

FARMACS CARDIOVASCULARS

Els anestesiòlegs hem de conèixer a fons l'ús correcte dels fàrmacs que actuen sobre el sistema cardiovascular, donat que en el peroperatori, es poden produir diverses incidències que ens obliguin a fer-los servir de forma urgent. Ens podem trobar problemes per el propi acte anestèsic (maniobres d'intubació, per ej. que provoquen una descàrrega adrenèrgica), a la tècnica quirúrgica i a la posició en que cal col·locar el pacient (reducció del retorn venós, etc.). Algunes vegades depenen de la patologia prèvia, però d'altres son totalment inesperades. En tot cas, es tracta de complicacions agudes que s'han de tractar quan abans millor i de la forma més adient.

Cal tenir en consideració que les complicacions cardiovasculars suposen el 25-50% de les morts que tenen lloc durant o després de la cirurgia no cardíaca.

A vegades podem resoldre les incidències actuant sobre la volèmia o la profunditat anestèsica, però d'altres ens caldrà l'ús de fàrmacs específics que actuïn sobre la precàrrega, sobre la força contractil del cor o sobre les resistències vasculars sistèmiques de forma mes o menys independent (inotrópics- adrenèrgics, hipotensors-vasodilatadors).

A. FARMACS INOTROPS.

El **inotropisme** es defineix com la contractilitat de la fibra miocàrdica, es a dir, la força i la velocitat de la contracció. La contractilitat depèn de la precàrrega i de la postcàrrega ventricular. Per això quan parlem d'un **fàrmac inotrop**, ens referim a aquell que augmenta el rendiment cardíac, be sigui actuant directament sobre el miocardi o indirectament per els seus efectes hemodinàmics i vasculars.

Clàssicament, els inotrops s'han utilitzat per tractar una gran varietat de patologies com el shock sèptic, shock cardiogènic, insuficiència cardíaca aguda o crònica, malaltia coronària i el deteriorament postoperatori de la funció circulatòria.

Recordem que a la Insuficiència cardíaca crònica, els digitàlics son gairebé els únics fàrmacs amb acció inotrópica que s'utilitzen per via oral. El millor tractament, per altre banda, es aquell que actua reduint la precàrrega (diürètics, nitrats) o la postcàrrega (Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina o els bloquejadors dels canals del calç).

Per altre banda, a nivell de problemes aguts, disposem d'un ventall força important de drogues que per via EV seran molt efectives, moltes vegades en forma de combinació de mes de una, a fi de minimitzar els efectes secundaris. Els primers inotrops que es van utilitzar van ésser els digitàlics. Cal tenir en compte que tenen poca significació en el

tractament de situacions agudes, perquè quasi no modifiquen la pre i postcàrrega , no es pot ajustar la dosi de forma ràpida i tenen un escàs marge terapèutic. Això va fer que es busquessin substàncies sense aquests inconvenients i que actuessin més o menys a nivell de les resistències vasculars sistèmiques , amb la consegüent milloria del treball cardíac. Els agents més importants han estat les **catecolamines** Recordem que aquestes actuen sobre els receptors adrenèrgics del sistema nerviós simpàtic, de forma directa o indirecta. Les accions que exerceixen, depenen del grau d'afinitat de la substància per un o altre receptor i de la potència de la mateixa.

Sobre el sistema cardiovascular , proporcionen gran varietat d'accions :

- vasoconstricció – via α receptors
- vasodilatació – via β_2 receptors
- augment de la contractilitat i freqüència cardíaca i per tant, del dèbit cardíac – β_1 receptors.

Les catecolamines, per altre banda , tenen una **vida mitja curta** (2 min.), per el que son fàcilment controlables. Cal administrar-les en perfusió. S'aconsegueixen nivells plasmàtics adequats en 10-15 min, sense necessitat d'administrar dosis de càrrega El seu inconvenient principal, son els **efectes col·laterals**, com son la taquicàrdia, hipertensió , alteració de la perfusió d'alguns òrgans (per vasoconstricció) i també efectes perjudicials per el cor (augment de la despesa energètica del mateix, no proporcional a l'increment d'aport que també indueixen). A la llarga , s'ha observat , una disminució d'eficàcia de les catecolamines , degut a una alteració en el nombre i sensibilitat dels receptors β (**down regulation** dels receptors), tant durant el tractament crònic, com en exposicions agudes (activació adrenèrgica intraoperatòria).

Aquests inconvenients fa que s'hagin buscat altres fàrmacs inotrops, com les **noves catecolamines** (dobutamina, dopexamina, ibopamina...) o els **Inhibidors selectius de la fosfodiesterasa tipus III** (milrinona, amrinona, enoximone). Aquestes no tenen els mateixos efectes adversos però també tenen problemes que limiten la seva eficàcia en ocasions.

Degut a que els inotrops son utilitzats en situacions en que hi ha una hipocontractilitat que te lloc en el context d'un patiment energètic del cor, cal mirar que el tractament no provoqui més consum energètic. Per això, els nous inotrops, combinen efectes moderats sobre el miocardi amb efectes més marcats en la pre i postcàrrega cardíques.

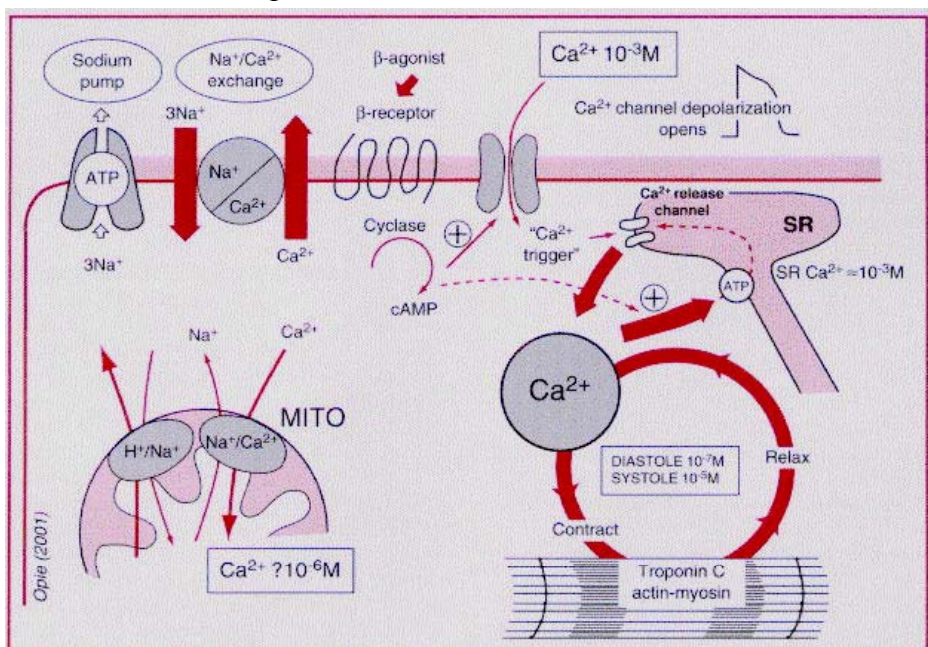
Mecanisme d'acció

La **contractilitat** depèn bàsicament de la concentració de **Ca** ionitzat (1er. missatger) dins la cel.lula cardíaca. Per tant, l'efecte cardiotònic de qualsevol fàrmac està en la capacitat d' augmentar aquest Ca intracel.lular, per diferents mecanismes i en altres casos, incrementant la sensibilitat de les miofibrilles al calç. Alguns tenen els dos mecanismes d'acció.

Per altre banda, els moviments del calç precisen energia, que s'obté de l'**AMPc** . Aquest prové de l'ATP , quan es activat per l'acció de l'enzim adenilciclasa. L'adenilciclasa es troba a la membrana cel.lular i l'ATP existeix en forma de dipòsits. Així l'AMPc es comporta com a 2on missatger, afavorint l'obertura dels canals de Ca , l'alliberació de calç dels dipòsits citoplasmàtics i augmentant la recaptació d'aquest cap els dipòsits intracel.lulars. La producció d'adenilciclasa esta modulada per nombrosos factors , però sobretot per els receptors Beta adrenèrgics .Aquest es el mecanisme per el qual els **fàrmacs Beta adrenèrgics** augmenten el inotropisme cardíac i precisant que hi hagi resposta per part dels receptors i dipòsits d'ATP.

L'AMPc , després de ser sintetitzat, es degradat per les fosfodiesterases (PDE) , sobretot per la PDE III a 5' AMP. La inhibició d'aquests enzims fa que augmenti l'AMPc i per tant la contractilitat. Es el mecanisme per el que actuen els **inhibidors de la PDE III** (no precisen ATP ni activitat dels receptors Beta).

Els **agonistes alfa-adrenèrgics** també tenen un paper inotròpic, doncs augmenten l'entrada de Ca per els canals lents, però es molt inferior a l'acció dels beta adrenèrgics. Finalment , els moviments del Ca, també estan en part relacionats amb els del Na, per intercanvi directe transmembrana i a través del sistema ATPasa Na-K de la membrana. Aquí actua en part els **digitàlics**, inhibint parcialment aquest sistema , lo que augmenta el Na intracel.lular i per tant el Ca.

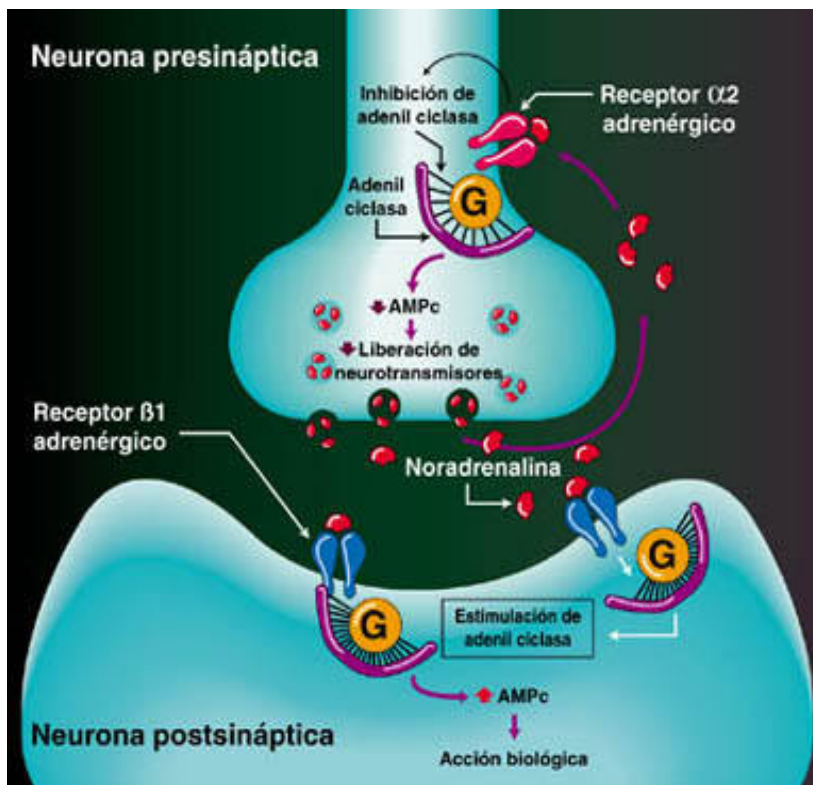


FARMACS AGONISTES SIMPATICOMIMÈTICS

Son els més importants en quan a ús durant el període peroperatori i també a unitats de crítics, bàsicament en situacions de fallida hemodinàmica per insuficiència cardiovascular aguda.

Els simpaticomimètics son agents que produeixen efectes similars a les substàncies que s'alliberen de forma natural en front d'un estímul a les terminacions nervioses simpàtiques. L'estimulació de les fibres postsinàptiques, excepte en rares ocasions alliberen Noradrenalina (NE). La estimulació de la medulla adrenal, allibera adrenalina (AD) i NE a la circulació sistèmica. La dopamina, el tercer neurotransmissor natural, actua a múltiples sistemes.

Actuen fixant-se a diferents receptors que es troben a la superfície de la membrana cel·lular, sobretot α i β , on exerceixen varietat d'efectes farmacològics depenent de l'afinitat per cada tipus de receptor i de la dosi administrada. D'altres actuen indirectament a nivell presinàptic desplaçant la noradrenalina que després exercirà la seva acció també sobre els receptors. Aquests son de la família de receptors lligats a la proteïna G.



Recordem que a nivell del S. Nervios simpàtic els receptors estan distribuïts de diferent manera, depenent dels òrgans:

- A nivell miocàrdic, s'hi troben receptors β predominantment.
 - Els β_1 quasi només es troben en el cor i **augmenten la contractilitat i la freqüència cardíaca.**
 - Els β_2 son essencialment vasculars, donant lloc a **vasodilatació** (i relaxació bronquial), però també constitueixen el 15% dels receptors miocàrdics, sense que sapiguem el seu paper en aquest nivell.
- Els α son predominantment vasculars:
 - Els α_1 produeixen **vasoconstricció** en diferents territoris (dona lloc a redistribució de sang des de els vasos arterials dels músculs, ronyó, òrgans esplàcnics i pell, cap a òrgans de importància vital com cervell, cor i pulmó), però també n'hi ha en el miocardi, **augmentant la força i la durada de la contracció.**
 - La estimulació dels α_2 dona lloc a una **vasoconstricció moderada.**

Distribució cardíaca i vascular dels receptors adrenèrgics i dopaminèrgics		
COR	Nòdul sinusal Aurícula Nòdul AV Sistema His-Purkinje Ventricles	β_1 β_2 α_1 β_1 β_2 β_3 β_4 D1 D2 D4 β_1 β_2 β_1 β_2 α_1 β_1 β_2 β_3 α_1 α_2 D1 D2
ARTERIES	Coronaries Renals Cerebrals Mesentèriques	1 α_2 β_2 D1 D2 α_1 α_2 β_1 β_2 D1 D2 D1 D2
S. VENÓS		α_1 α_2 β_2

Revisarem cada un dels fàrmacs i les seves accions.

1. FARMACS ESTIMULANTS DE L'ADENILCICLASA O BETA-AGONISTES

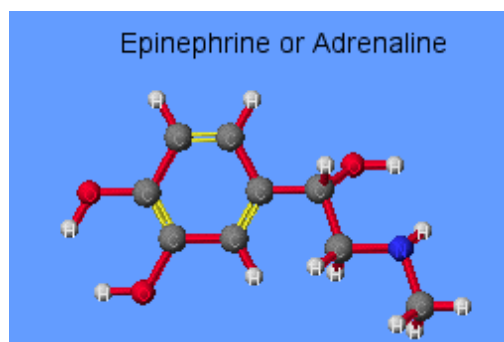
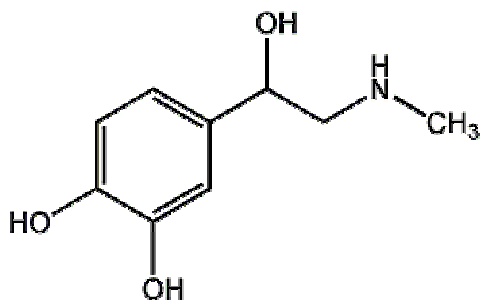
Exerceixen la seva funció a través de l'estimulació dels receptors Beta a nivell de la membrana de la cel.lula miocàrdica. Aquesta acció no es pura, doncs tenen també altres efectes, depenent sobretot de la dosi utilitzada . Així , veurem que la AD i la dopamina tenen efecte α que dona lloc a vasoconstricció i augmenten el consum d'O₂ miocàrdic (MVO₂).; la dobutamina redueix les resistències vasculars.

Les catecolamines tenen un sèrie d'**inconvenients i limitacions** com son:

- Taquicàrdia, arítmies i augment del MVO₂.
- En casos d' hiperestimulació adrenèrgica , com es la insuficiència cardíaca crònica o l'estrès quirúrgic , els dipòsits de NE estan depleccionats. Com que l'efecte d'aquests fàrmacs depèn en part de la alliberació de NE, l'efecte serà inferior. Els nens tenen de per sí, menys dipòsits.
- Existeix el fenomen anomenat “down regulation” o “desensibilització dels receptors Beta” en cors sotmesos a estimulació adrenèrgica, per el que aquestes substàncies, redueixen el seu efecte amb el temps. Això es veu a la Insuficiència cardíaca crònica o en tractaments aguts al cap de pocs dies de la seva administració.
- A la insuficiència cardíaca crònica hi ha també, una disminució del nombre de receptors Beta.
- En el cor tractat de forma crònica amb bloquejadors Beta o en el cor trasplantat, la resposta es escassa.

1. A : BETA ARENÈRGICS CLÀSSICS

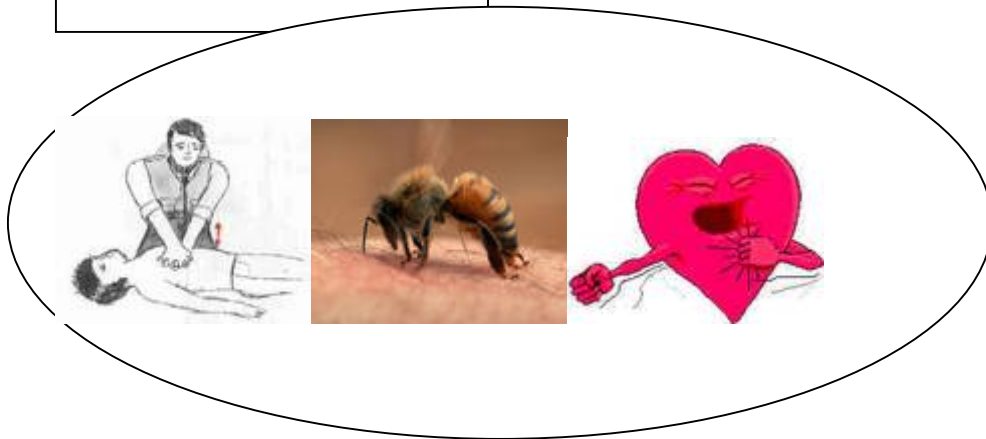
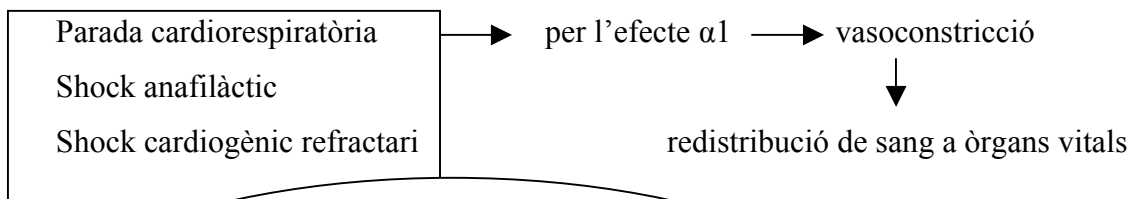
ADRENALINA



- **Accions**

Estimula els receptors β_1 β_2 i α_1 . Per tant te efecte **inotrop i vasoconstrictor** potent. Augmenta la pressió arterial mitja, sobretot a expenses de la sistòlica. Només si s'utilitza a dosis inferiors de 0.075 mg/kg/min, estimula predominantment els receptors β_2 , donant lloc a vasodilatació.

- **Indicacions:**



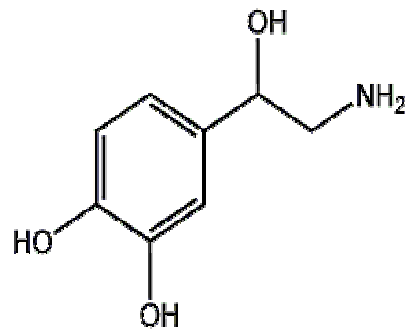
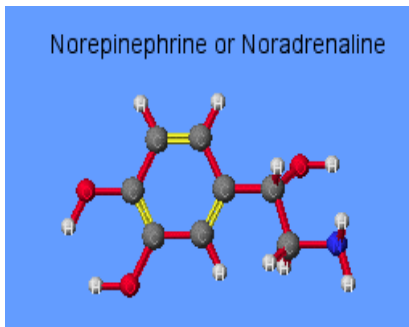
- **Inconvenients**

- Arítmies
- Taquicàrdia (moltes vegades només transitòria- per estimul dels receptors β_1 sinusals)
- Oligúria (estimul α_1 renal)
- Disminució de la kalièmia (efecte β_2) i per tant mes incidència d'arítmies.
- Hiperglicèmia (acció β_1 i β_2 : glucogenòlisi hepàtica i muscular + inhibició de la secreció d'insulina (efecte α).

A vegades, si es requereixen dosis elevades, caldrà combinar-la amb vasodilatadors potents, a fi de reduir les resistències perifèriques.

Encara que no correspon a aquest capítol, recordem que es un potent broncodilatador i està indicada en broncoespasme sever.

NORADRENALINA



● *Accions*

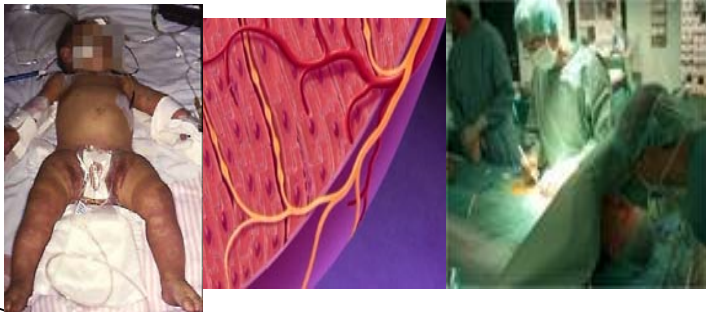
Estimula els receptors α molt més que els β . D'aquests, només els β_1 . Per això dona sobretot **vasoconstricció**, amb increment de la pressió arterial. No provoca taquicàrdia, doncs degut a la vasoconstricció, s'estimulen els baroreceptors que contraresten l'acció β_1 . Augmenta tant la pressió sistòlica, com la diastòlica.

- **Millora la contractilitat i el retorn venós**, augmentant la capacítancia d'aquest sistema i per tant, la fracció d'ejecció. (es diferencia dels α purs, com la fenilefrina i la metoxamina, que poden donar lloc a hipoperfussió sistèmica a pesar de l'augment de la pressió arterial).

- Inicialment millora la perfussió renal, a pesar de l'efecte α . S'atribueix a l'estimulació de la secreció de prostaglandines.

● *Indicacions*

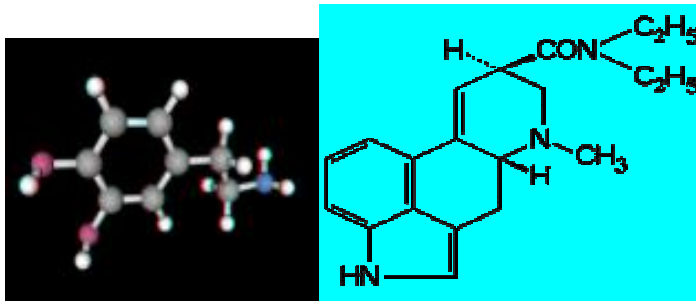
Shock sèptic
Síndrome de resistència baixa post-bypass cardiopulmonar
Síndromes de baixa perfussió coronària
Hipotensió per fàrmacs (clonidina, captopril, enalapril)



● *Inconvenients*

Arítmies
Reducció flux hepàtic, renal, esplàncnic a altes dosis

DOPAMINA



● *Mecanisme d'acció*

Es una catecolamina endògena . Actua directament sobre els receptors i també per alliberació de NE, que es el seu precursor natural. Aquest darrer mecanisme fa que sigui menys eficient en nens que tenen els dipòsits mes reduïts i en el shock perllongat.

La seva farmacologia es complexa, perquè activa de forma **diferencial** una varietat de receptors **dopaminèrgics** i adrenèrgics, **β** i **α**

- A *baixes dosis* (inferiors a 3 ug /kg/min) actua sobre els receptors **DA1** (augmenta el flux renal i mesentèric). L'acció simultània a nivell dels **DA2** , redueix l' alliberació de NE. Aquests dos efectes combinats, poden donar lloc a una lleugera disminució de la tensió arterial.

- *Fins a 5 ug/kg/min*, estimula els receptors **β** i a partir d'aquí i de forma progressiva, estimula els **α 1** i **α 2**, donant lloc a una vasoconstricció progressiva i a la inhibició , per retroalimentació de l'alliberació de NE.

A dosi Beta 1 la dopamina augmenta el dèbit cardíac, el volum sistòlic i la pressió arterial.

La dopamina , per tant, **augmenta el inotropisme, la tensió arterial i estimula la diüresi.**

● Indicacions

Insuficiència cardíaca amb pressió baixa i oligúria.

En general, hipotensió causada per mecanismes vasodepresors:

- shock sèptic
- TCE.

Shock cardiogènic per IAM (i en general tots els casos en que el manteniment de la pressió arterial e essencial per l'adequada perfusió miocàrdica i la supervivència).



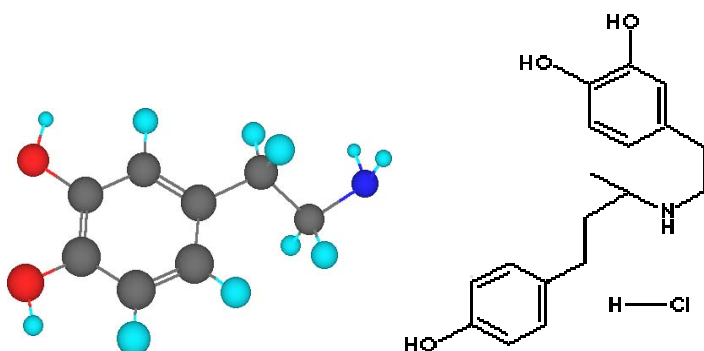
Si no s'aconsegueix una pressió acceptable, caldrà associar NE, aprofitant les seves propietats vasoconstrictores.

● **Inconvenients**

-Arítmies
-Augment de les resistències vasculars sistèmiques

↙ **Precaució pacient coronari**

DOBUTAMINA



● **Mecanisme d'acció**

Es una catecolamina sintètica amb 2 esteroisòmers (- i +). Els 2 són agonistes β , però exerceixen efectes oposats sobre els α_1 , doncs l'isomer (-) és agonista i el (+), antagonista. Això porta a que a dosis inferiors a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sigui un potent β agonista i no tingui efecte α . Per això l'efecte a aquestes dosis es d' **augment de la contractilitat miocàrdica (β_1) amb un petit efecte vasodilatador (β_2)**.

A nivell hemodinàmic, redueix la pre i la postcarga, que junt amb l'increment de la contractilitat es tradueix en una millora hemodinàmica global en els pacients insuficients.

- En general, afecta **poc la freqüència cardíaca**, essent **poc aritmogènic**
 - Té efectes beneficiosos sobre la hipertensió pulmonar (efecte β_2), a diferència de la dopamina que per efecte α_1 , dona lloc a augment de les resistències pulmonars.
- No té efecte sobre la perfusió renal (encara que pot millorar la funció a través de l'augment del dèbit cardíac).

- **Indicacions**- Hipotensió o hipoperfusió degudes a un fracàs miocàrdic primari (miocarditis, IAM, cardioplejia), especialment si hi ha taquicàrdia o quan aquesta pot ser perjudicial o que s'associï amb resistències perifèriques elevades.

- **Inconvenients**

- Hem dit que quasi no altera la freqüència cardíaca, però en alguns pacients, per l'estímul β_1 , pot donar lloc a taquicàrdia. S'ha observat en pacients en postoperatori de cirurgia coronària.

- També, en alguns pacients amb insuficiència cardíaca, s'ha descrit bradicàrdia, per disminució del to simpàtic

- Si bé millora les resistències pulmonars, pot empitjorar la relació ventilació/perfusió, augmentant el shunt.

- Contraïndicada a la estenosis subaòrtica hipertròfica idiopàtica.

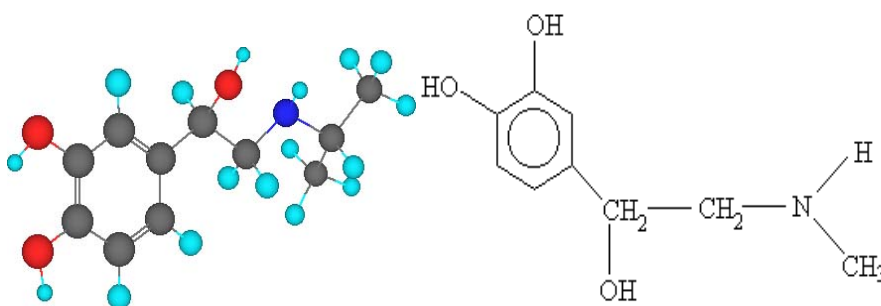
- **Associacions**

- A vegades, són beneficioses les associacions de dos fàrmacs, per tal de reduir dosi d'ambdós i minimitzar per tant els efectes secundaris:

Per exemple l'associació de dopamina i dobutamina, permet la reducció de dosi, evitant la vasoconstricció perifèrica i l'augment de la postcàrrega, per part de la dopamina, així com, la taquicàrdia ocasionada per la dobutamina.

- Altres vegades resulta beneficiosa l'associació de la dobutamina amb vasodilatadors, com el nitroprusiat o la nitroglicerina. En aquest cas s'aconseguirà millorar el treball del cor a expenses de una reducció de la pre i de la postcàrrega.

ISOPROTERENOL



- **Mecanisme d'acció.** És una catecolamina sintètica, que actua com a agonista dels receptors β . No té efecte sobre els α . Per l'efecte β_1 , dóna lloc a **augment de la contractilitat**, però per efecte β_2 , dóna lloc a una **vasodilatació** arteriolar important.

Degut a l'estímul β_1 i als reflexes que provoca la vasodilatació, es produeix una **taquicàrdia** important.

En quan a la tensió arterial, s'observa una davallada de la mitja i la diastòlica, amb un relatiu manteniment de la sistòlica.

Redueix la resistència vascular pulmonar.

● **Indicacions**

Bradiarítmies simptomàtiques o bloc AV en espera de la col·locació d'un marcapàs. Patologies que cursen amb **hipertensió pulmonar** (congenites, valvulars o després del trasplantament). També en la embòlia pulmonar.

En el **cor trasplantat** (denervat), per augmentar la freqüència cardíaca i la contractilitat miocàrdica .

● **Inconvenients**

- Arítmies supraventriculars o ventriculars (per augment de l'automatisme)
- Increment del consum d'O₂ miocàrdic, amb possibilitat de desencadenar isquèmia miocàrdica, inclòs en cors sans (sempre dosis depenent).

BETA AGONISTES INDIRECTES

- **EFEDRINA**

● **Mecanisme d'acció**

El seu principal efecte es a nivell presinàptic, donant lloc a l'alliberació de NE i per tant, estimula indirectament a una estimulació dels receptors α_1 i β_1 . Produeix, per tant, vasoconstricció arterial i venosa i millora la contractilitat. A part d'aquest efecte principal, la efedrina també produeix un efecte directe, no massa important sobre els receptors β_2 , lo que tendeix a limitar l'increment de la tensió .Els efectes farmacològics son: augment de la tensió arterial, de la freqüència cardíaca i del dèbit cardíac

● **Indicacions** S'administra en forma de bolus , per tractar la hipotensió , sobretot si s'acompanya de bradicàrdia. Per exemple en l'anestesia regional.

● **Inconvenients** : La taquifilàxia : Deixa de tenir efecte molt ràpid perquè deplecciona els dipòsits de NE.

- **METARAMINOL**

Te els mateixos efectes que la efedrina, però més prolongats.

1.B. NOUS BETA-ADRENÈRGICS

1.B.1. Agonistes dels receptors dopaminèrgics

DOPEXAMINA

- ***Mecanisme d'acció***

-Es una catecolamina sintètica, d'estructura similar a la dopamina i per tant, amb efectes farmacològics similars.

-Es un agonista potent dels receptors $\beta 2$ i dèbil sobre els D1 , D2 i $\beta 1$. Així la relació de potència es de $\beta 2$ -98/ $\beta 1$ -1.

Per tant es un potent **vasodilatador** que dona lloc a una disminució de la tensió arterial sistèmica i pulmonar. Aquesta vasodilatació dona lloc a un augment del flux renal, mesentèric , coronari, pulmonar i del múscul esquelètic.

Hem dit que es un agonista dèbil dels receptors $\beta 1$. Malgrat això es un **potent inotrop i cronotrop**. Això s'explica perquè la hipotensió donarà lloc, a través d'un mecanisme reflex, a augment del to simpàtic .Per altre banda , l'estímul dels receptors D2, que inhibeix la recaptació de NE a nivell de les terminacions nervioses simpàtiques, amb un increment de la mateixa a nivell cardíac.

A nivell renal, incrementa l'excreció de Na, la filtració glomerular i el volum urinari, a través de l'acció vasodilatadora directe i de l'estimulació dels receptors D1.

A dosis altes, també augmenta la Pressió arterial sistèmica.

- ***Indicacions***

Shock sèptic, per la milloria dels fluxes renal i esplàncnic.

Després del by-pass coronari, perquè millora el dèbit cardíac, reduint també les resistències sistèmiques.

- ***Inconvenients***

La taquicàrdia limita el seu us a dosis altes en pacients coronaris.

FENOLDOPAN

- ***Mecanisme d'acció***

Es un derivat de les benzodiazepines. Es comporta com a agonista selectiu **D-1**

Dóna lloc a una reducció de les resistències vasculars sistèmiques i pulmonars i **incrementa el dèbit i la freqüència cardíaca**. També, provoca un **descens de la pressió arterial** important i dosi dependent.

Augmenta el flux mesentèric i renal: **augmenta la diüresi** (+ acció directa sobre DA tubulars -gran excreció de Na-)

Dosi en estudis clínics experimentals fins ara: 0.025 - 0.5 mg/kg/min. Amb aquestes dosi, s'ha vist que el flux plasmàtic renal augmenta fins un 42%, la velocitat de filtració un 6% i l' excreció de Na fins un 20%

IBOPAMINA

Derivat de la dopamina, actiu per via oral. El metabolit actiu es la epinina que té activitat agonista β , α i sobretot D1. Predomina la vasodilatació, però apenes es modifica la tensió arterial. Això es degut a que s'estimulen els receptors β , havent-hi augment de la contractilitat i també la vasodilatació provoca mecanismes reflexes que augmenten el to simpàtic, mantenint la pressió.

1.B-2 Agonista selectiu β_1

PRENALTEROL

Es el millor estudiat d'aquests nous adrenèrgics. Es β_1 selectiu a dosis habituals, però a dosis altes es converteix en un agonista β no selectiu, mentre que quasi no té cap efecte α .

2.FARMACS INOTROPS SIMPATICOMIMÈTICS SENSE REL.LACIÓ AMB

L'ADENILCICLASA: ALFA-AGONISTES.

Els receptors α_1 es troben al miocardi i són activats per una via diferent que els β , encara no molt coneguda. El seu estímul dona lloc a un augment de la contracció de forma lenta sense augmentar la freqüència cardíaca. S'acompanya d'un augment de la durada de la contracció (a diferència de l'estímul Beta). **L'increment de la postcàrrega** és molt superior a l'efecte inotróp. S'utilitzen, per tant, com a tractament de la hipotensió peroperatòria.

FENILEFRINA

Es un agonista α , més α_2 que α_1 . A altes dosis també presenta algun efecte cardíac (estímul α i β).

METOXAMINA

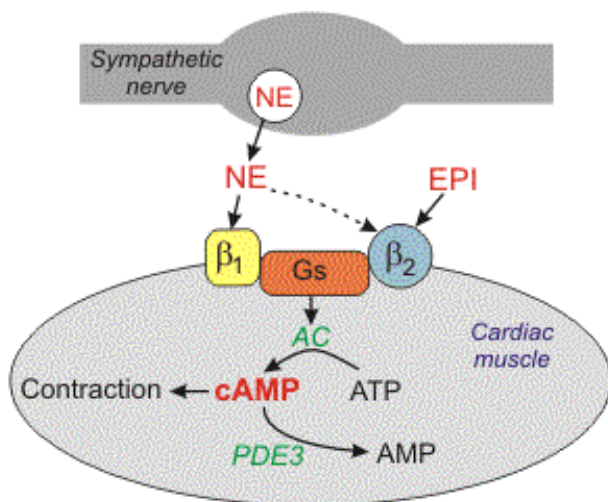
Igual que l'anterior amb algunes diferències:

- llarga durada (1-2 h.)
- efecte cardíac més important a menys dosis.

Esquema dels efectes dels fàrmacs adrenèrgics sobre els receptors

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	D1	D2
Noradrenalina	+++	+++	++			
Adrenalina	++	++	+++	+++		
Dopamina						
0.5-2 ug/kg/min					++	+++
2 - 5 ug/kg/min			++	+	++	+++
5-12 ug/kg/min	+	?	+++	++		
> 12 ug/kg/min	+++	?	++	+		
Dobutamina	+		+++	+		
Dopexamina			+	++	++	+
Fenoldopam					++	
Ibopamina			+	+	++	+
Isoproterenol			+++	+++		
Prenalterol			++	+		
Efedrina	+++	?	+++	?		
Metaraminol	+++	?	++	?		
Fenilefrina		+++	+			
Metoxamina		+++				

3.FARMACS INOTROPS INHIBIDORS DE LA PDE III



Abbreviations: NE, norepinephrine; EPI, epinephrine; Gs, Gs-protein; AC, adenylyl cyclase; PDE3, cGMP-dependent phosphodiesterase (type 3)

No son un grup homogeni de fàrmacs, però comparteixen el mecanisme d'acció:

inhibeixen la fosfodiesterasa III, que és l'enzim que hidrolitza l'AMPc (2on missatger), i per tant augmenta la concentració intracel·lular d'aquest en el miocardi i en el múscul llis vascular i secundàriament la de calci (1er.missatger).

- A nivell miocàrdic actuen augmentant la contractilitat (**efecte inotrop**) i acceleren la fase de relaxació (**efecte lusitrop**)

- A nivell vascular tenen un potent efecte relaxant (mes que el inotròpic), provocant, per tant una **reducció de les resistències pulmonars i sistèmiques**.



Reducció de la precàrrega i de la postcàrrega d'ambdós ventricles
Disminució del consum d'O₂
Milloria del dèbit cardíac

● **Indicacions**

Es poden donar per via oral, com a tractament crònic de la insuficiència cardíaca, però on realment tenen franca eficàcia es en tractaments aguts per v. EV., en perfusió.

El seu inici d'acció es lent, per el que cal donar una dosi de càrrega. Es veurà el seu efecte en uns 15 minuts , s'estabilitzarà als 30 min. i la durada es llarga (fins 4h.per l'amrinona i fins 8h. per l'enoximone). Tots tenen metabolisme hepàtic i eliminació renal.

Les seves indicacions principals son:

Insuficiència biventricular
Insuficiència del ventricle dret
Cirurgia reconstructora de l'aorta
Hipertensió pulmonar

- A vegades es combinen amb amines beta , aconseguint un efecte beneficiós sobre la contractilitat miocàrdica

● **Classificació**

- Els inhibidors de la PDE clàssics son les xantines, que tenen un efecte cronotrop i aritmogènic marcat i també gastrointestinal i neurològic.

- Els **I PDE III** son selectius, i no tenen aquests efectes. Son els següents:

- Derivats de la biperidina: **amrinona i milrinona**
- Derivats de la imidazolina: **enoximone, piroximone i fenoximone** (no comercialitzats en el nostre país).

● **Accions diferencials**

- La amrinona es el mes **vasodilatador** i els seus efectes altament beneficiosos sobre el rendiment cardíac, s'atribueixen sobretot a aquesta acció.
- Tots tenen efecte **inotròpic** directe
- La amrinona, es també la que mes efecte **vasodilatador pulmonar** , ocasiona. Sembla que l'enoximone quasi no en te. Aquesta vasodilatació

pulmonar es per efecte directe sobre la musculatura llisa dels vasos i també per l'alliberació d'òxid nítric per part de l'endoteli vascular. Pot donar un efecte shunt amb hipoxèmia..

- Trombocitopènia, especialment l'amrinona en tractaments crònics.
- La milrinona te entre 12 i 15 vegades mes efecte inotrópic que l'amrinona

4.ALTRES INOTROPS

GLUCAGON

Te un efecte lleu i curt. Només s'utilitza en cas d'intoxicació per Betabloquejadors, en un bolus de 5-10mg, seguit d'una perfusió de 5-10mg/h. Si no es suficient s'associa a isoproterenol o a catecolamines. La intoxicació per B-bloquejadors es caracteritza per una reducció intracel.lular de l'AMPc. El glucagon es capaç de augmentar l'AMPc, unint-se al seu propi receptor. També es pot aconseguir aquest efecte amb agonistes Beta, que actuaran en els receptors Beta, o amb inhibidors de las PDE.

AGONISTES CALCICS

Estimulen directament els canals del calç , però a la vegada que tenen una acció **inotrópica** important, son **vasoconstrictors coronaris i perifèrics** potents..

GLUCONAT O CLORUR CALCIC

Només després de circulació extracorporea o en la intoxicació per antagonistes del calç.

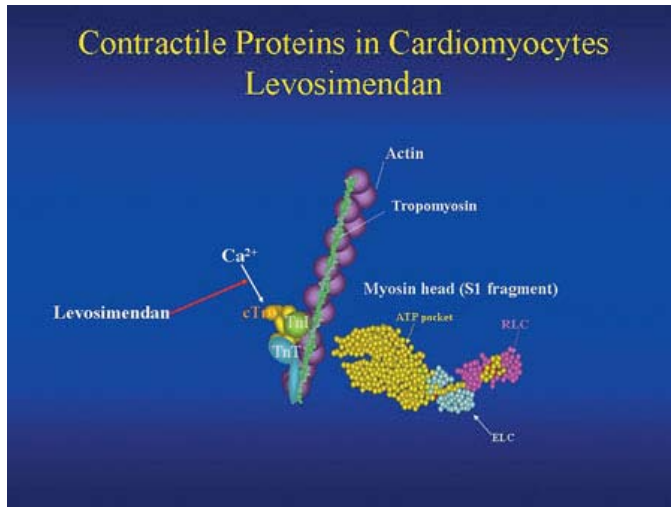
FORSKOLINA

Es un fàrmac endogen que actua sobre l'adenilat ciclase, augmentant l'AMPc i per tant la contractilitat. En fase d'assaig encara i sembla que dona molta taquicàrdia.

INCREMENTADORS DE LA SENSIBILITAT AL CALÇ

Es tracta d'un grup de fàrmacs que milloren la contractilitat cardíaca, sense augmentar la concentració de Ca ni AMPc intracel.lular. La seva acció es de incrementar la resposta contràctil dels miofilaments al calç, sense modificar nivells. Hi ha situacions en que la resposta al calç està disminuïda, com en el cas de hipòxia miocàrdica o isquèmia. Aquí aquests fàrmacs tenen un paper destacat. El mes important es el:

LEVOSIMENDAN



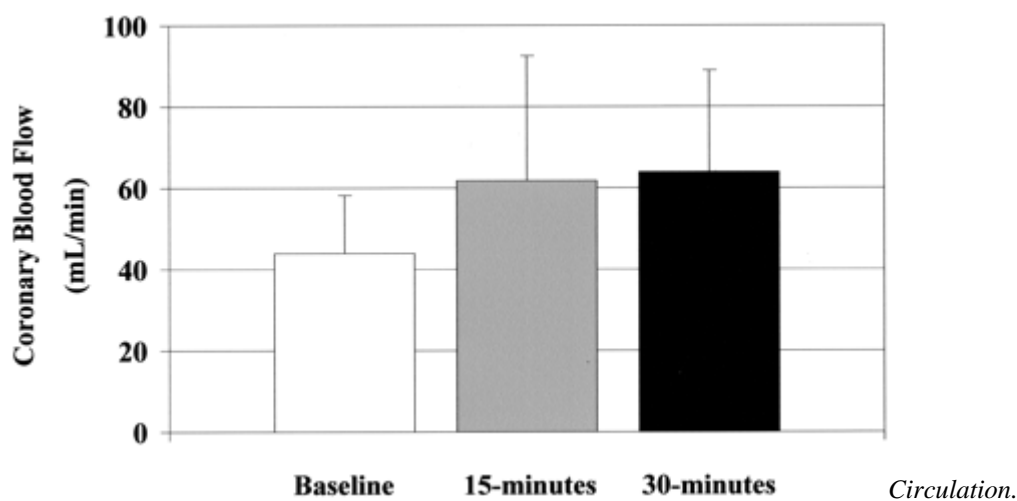
Incrementa la sensibilitat del calci a nivell dels miofilaments, de forma dependent de la concentració d'aquesta ió, i també actua sobre els canals de K sensibles a l'ATP, donant vasodilatació.

Potencia la **contractilitat** sense augmentar la demanda d'O₂, produeix **vasodilatació coronària i sistèmica**. S'ha vist que pot reduir la

isquèmia miocàrdica, a través de l'activació dels canals de K. No es aritmogènic.

Els efectes secundaris, estan relacionats amb la vasodilatació (mal de cap, hipotensió, nàusees). No es fa servir com a fàrmac de primera línia, sobretot per el cost elevat. El seu paper està en associació amb altres fàrmacs a la insuficiència cardíaca avançada (com a tractament de la descompensació i a curt plaç), i després del bypass cardiopulmonar. S'utilitza en perfusió : dosi de càrrega 6-12 µ en 10 min. i després infusió continua 0.05-0.2µ/kg

La següent gràfica mostra l'efecte d'una perfusió de levosimendan sobre el flux coronari



2005;111:1504-1509 Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake

Abans d'entrar en un nou capítol, la següent taula mostra les dosi dels fàrmacs inotrops d'ús comú.

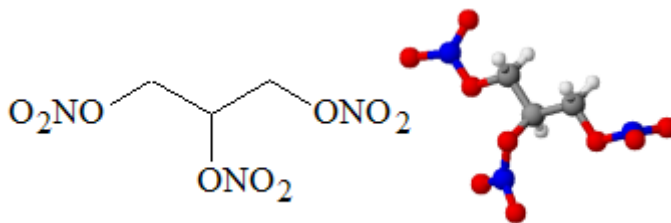
	DOSI
Noradrenalina	0.05-0.5 ug/kg/min
Adrenalina	0.05-0.2 ug/kg/min
Dopamina	0.5- 15 ug/kg/min
Dobutamina	2- 15 ug/kg/min
Dopexamina	0.5-3 ug/kg/min
Isoproterenol	0.01-0.2 ug/kg/min
Prenalterol	5-20 ug/kg/min
Efedrina	0.2-1 mg/kg en bolus
Metaraminol	10-100 ug/kg/min en bolus
Fenilefrina	0.15-0.75 ug/kg/min
	1-10 ug/kg en bolus
Metoxamina	0.05-0.2 mg/kg en bolus
Esmolol	50-300 ug/kg/min
	0.2-05 mg/kg en bolus
Urapidil	0.1-2.0 mg/min
	10-50 mg bolus
Amrinona	0.5-0.75 mg/kg dosi càrrega
	5-10 ug/kg/min
Milrinona	20-50 ug/kg dosi càrrega

VASODILATADORS

Fàrmacs que relaxen la paret vascular, venosa o arterial. Es un grup ampli de fàrmacs, molt d'ells, utilitzats per tractar la HTA. Alguns d'ells, ens poden ajudar com a tractament agut, buscant la finalitat de millorar la funció cardíaca, adequant la pre o la postcàrrega. D'altres s'administren en tractaments crònics, però cal saber-ne alguns detalls, doncs son fàrmacs de molt freqüent us a la nostre població.

1. VASODILATADORES D'ACCIÓ VASCULAR DIRECTE

NITROGLICERINA



◆ *Mecanisme d'acció :*

Indueix la formació d'òxid nítric a la cel·lula vascular. Aquest actua augmentant els nivells de

GMPC, que a la vegada, redueix el Ca en el citosol, donant lloc a vasodilatació, especialment venosa.

- A dosis baixes, s'observa una **vasodilatació venosa i coronària**, amb poc efecte sobre el llit arterial. Redueix, per tant la precàrrega, el treball cardíac i el consum d'O₂. Es modifica poc la freqüència cardíaca. Si s'utilitza per via percutànea o sublingual, te efectes venosos i coronaris, únicament.
- A dosis mes altes, hi ha també una **vasodilatació arterial**, per el que redueix la postcàrrega. Això provoca una estimulació simpàtica reflexa, amb taucardia, que pot augmentar el consum d'O₂ miocàrdic i per tant, contrarestar els efectes beneficiosos de la vasodilatació.

◆ *Efectes adversos*

Tolerància

Mal de cap, rubor i palpitations (te valor només en tractaments crònics).

Metahemoglobinèmia a dosis superiors a 7mg/kg/min

NITROPRUSIAT

◆ *El mecanisme d'acció* es molt similar al de la NTG.

Dona lloc tant a **vasodilatació venosa** com **arterial** i per tant, redueix la pressió arterial. **Augmenta el dèbit i la freqüència cardíaca**. Moltes vegades s'associa a betabloquejadors, per frenar la taquicàrdia .

El seu efecte es molt ràpid i existeix variabilitat individual, per tant cal dosificar amb precaució. S'utilitza únicament per via EV en perfusió, a dosi inicials de 0,5 a 1mg/kg/min, que es poden augmentar fins a 10mg/kg/min. L'efecte es molt curt.

El seu metabolisme consisteix en el pas de nitroprusiat a cianur en els eritròcits i de cianur a tiocianat en el fetge.

Recordem que es fotosensible (cal tancar el flascó amb paper d'alumini).

◆ *Indicacions*

Urgències hipertensives

Hipotensió controlada a quiròfan

◆ *Efectes adversos*

Intoxicació per tiocianat i cianur si s'utilitza de forma prolongada a dosis altes (4mg/kg//min mes de 24 h.). En tractaments prolongats cal mesurar nivells de tiocianat en sang.

Precaució a la insuficiència renal o hepàtica, major acumulació.

Pot donar lloc a fenòmens de sostracció de la circulació cerebral o coronària. Millor no utilitzar en pacients amb Hipertensió endocraneana.

HIDRALACINA

Actualment s'utilitza molt poc. Només a les crisis hipertensives associades a l'embaràs. Es un **vasodilatador arterial** , que provoca **taquicàrdia i retenció hídrica**. S'associa a betabloquejadors i diürètics.

Dosis: 5-20 mg en bolus cada 20 min.

2. ANTAGONISTES DEL CALC

NICARDIPINA I NIFEDIPINA

Tenen efecte vasodilatador , amb lleugera taquicàrdia, augment del flux coronari i efecte inotrop negatiu. No estan comercialitzats a Espanya per us EV.

3. BETABLOQUEJADORS

LABETALOL

◆ **Mecanisme d'acció:** Es un bloquejador Beta, no selectiu (broncoconstricció) amb efecte addicional antagonista alfa 1, però molt més dèbil.

No afecta la pressió intracranial.

◆ **Dosi:** 0.5 – 2 mg/min (Infusió EV)

0.25 –1 mg/kg (Minibolus EV)

◆ **Efectes adversos**

Hipotensió, bradicàrdia, rubor, broncoespasme, nàusees i vòmits.

ESMOLOL

◆ **Mecanisme d'acció :** Es un Bloquejador Beta 1 quasi selectiu (molt poca acció sobre Beta 2), de molt curta durada. S'hidrolitza a través de les esterases dels ertròcits.

◆ **Dosi:** S'arriba a concentracions estables en 10 a 30 minuts, quan la droga es infosa a una velocitat de 50 a 400 mg /Kg/min en adults sans. Es pot arribar a concentracions estables mes ràpidament ,en 5 min., quan s'administra un bolus inicial de 500 mg/ Kg seguit d'una infusió de 50 a 300 mg/ Kg/min

◆ **Indicacions**

Com a tractament de **la hipertensió i d'arítmies intraoperatòries** (taquicàrdia sinusal, fibrilació auricular).

No afecta la pressió intracranial, per tant està indicat a neurocirurgia.

S'utilitza en el feocromocitoma i a les crisi tireotòxiques

Es inotròpic i cronotròpic negatiu .La disminució de la contractilitat miocàrdica, pressió arterial i freqüència cardíaca porta a una reducció en el consum miocàrdic d'oxigen, lo que evidencia la efectivitat de la droga a la **isquèmia miocàrdica**.

S'utilitza també per evitar la resposta en forma de taquicàrdia, hipertensió, en front de la intubació traqueal en aquells pacients on aquest estímul pot ésser molt negatiu, com en el cas dels pacients coronaris.

◆ **Efectes adversos**

Hipotensió. Quan s'utilitza per reduir la tensió arterial, es un efecte buscat, però quan es fa servir com a antiarítmic, pot ser la causa d'haver d'abandonar el tractament.

Broncoespasme. A dosis superiors a 300 mg/ Kg/min pot provocar broncoespasme, per efecte β_2

Nàusees.

4. AGONISTES ALFA D'ACCIÓ CENTRAL

CLONIDINA, GUANFACINA, ALFA-METIL-DOPA

Estimulants dels receptors alfa₂, per tant redueixen la pressió arterial i donen lloc a vasodilatació, per inhibició simpàtica. No els fem servir quasi mai en el peroperatori. Alguns autors, utilitzen la clonidina oral per controlar la hipertensió en el preoperatori, Com a efecte concomitant provoca sedació, que pot ser útil. En canvi, com a negatiu, cal dir que pot donar hipertensió de rebot. La dosi es de 0.2-1.2 mg/dia per via oral.

5. BLOQUEJANTS ADRENÈRGIC ALFA

FENTOLAMINA Y FENOXIBENZAMINA

Son bloquejadors alfa no selectius (α_1 y α_2). Donen lloc a taquicàrdia reflexa i a hipotensió ortostàtica. S'utilitzen només en el feocromocitoma: La fenoxibenzamina, junt amb betabloquejadors, per via oral en la preparació preoperatoria (unes 3 setmanes abans de la intervenció); la fentolamina per via EV, per tractar les crisi hipertensives a dosi de 2.5 - 5 mg (0.05 -0.1 mg/kg) IV cada 5 minuts fins arribar a l'efecte desitjat.. Posteriorment, infusió continua de 25 a 100 mg/12 hores.

PRAZOSIN Bloquejador α_1 selectiu, que no es fa servir per el gran nombre d'efectes adversos.

URAPIDIL

◆ **Mecanisme d'acció.** Es un bloquejador α_2 i β_1 -adrenèrgic. Redueix la resistència vascular perifèrica sense un augment reflexa de la freqüència cardíaca i sense afectar l'activitat de la renina plasmàtica ni la secreció d'aldosterona. També ocasiona vasodilatació venosa. No s'han observat casos de broncoespasme. No s'associa a taquicàrdia.

◆ **Indicacions :** Crisis hipertensives. Hipertensió arterial en els períodes peri i postoperatori, ja que la majoria de problemes hipertensius en aquestes fases, son deguts a vasoconstricció arterial, relacionada amb hiperactivitat adrenèrgica. Protecció perioperatoria contra increments tensionals provocades per maniobres indispensables en el curs de l'anestèsia (intubació, extubació, etc.).

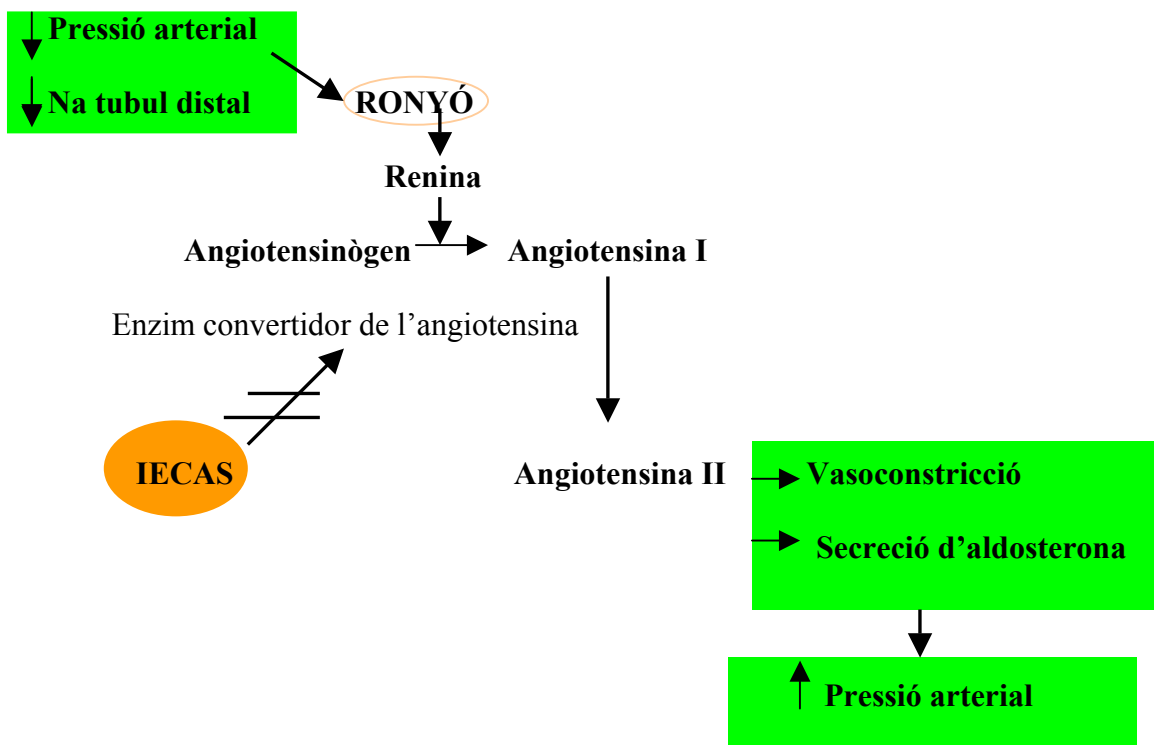
◆ **Dosi:** Injecció EV: 25 mg en 20 seg, seguit (si es necessari) de la mateixa dosi als 5 min. Si al cap de 5 min no hi hagués una resposta satisfactòria, repetir 50 mg en 20 seg. Si fos precís, iniciar una perfusió EV a 5- 40 mg/h.

◆ **Efectes adversos:** mareig, nàusees i mal de cap.

6. INHIBIDORS DE L'ENZIM CONVERTIDOR DE L'ANGIOTENSINA I (IECAS)

El sistema renina- angiotensina està directament implicat en el control de la pressió arterial i de l'equilibri hidroelectrolític. Quan hi ha una disminució de la tensió arterial o be una reducció de Na a nivell del tub renal distal, l'aparell yuxtaglomerular del ronyó, secreta renina. Aquesta actua sobre el pèptid plasmàtic, angiotensinògen, que es converteix en angiotensina I i aquesta posteriorment en angiotensina II, que es la substància activa. La angiotensina II, dona lloc a vasoconstricció (acció directa sobre el múscul llis vascular, afavoreix l'alliberació de NE en aquest nivell i la proliferació del múscul vascular) i estimula la secreció d'aldosterona (absorció renal de Na i aigua i secreció de K i protons.). Per tant hi haurà un augment de la pressió arterial.

L'angiotensina II també té un efecte inotrópic, directe i per estimulació del simpàtic i té una acció d'afavorir la proliferació dels miocits cardíacs.



Els IECAS inhibeixen l'acció de l'enzim conversor de la angiotensina . Per tant, tenen un efecte vasodilatador (arterial i venós), que es potent i de llarga durada. Per altre banda, s'ha vist que te una acció directe sobre el sistema intrínsec de cor i vasos, prevenint la hipertròfia ventricular esquerra, la fibrosis miocàrdica (fenòmens de remodelació ventricular), la hipertròfia muscular vascular i els canvis renals de caràcter degeneratiu.

◆ *Indicacions*

Son molt útils per el tractament de la hipertensió i de la insuficiència cardíaca i també tenen un efecte nefroprotector.

Totes s'administren per via oral.

Com a hipotensor, s'ha vist que apart de ser vasodilatadors potents, son eficaces en quan a prevenir alteracions estructurals, com la hipertròfia ventricular i vascular associades a la mateixa. No donen lloc a taquicàrdia reflexa.

En quan a la Insuficiència cardíaca, redueixen la pre i la postcàrrega i augmenten la supervivència.

Protecció de la funció renal, en pacients amb nefropatía diabètica o hipertensiva.

En pacients amb antecedents de IAM, com a profilaxis del reinfart. Cardioprotecció.

El prototip dels IECAS es el **CAPTOPRIL**, que te un inici d'acció ràpid, per via oral, i que es pot també administrar per via sublingual en el cas d'una emergència hipertensiva.

Conté un grup SH , que li confereix l'inconvenient de presentar efectes adversos de tipus immunitari (neutropènia, alteracions del gust i rash cutani)

Te un vida mitja de 6-8 h i la seva eliminació es renal.

La majoria dels derivats introduïts posteriorment, tenen un grup carboxil en lloc del sulfhidril . Es el cas de l'**ENALAPRIL**. Aquest ha de ser transformat a nivell hepàtic a enalaprilat , que es el principi actiu, per tant l'inici d'acció es mes lent, però te una durada mes llarga. El **LISINOPRIL** no necessita transformació a l'organisme, te una durada mes llarga que l'enalapril però l'absorció es lenta i incompleta.

◆ *Efectes adversos*

Poden donar tos , per un mecanisme de acumulació de bradicinina (impedeixen la seva degradació).

Hipotensió, insuficiència renal.

Reaccions al·lèrgiques.

Alteracions del gust, neutropènia, rash (captopril)

7. ANTAGONISTES DELS RECEPTORS DE L'ANGIOTENSINA

Bloquegen els receptors de la angiotensina. No tenen cap efecte sobre la bradiquinina i per tant els efectes secundaris, donats per l'acumulació d'aquesta, no es veuen. L'inici de l'acció hipotensora es mes lent. Son també d'eliminació renal.

El primer que es va comercialitzar va ésser el **losartán**. Actualment s'en han comercialitzat d'altres, com el **irbesartán** o el **valsartán**.

Degut a que tenen molts menys efectes secundaris i propietats similars, serien de primera elecció en el tractament de la HTA.

TERÀPIA COMBINADA EN EL TRACTAMENT DE LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

En el tractament agut de la insuficiència cardíaca, s'utilitza freqüentment. La teràpia combinada amb fàrmacs inotrops i vasodilatadors a fi de millorar la contractilitat cardíaca amb el mínim consum d'O₂ possible. Depenent de les situacions hemodinàmiques les combinacions seran diferents.

◆ ***Catecolamina + Vasodilatador.***

NTG o nitroprusiat amb dopamina, a fi de reduir l'augment de la pressió capil·lar pulmonar que provoca la dopamina. També amb dobutamina, per reduir el consum d'O₂.

◆ ***2 catecolamines*** . A vegades s'associa dopamina a dosi baixes en el tractament amb dobutamina, per millorar el flux renal (darrerament discutit). En pacients amb shock cardiogènic, també resulta útil aquesta associació (milloria de l'efecte inotrópic amb menys dosi de cadascuna i per tant menys efectes adversos).

◆ ***Catecolamina- dobutamina + Inhibidor de la PDE.*** Degut a que actuen per mecanismes cel·lulars diferents, s'aconsegueix millor efecte inotrop amb menys despesa de flux sanguini coronari. També s'han vist beneficis amb aquesta associació en quant a reduir l'efecte de "down regulation" observat amb els Beta adrenèrgics,

DROGUES RECOMENADES PER EL TRACTAMENT ANTIHIPERTENSIU PER VÍA PARENTERAL DE LAS EMERGENCIES HIPERTENSIVES I LES EMERGENCIES CLÍNiques ASOCIADAS A HTA

Droga	Mecanisme d' Acció	Dosi Recomanades	Comentaris
<i>Nitroprusiat de Sodi</i>	Vasodilatador inorgànic arterio-venos	0.5 – 10 mg/kg/min	Infusió EV. Toxicitat per cianurs a altes dosis o por uso prolongat. Útil en quasi totes les crisis hipertensives. Pot provocar augment de la pressió endocraneana
<i>Nitroglicerina</i>	Vasodilatador: inorgànic venós, arterial coronari i sistèmic	5 – 200 mg/min	Preferit en síndromes coronaris aguts
<i>Esmolol</i>	Antagonista selectiu dels receptors β_1	50 – 200 mg/kg/min	Acció ultracurta administrat per infusió EV continua
<i>Atenolol</i>	Antagonista selectiu dels receptors β_1	5 - 10 mg	Efectiu per bolus EV. Efectes adversos característics dels betabloquejants
<i>Fentolamina</i>	Bloquejant no selectiu dels receptors α	2 – 10 mg cada 5 a 15'	Droga d'elecció a les crisis hiperadrenèrgiques
<i>Labetalol</i>	Bloquejant mixta dels receptors β_1 - α	0.5 – 2 mg/min (Infusió EV) 0.25 – 1 mg/kg (Minibolus EV)	Útil en crisis hiperadrenèrgiques i com opció en altres crisis hipertensives
<i>Hidralazina</i>	Vasodilatador directa de acció predominantment arteriolar	IM: 10 – 50 mg EV: 5 – 20 mg cada 20'	Droga de elecció en las crisis hipertensives associades al embaràs
<i>Enalaprilat</i>	Inhibidor de l' Enzim Convertidor	0.625 – 1.25 mg	Efectivitat variable; escassos efectes adversos; útil en estats hiperreninèmics
<i>Nicardipina</i>	Calç-antagonista dihidropiridínic, vasodilatador arterial	2 – 15 mg/hora	Similar espectre d' acció al del nitroprusiat; pot causar activació adrenèrgica.
<i>Fenoldapam</i>	Agonista dels receptors dopaminèrgics DA_1	0.1 – 1.6 mg/kg/min	Recentment aprovat por la FDA, efectivitat comparable a la del nitroprusiat
<i>Furosemida</i>	Diürètic d'ansa	20 – 120 mg	Efecte venodilatador inicial i ràpid efecte diürètic

DROGUES RECOMENADES PER EL TRACTAMENT ANTIHIPERTENSIU PER VIA ORAL DE LA HTA SEVERA AILLADA

Grup Farmacològic	Nom de la Droga	Dosi Recomanada
Betabloquejadors	Atenolol	25 a 50 mg
	Carvedilol	12,5 a 25 mg
	Amlodipina	5 a 10 mg
	Diltiazem	120 a 180 mg
	Felodipina	5 a 10 mg
Calç-antagonistes	Nifedipina d' Acció Prolongada	10 a 20 mg (Formula Retard) 30 a 60 mg (Fórmula OROS)
	Nitrendipina	10 a 20 mg
Inhibidors de l' Enzim Convertidor	Enalapril	10 a 20 mg
	Lisinopril	10 a 20 mg
	Perindopril	4 mg
	Quinapril	10 a 20 mg
	Ramipril	2.5 a 5 mg
Diürètics	Clortalidona	25 a 50 mg
	Furosemida	40 a 120 mg
	Hidroclorotiazida	25 a 50 mg
	Indapamida	1,5 a 2,5 mg
Altres	Alfa MetilDopa	250 a 500 mg
	Clonidina	0,150 mg

Bibliografia

1. Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice. Evers, Alex S. MD. Churchill Livingstone. 2003.
2. Curso II de Formación continuada en Anestesiología. Sistema Cardiovascular . J.Castillo,E. Carrero, C.Gomar, A.Vilallonga. Fundación europea de enseñanza en anestesiología.
3. Auffray JP Fulachier V. Pharmacologie des sympathomimétiques: Indication thérapeutique on réanimation cardiovasculaire. Encyclopedie médico-quirúrgique d'Anesthésie –Réanimation..Paris 1997; 36-365
4. II. Nous avenços en el tractament de la insuficiència cardíaca aguda. *Rev. Soc. Catalana Cardiol.* 2003; 5. J. Masip
5. Comparación de los efectos hemodinámicos del levosimendán con la dobutamina en pacientes con bajo gasto después de cirugía cardíaca

Julián Álvarez, Mercedes Bouzada, Ángel L Fernández, Valentín Caruezo, Manuel Taboada, Jaime Rodríguez, Vicente Ginesta, José Rubio, José B García-Bengochea y José R González-Juanatey. Rev Esp Cardiol 2006; 59: 338 - 345

6. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery .St André AC. Del Rossi AQ. Crit Care Med. 2006 feb (34)-2: 580-1

7.Cardiac risk and perioperative management *M D Kertai, D Poldermans, J J Bax, J lein, H Van Urk.* Journal of Cardiovascular Surgery. Turin: Jun 2003.Tomo44, N° 3; pg. 431

8.Cardiac management in the ICU.

M D Kertai, D Poldermans, J J Bax, J Klein, H Van Urk. Journal of Cardiovascular Surgery. Turin: Jun 2003.Tomo44, N° 3; pg. 431