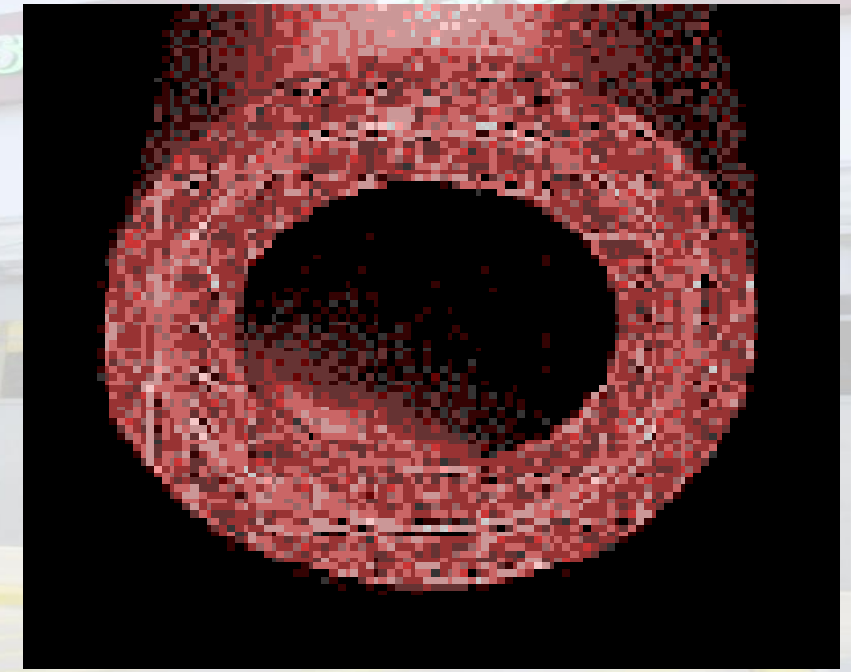
ISOPROTERENOL

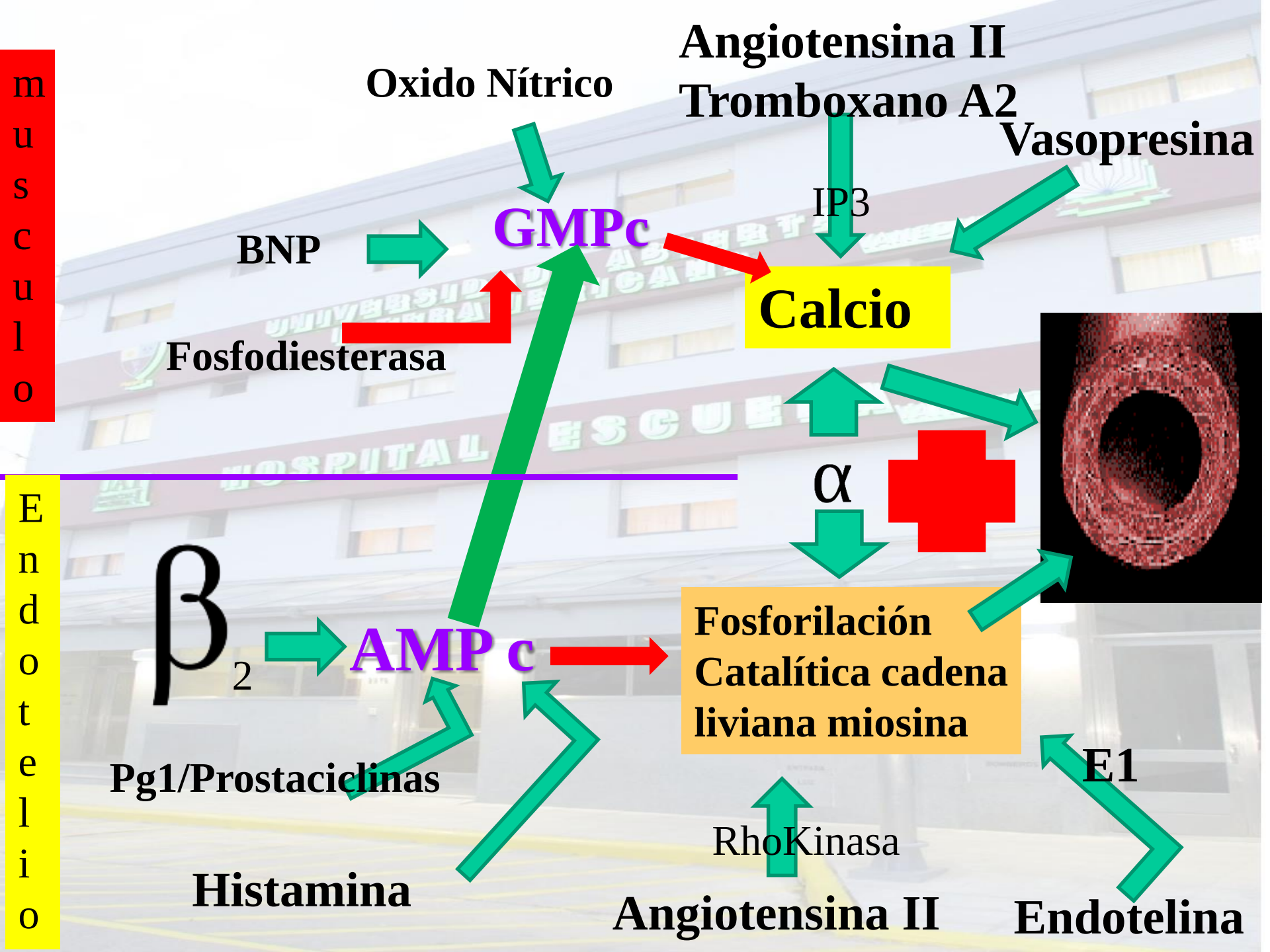
β_1 → **AMP c**

→ PROTEIN KINASA **A** → **Fosforilación TIPONINA I CARDÍACA**

RhoKinasa → **Fosforilación TIPONINA I CARDÍACA**

A nivel periférico




Angiotensina II
Tromboxano A2
Oxido Nítrico
Vasopresina
IP3
GMPc
BNP
Calcio
Fosfodiesterasa
α
β 2
AMP c
Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina
Pg1/Prostaciclinas
E1
RhoKinasa
Histamina
Angiotensina II
Endotelina
m u s c u l o
E n d o t e l i o

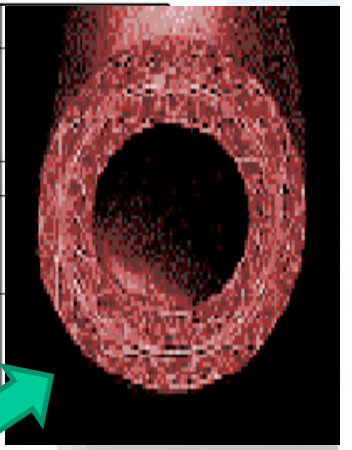
músculo

Endotelio

ISOPROTERENOL

Differences between β_1, β_2 and β_3

	Beta-1	Beta-2
Location	**Heart** and JG cells	**Bronchi, uterus**, Blood vessels, liver, urinary tract, eye
Agonist	Dobutamine	Salbutamol
Antagonist	Metoprolol, Atenolol	Alpha-methyl propranolol
Action on NA	Moderate	Weak



β_2 → **AMP c** → **Fosforilación Catalítica cadena liviana miosina**

AGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS β NO SELECTIVO

Isoproterenol

- Este compuesto (isopropilarterenol) es un agonista adrenérgico β no selectivo potente, con afinidad muy baja por los receptores adrenérgicos α.
- **Acciones farmacológicas:**
- La administración de soluciones intravenosas de Isoproterenol disminuye la resistencia vascular periférica, primordialmente en el músculo estriado, pero también en los lechos vasculares renal y mesentérico. Disminuye la presión diastólica.
- Los efectos cardíacos del Isoproterenol pueden originar palpitaciones, bradicardia sinusal y arritmias más graves.
- Previene la broncoconstricción, o la alivia. Su efecto en caso de asma quizá se deba en parte a una acción adicional que inhibe la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación inducida por antígenos.

ISOPROTERENOL

- **INDICACIONES**

-Bradicardia sintomática si no se dispone de marcapaso externo

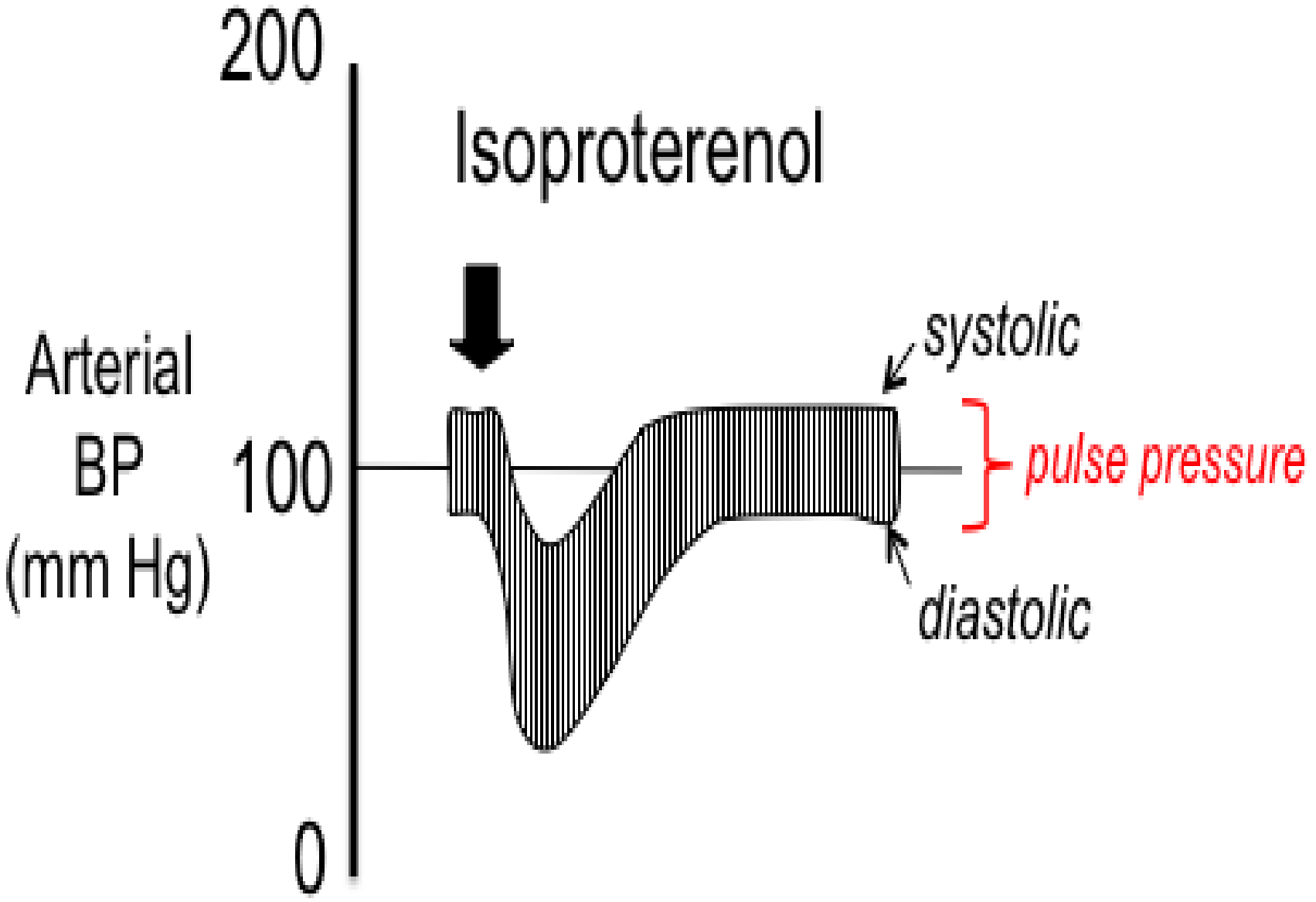
-Torsades de pointes refractarias que no responden al sulfato de magnesio.

-Control temporal de bradicardia en pacientes con trasplante cardiaco (corazón denervado que no responde a la atropina)

-Intoxicación por betabloqueantes

Dosis recomendada para estados de shock e hipoperfusion. Amp. 1 mg/5 ml

Vía administración	Dilución	Dosis
Infusión IV	Diluir 5 ml (2 mg) en 500 ml dex5% o SF	0.5 ug a 5 ug / min. (0.25 ml a 2.5 ml de sol. Diluida)


200
Isoproterenol
Arterial
BP
(mm Hg)
100
systolic
pulse pressure
diastolic
0

Isoproterenol

Dopexamine

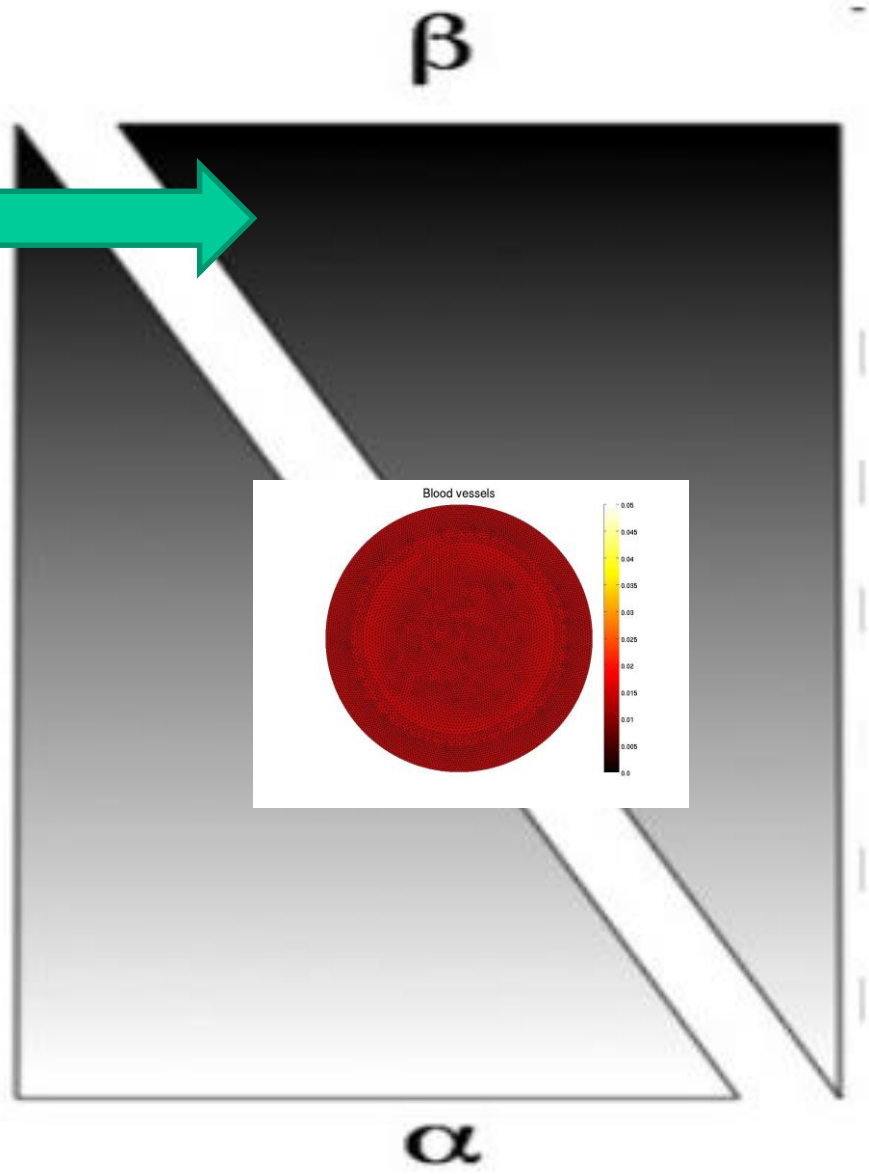
Dobutamine

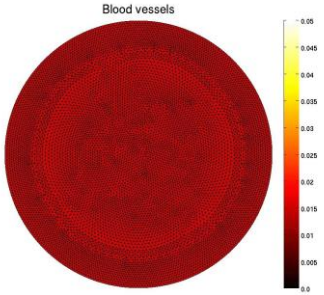
Dopamine

Epinephrine

Norepinephrine

Phenylephrine



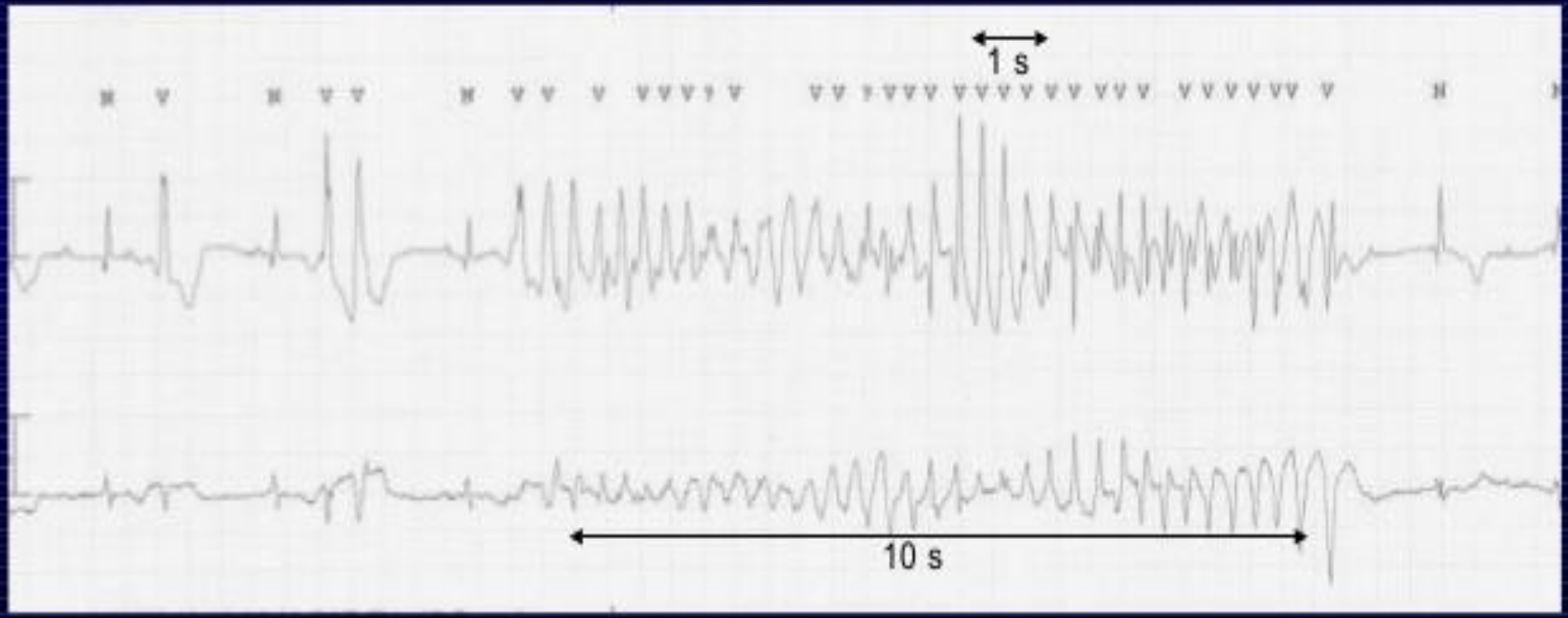


PRESSURE

PE NE Dopa Epi Dobut Dopex Iso

α β

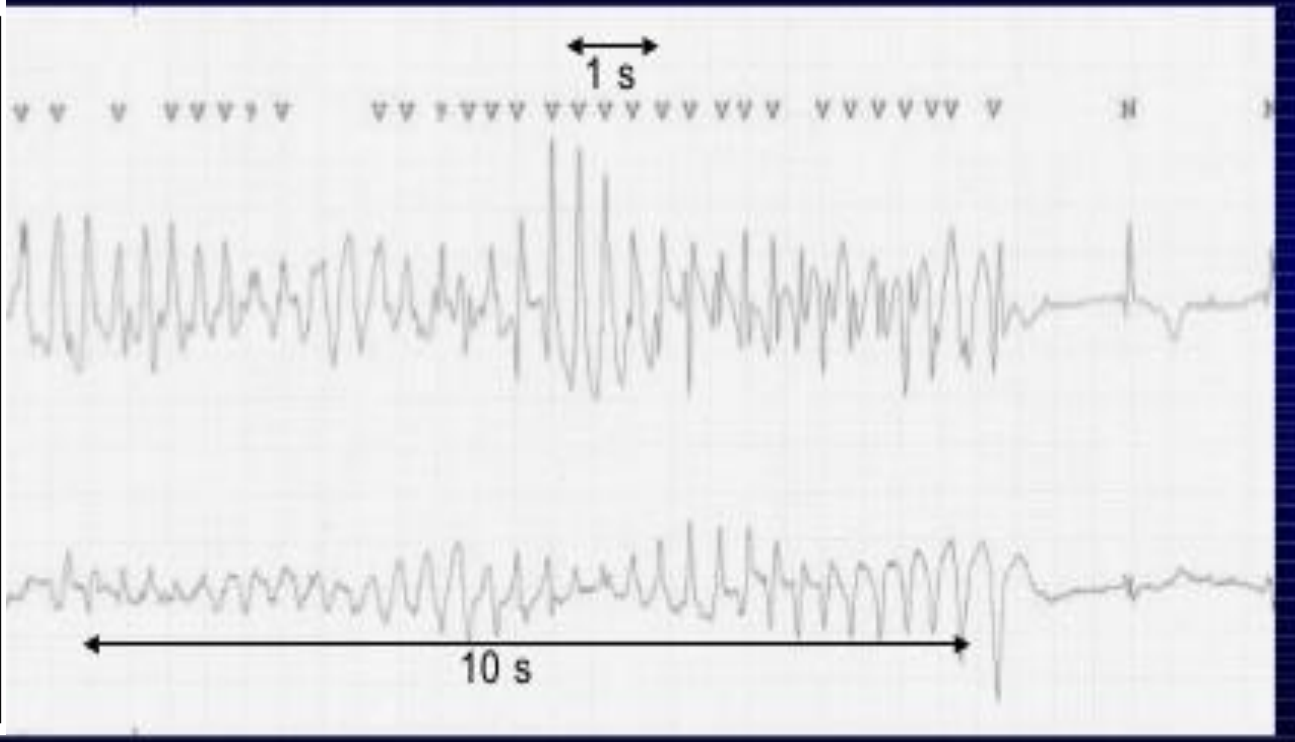
ECG: Taquicardia ventricular polimórfica tipo "Torcida de Punta" en el curso de un Bloqueo auriculoventricular de 3er grado



"Torcida de Punta" en el curso de un Bloqueo auriculoventricular de 3er grado

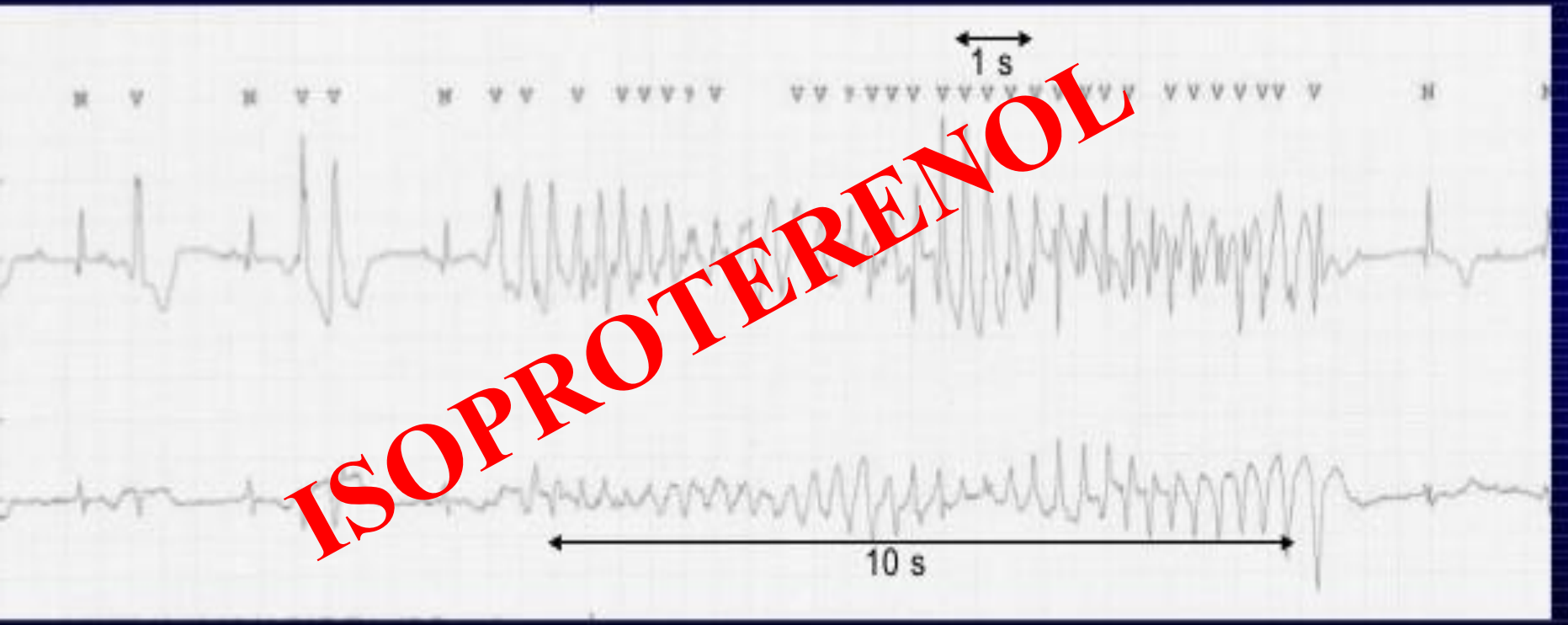
Tabla 1. Rasgos electrocardiográficos que caracterizan a las *torsade de pointes*

- Una marcada prolongación del intervalo QT en el último latido sinusal antes de comenzar la *torsade de pointes*. Frecuencia cardiaca entre 150 y 300 lpm
- El progresivo retorcimiento de la polaridad de los complejos QRS alrededor de una línea de base imaginaria
- Un giro completo de 180 grados de los complejos QRS en 10-12 latidos
- Cambio de amplitud de los complejos QRS en cada ciclo de modo sinusoidal. Los intervalos RR irregulares[3]



LOS PERIODOS REFRACTARIO SE CONVIOERTEN EN ETEROGENEOS POR BRADICARDIA EXTREMA

"Torcida de Punta" en el curso de un Bloqueo auriculoventricular de 3er grado



LOS PERIODOS REFRACTARIO SE CONVIERTEN EN ETEROGENEOS POR BRADICARDIA EXTREMA

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

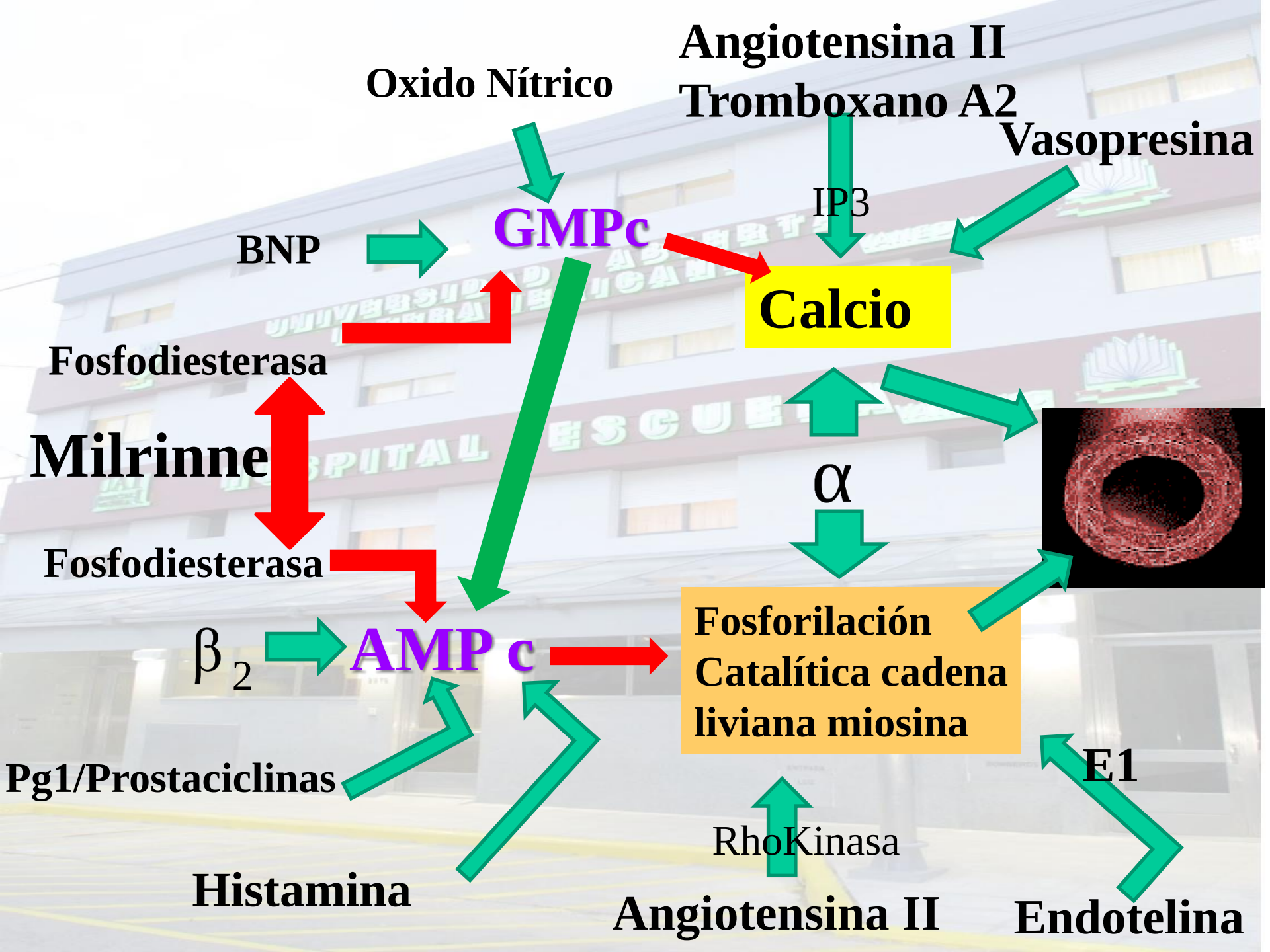
- **Inopresores**
  - **Dopamina**
  - **Adrenalina**
  - **Noradrenalina**
- **Inodilatadores**
  - **Dobutamina**
  - **Isoproterenol**
  - **Inhibidores de la fosfodiesterasa**
  - **Dopexamina**
  - **Levosimendan**

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

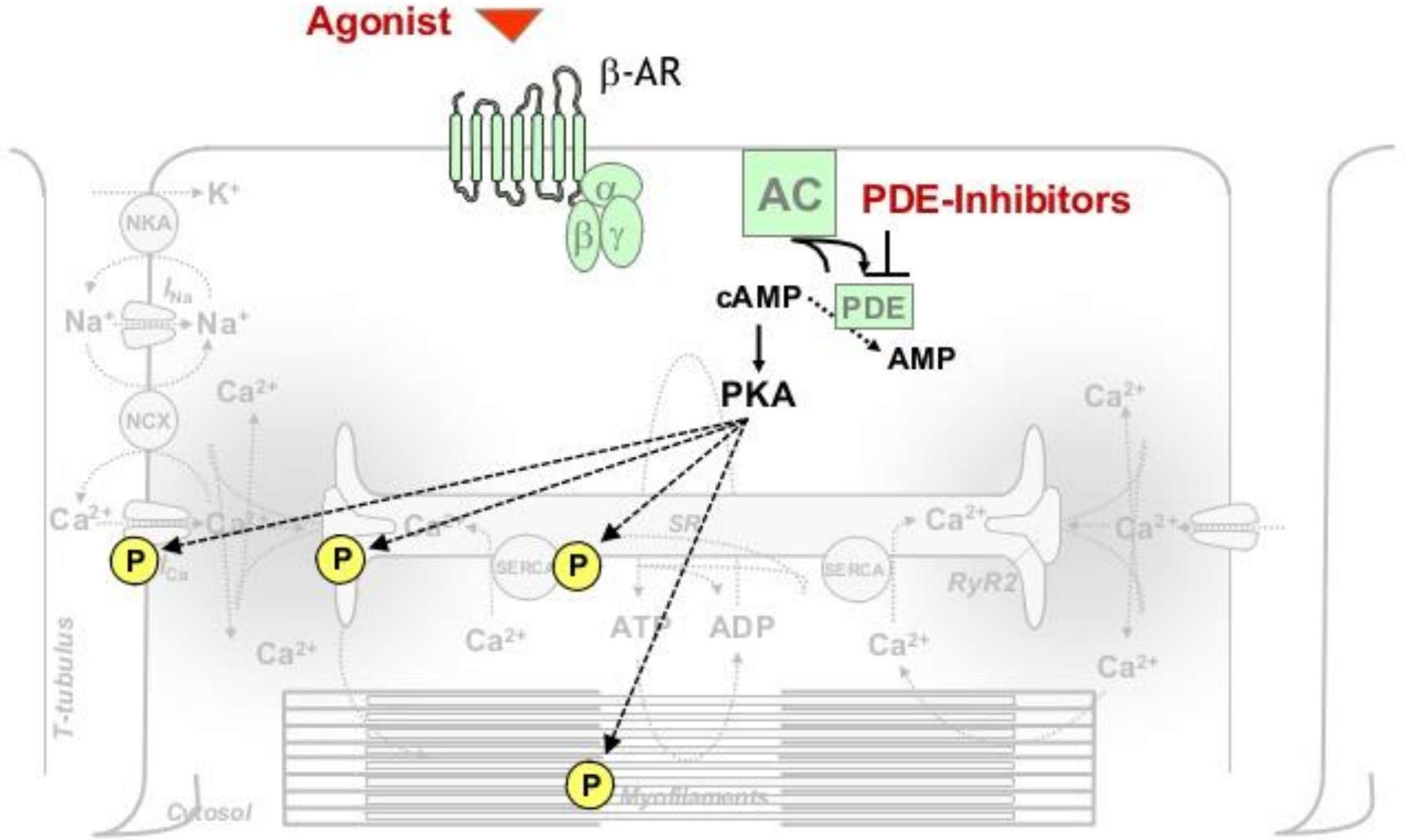
- **Inodilatadores**
  - –Dobutamina
  - –Isoproterenol
  - –Inhibidores de la fosfodiesterasa
  - –Dopexamina
  - –Levosimendan


10 mL
C401710
DIN 0224462
Milrinone
Lactate Injection
10 mg milrinone/10 mL
1 mg milrinone/mL
Sterile/Stérile
For Intravenous Use Only

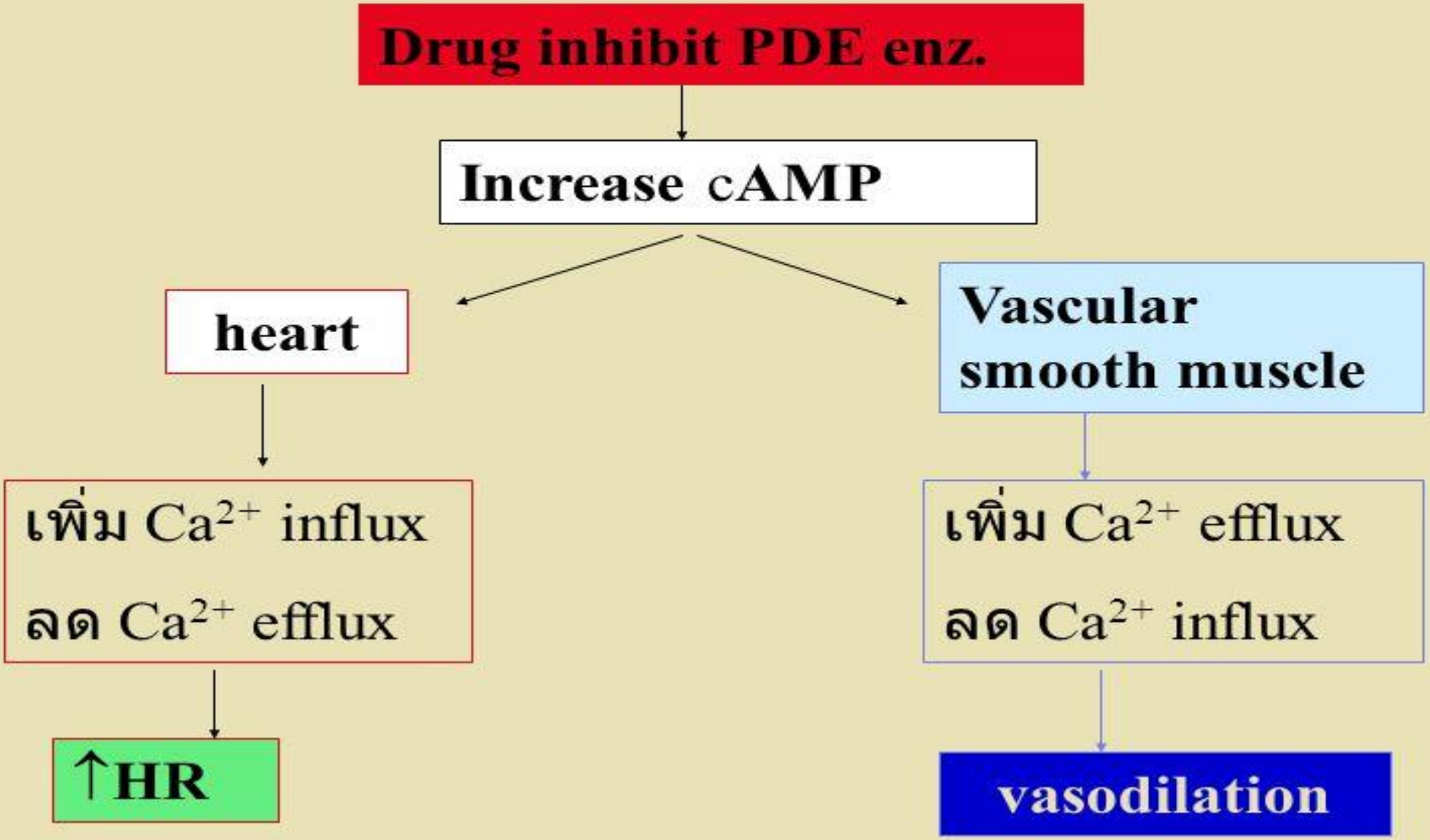
A nivel periférico


Angiotensina II
Tromboxano A2
Oxido Nítrico
Vasopresina
IP3
GMPc
BNP
Calcio
Fosfodiesterasa
Milrinne
α
Fosfodiesterasa
β 2
AMP c
Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina
Pg1/Prostaciclinas
E1
RhoKinasa
Histamina
Angiotensina II
Endotelina

A nivel Miocárdico


Agonist
β-AR
α
β
γ
AC
PDE-Inhibitors
cAMP
PDE
AMP
PKA
NKA
K+
Na+
Na+
INa
NCX
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
SR
SERCA
SERCA
RyR2
ATP
ADP
P
P
P
P
T-tubulus
Cytosol
Myofilaments

Mechanism of PDE inhibitors



Inhibidores de la fosfodiesterasa DIII

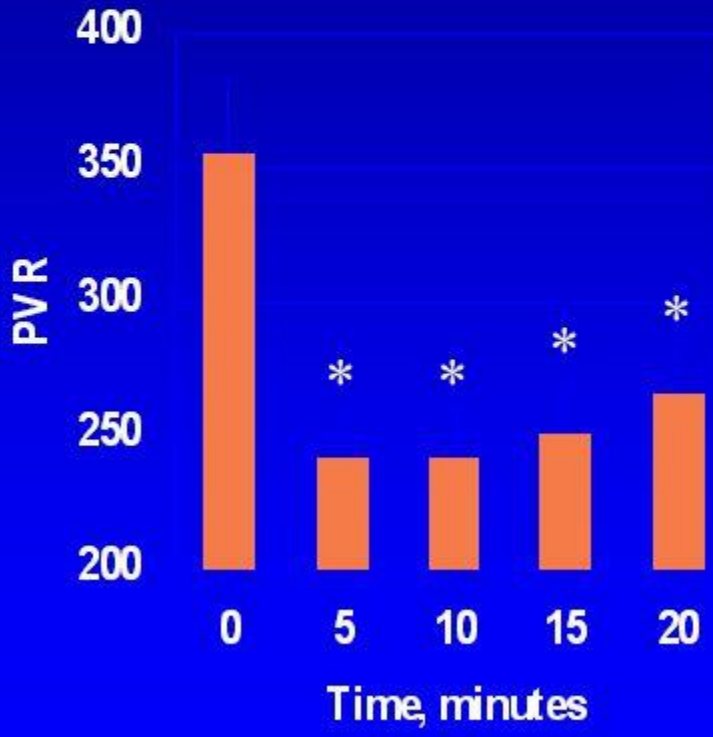
- **Inhiben la fosfodiesterasa DIII**
- **Acción sinergística con los Beta estimulantes**
- **Inicio de acción lento**
  - **Amrinone 1-2 hs**
  - **Milrinone 20-30 min**
- **Vida media larga**
  - **Amrinone 2-6 hs**
  - **Milrinone 30-60 min**
- **Plaquetopenia con amrinone**
- **Amplios efectos periféricos (vasodilatación)**
  - **|Por incremento del GMP c**
- **DOSIS: Bolo 50 mcg/kg**
  Mant 0,35-0,75 mcg/kg/m
- **Presentación: Milrinone(Corotrope) fco 10 mg**

Milrinone

- Description
  - Phosphodiesterase inhibitor resulting in vasodilation
  - Increases Ca2+ and contractile force in myocardium
- Indications
  - Short-term IV therapy of congestive heart failure
- Dosage
  - 50 mcg/kg slow IV over 10 minutes
  - 0.5 mcg/kg/min infusion and titrate
- Adverse Effects
  - Hypotension, arrhythmia, headache

Milrinone is a Potent Pulmonary Vasodilator (but also systemic)

- Pulmonary



- Systemic
  - OPTIME Study
  - sustained hypotension 10.7% milrinone (vs. 3.2% placebo)
  - also more arrhythmias

Givertz et al., JACC 1996;28:1775

Cuffe et al., JAMA 2002;287:1541

•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inopresores**
  - **Dopamina**
  - **Adrenalina**
  - **Noradrenalina**
- **Inodilatadores**
  - **Dobutamina**
  - **Isoproterenol**
  - **Inhibidores de la fosfodiesterasa**
  - **Dopexamina**
  - **Levosimendan**

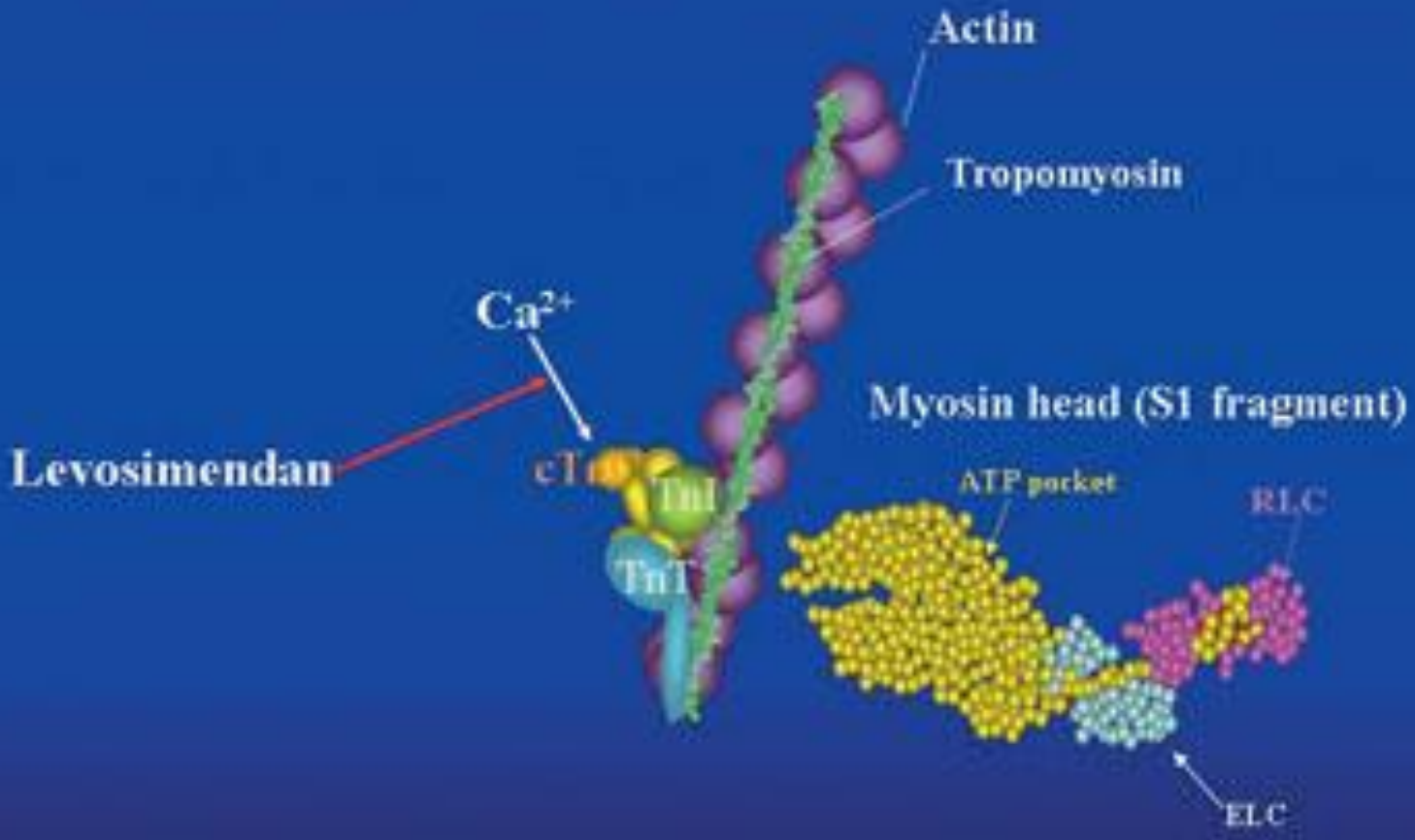
•Drogas Inotrópicas y vasoactivas

- **Inodilatadores**
  - –Dobutamina
  - –Isoproterenol
  - –Inhibidores de la fosfodiesterasa
  - –Dopexamina
  - –Levosimendan

Inotrópicos-Calcio sensibilizantes

- **Levosimendan**
  - **Cambio conformacional en troponina C que aumenta la sensibilidad de la miofibrilla al Calcio circulante**
  - **Acción adicional sobre canales de potasio ATP dependientes en musculo liso**
  - **Inodilatador**
  - **No arritmogénico**
  - **Efecto prolongado por sus metabolitos activos (OR 1896) con vida media de 80 hs y actividad hasta por 2 semanas**
  - **No presenta vasodilatación pulmonar selectiva**

Contractile Proteins in Cardiomyocytes
Levosimendan



Levosimendan Mechanism	Physiologic Effect	Potential Benefits for Cardiac Surgery Patients
Calcium Sensitizer	Oxygen Sparing Increase in Cardiac Output (1,2)	Oxygen Efficient Increase in Post-Op Cardiac Reserve/Output
K-ATP Channel Activator-Mitochondria	Protects Cardiac Cells During Ischemia (3,4)	Reduced Peri-Op Myocardial Infarction
K-ATP Channel Activator-Vascular Smooth Muscles Cells	Improved microcirculatory blood flow (5,6)	Improved Post Op Organ Perfusion

Improved Outcomes

Source: Tenax Therapeutics, Inc.

1. De Hert et al., 2007; 2. Eriksson et al., 2009; 3. Zangrillo et al., 2009;
4. Tritapepe et al., 2009; 5. Bragadottir et al., 2013; 6. Baysal et al, 2014

Inotrópicos-Calcio sensibilizantes

- **Contraindicaciones**
  - **Hipersensibilidad, obstrucción mecánica, IR c/clearance < 30, Insuf hepática grave, Hipotension arterial**
  - **Corregir hipokalemia**
- **Dosis**
  - **Bolo 6 -24 mcg/kg/min**
  - **Mantenimiento 0,1-0,4 mcg/kg/min**

Inotrópicos-Calcio sensibilizantes

- LIDO-Lancet Jul 2002
  - Levosimendan vs dobutamina
  - Pac CF IV
  - Mortalidad a 180 días
    - Levosimendan 26%
    - Dobutamina 38%
- RUSSLAN-Eur Heart J. Sep 2002
  - Insuficiencia cardíaca post IAM
  - Eficacia y seguridad del tto con Levosimendan.
- CASINO

Levosimendan vs placebo (CASINO)

initial plan
600 Pts
Hospitalized with
NYHA class IV heart failure

3 withdrawals

early termination
203 Pts

96 Pts dobutamine	97 Pts placebo	103 Pts levosimendan

endpoint	levosm	dobuta	placebo	P
† at 30 days	6.1%	12.8%	8.2%	
† at 180 days	15.3%	39.6%	24.7%	0.04

presented at ACC 2004

Levosimendan en ICA

- REVIVE II:levosimendán más terapia convencional vs terapia convencional sola en 600 pacientes hospitalizados con ICA severa, FEY < 35% y que permanecían sintomáticos tras 48 h de un adecuado tratamiento con diuréticos y vasodilatadores)
- Mejoría clinica a favor de levosimendanl.
- Reducción del péptido natriurético cerebral (BNP)
- Reducción de 2 días de estancia hospitalaria
- **Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II.**

Levosimendan en ICA

- **SURVIVE**:supervivencia, a los 6 meses de seguimiento, en 1.327 pacientes con ICA que requerían inotrópicos intravenosos.
- FEY < 30% e ICA sintomática, que no respondían a tratamiento con diuréticos y/o vasodilatadores intravenosos y que presentaban oliguria,disnea de reposo o severo deterioro hemodinámico confirmado mediante catéter en arteria pulmonar.
- Objetivo:reducción de mortalidad a los 6 meses en un 25% respecto a la aleatorización para recibir dobutamina.
- No se cumplió este objetivo primario.
- Reducción relativa de la mortalidad en el grupo de levosimendán fue del 27, el 14, el 13 y el 6,4%, a los 5 días, 2 semanas,1 mes y 6 meses (no significativo)
- **Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.**

MUCHAS
GRACIAS POR SU ATENCIÓN