

**ALGUNAS REFLEXIONES SOBRE PRESENTE Y
FUTURO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
EN LA REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR**

Autores: Dres. Javier Espinaco Valdés y Belkis R.

Marrero de Armas.

Gordonia Hospital. Upington. SA.

* Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación.

Gordonia Hospital. Upington. SA. espinaco@xsinet.co.za

** Residente MGI. Gordonia Hospital. Upington. SA.

RESUMEN:

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo occidental. A pesar del aparente éxito inicial de las maniobras de resucitación la mayoría de las víctimas mueren 24 horas después o quedan con secuelas que impiden su incorporación a la sociedad. **Objetivos:**

Identificar las nuevas opciones terapéuticas y discutir las controversias actuales.

Material y Método: Se hace una puesta al día de las nuevas posibilidades de tratamiento en el paro cardio-respiratorio y las controversias existentes en la actualidad. **Resultados:** Si bien la epinefrina es la droga de primera línea en el

tratamiento de esta condición, múltiples controversias basadas en su acción farmacológica sobre el corazón se han publicado. El uso de los agonistas de los receptores α -2 y la terapia con los inhibidores del intercambiador sarcolémico de Na^+/H^+ parecen ser acciones promisorias en la conducta del reto que constituye el recuperar un corazón en paro que todavía tiene la suficiente reserva funcional para vivir.

Conclusiones: El tratamiento del paro con total recuperación de las funciones circulatorias y neurológicas es uno de los retos más difíciles de enfrentar por la comunidad médica en general. El conocimiento de los cambios fisiológicos y la instauración de medidas de resucitación mecánica y farmacológica acorde con los mismos, es de perentoria necesidad para todos.

Palabras Claves: Reanimación Cardiopulmonar, epinefrina, vasopresina, α -metil-norepinefrina, inhibidores del NHE-1.

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte en el mundo occidental ¹. El costo de las mismas en lo que a vidas humanas e impacto económico se refiere es equivalente a lo que costaría 2 accidentes aéreos fatales diarios de naves Boeing 747 ².

A pesar del aparente éxito inicial de las maniobras de resucitación la mayoría de las víctimas mueren dentro de las primeras 72 horas del paro. El fenómeno de insuficiencia cardiaca post-resucitación después de un paro cardio-circulatorio ha sido bien documentado en víctimas humanas ^{3,4}. La reanimación cardio-pulmonar (RCP) solo se asocia a una recuperación ad integrum entre 1.4 y 5 % del total de las víctimas ³⁻⁶.

El aporte farmacológico de mayor importancia en las técnicas de RCP actuales se introdujo en 1963, cuando Redding y Pearson ⁷, publicaron una mejoría en los resultados de los pacientes tratados con epinefrina u otros agentes vasoconstrictores.

Al ser el pronóstico de los enfermos que sufren un paro cardíaco muy pobre y las opciones terapéuticas disponibles con efecto beneficioso probado extremadamente escasa, nuevas alternativas que permitan mejorar los resultados del tratamiento se buscan y aplican. Sirva esta revisión, como objetivo para identificar alguna de estas nuevas opciones y discutir algunas de las controversias actuales.

Consumo de Oxígeno y Metabolismo Miocárdico durante el Paro Cardíaco.

A diferencia de la mayoría de los tejidos corporales el miocardio utiliza como fuente energética los ácidos grasos. Aproximadamente 70 % de la energía necesaria para la contracción miocárdica es derivada de la oxidación de estos. El flujo sanguíneo coronario promedio en adultos es de 225 ml/min. Durante el reposo, el contenido de ATP es aproximadamente 20 $\mu\text{mol/g}$ de tejido seco y el consumo de oxígeno es de 5 mmol/h/g de tejido seco. El corazón es capaz de regenerar su pool entero de ATP en tan solo 5 segundos y demostrar que su reserva energética es extremadamente pequeña en condiciones normales ⁸.

Durante la isquemia miocárdica global que sigue al paro cardíaco, la oxidación de ácidos grasos cesa y la función cardíaca se hace dependiente de la glucólisis anaeróbica. Esta vía emergente solo aporta 5 % de la energía normalmente producida por lo que los requerimientos de un corazón fibrilante que rápidamente exceden las disponibilidades.

Cualquier intervención farmacológica que prevenga el incremento o produzca una rápida reducción del metabolismo miocárdico podría minimizar el daño producido por la isquemia y evitar una disfunción contráctil post resucitación.

Controversias con el uso de los agentes vasopresores.

Epinefrina: La epinefrina se ha utilizado como droga de resucitación desde 1890 y es el vasopresor de elección en las técnicas de RCP desde los estudios de Redding y Pearson ⁷ en la década del 60.

El objetivo principal a alcanzar con el uso de esta droga es aumentar la presión de perfusión coronaria a través de un aumento de la resistencia vascular periférica mediada por los receptores α -adrenérgicos sin importar su acción sobre los receptores tipo β . El uso de agonistas β sin actividad α no tiene resultados diferentes al uso de drogas placebo en la reanimación cardiopulmonar. El bloqueo α -adrenérgico impide el éxito de la resucitación mientras que el bloqueo β -adrenérgico no tiene efecto negativo en la restauración de la circulación espontánea ⁹.

Varios efectos adversos con el uso de la epinefrina se han publicado en la literatura y son determinados por su acción sobre los receptores β con un aumento tanto de las funciones inotrópicas, como cronotrópicas del corazón que incrementa el consumo de oxígeno miocárdico, fundamentalmente durante la fibrilación ventricular y las demandas de oxígeno en un órgano globalmente isquémico.

La epinefrina aumenta la concentración miocárdica de lactato y disminuye el contenido miocárdico de ATP incluso cuando el flujo sanguíneo coronario se duplica ¹⁰. La epinefrina también incrementa la severidad de la disfunción miocárdica post-resucitación y disminuye la recuperación total cuando se

compara con el uso de la combinación epinefrina + agente β -1 antagonista como el esmolol ¹¹. La epinefrina incrementa la incidencia de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular recurrente), complicaciones que disminuyen si se asocia su uso a un bloqueo β -adrenérgico ⁸. Esta droga también produce alteración en la relación ventilación/perfusión (V/Q) pulmonar, aumenta la mezcla pulmonar arterio-venosa con disminución de la tensión de oxígeno y aumento de la presión de CO₂ arterial con disminución de la PCO₂ tele espiratoria ¹².

La dosis standard usada por años de epinefrina es 1 mg o aproximadamente 0,01 – 0,02 mg/kg. En la década del 80 estudios basados en experimentos hechos en animales sugirieron que dosis tan altas como 10 veces la dosis recomendada eran necesarias para mejorar parámetros hemodinámicos a niveles compatibles con una resucitación exitosa ¹³.

Altas dosis de epinefrina no son necesarias en la mayoría de las resucitaciones y un exceso de estimulación adrenérgica podría asociarse a efectos negativos, como se describe con anterioridad. En los casos donde los resultados fueron beneficios con el uso de estas dosis; las mismas se administraron en enfermos que no respondieron al tratamiento convencional, en fases avanzadas de la reanimación donde la vasculatura no responde a los adrenérgicos. En otras palabras como tratamiento de rescate.

Vasopresina: La vasopresina es una hormona natural (ADH) que cuando se administra a altas dosis actúa como un potente vasoconstrictor no adrenérgico

que actúa a través de la estimulación de los receptores V1 presentes en el músculo liso vascular.

En las normas de RCP del 2000 ¹ se recomendó su uso como alternativa de la epinefrina.

Actualmente ⁹, se recomienda su uso clínico como una alternativa a la primera dosis de epinefrina en el tratamiento del paro cardíaco por fibrilación ventricular a una dosis de 40 U IV. Si se necesita terapia vasopresora adicional o el ritmo es asistolia o disociación electromecánica entonces la epinefrina es la droga de elección.

Al esta droga tener una vida media farmacológica prolongada, se asocia con una vasoconstricción persistente que produce una disfunción contráctil post-resucitación incluso mayor que la producida por epinefrina durante las primeras horas después de lograda la circulación espontánea. Prengel y cols. ¹⁴ describieron esta complicación como transitoria con una buena respuesta al uso de dopamina.

Un estudio reciente hecho por Wenzel y cols. ¹⁵ no demostró beneficios con el uso de la vasopresina durante la RCP.

Agonistas de los receptores α -2. ¿Una opción para el futuro?: Con las reconocidas limitaciones en el uso de la epinefrina y vasopresina como tratamiento del paro cardíaco, Weil y cols. ⁸ han dirigido su atención al uso de agonistas adrenérgicos más selectivos.

Actualmente se conocen tres grupos de receptores α -2: α -2A, α -2B y α -2C. Los agonistas de los receptores α -2A como la clonidina actúan centralmente mediando una inhibición tónica simpática que determina una reducción de la tensión arterial y de la contractilidad miocárdica.

Esto contrasta con la acción vasoconstrictora que a nivel periférico median los receptores α -2B. Estos receptores, los cuales son menos abundantes en el tejido cerebral, median una respuesta vasoconstrictora marcada. Los receptores α -2C tienen una acción central como los α -2A, pero sus acciones cardiovasculares no han sido definidas todavía.

Si bien los agonistas de los receptores α -2 median efectos vasodilatadores a nivel central y efectos vasoconstrictores en la periferia, son estas últimas acciones las que nos interesarían durante la RCP.

Weil y cols.⁸ demostraron que un agonista α -2 selectivo, la α -metil-norepinefrina (α MNE), era tan efectivo como la epinefrina en la resucitación cardiaca inicial pero sin los efectos deletéreos que se asocian a la estimulación β y en menos escala a la estimulación de los receptores α -1 durante la RCP. Además hay evidencias que los agonistas α -2 adrenérgicos aumentan la producción endotelial de óxido nítrico (NO) el cual mitiga la vasoconstricción mediada por los receptores α -adrenérgicos en las arterias coronarias determinando así un aumento del flujo sanguíneo¹⁶.

Basados en estudios experimentales preliminares, este colectivo de autores⁸ concluyeron que las ventajas del uso de los agonistas selectivos de los receptores α -2 se fundamentan en:

1. El no incremento de los requerimientos de oxígeno en el corazón fibrilante y como consecuencia la gravedad del daño isquémico es menor
2. Los receptores α -2 post-sinápticos no se desensibilizan durante la isquemia en contraste con lo que ocurre con los receptores adrenérgicos α -1, permitiendo así una vasoconstricción más persistente
3. Un incremento en la producción endotelial de NO en el circuito coronario después de la estimulación α -2 determinando una mejoría en la perfusión miocárdica.

Inhibidores del Intercambiador Sarcolémico Sodio-Hidrógeno (NHE).

Potencial tratamiento en la resucitación cardiaca post-paro: El incremento del influjo de Na^+ sarcolémico con la consecuente sobrecarga intracelular de Na^+ dada la disfunción post-isquémica de la bomba Na^+/K^+ se reconoce como un importante mecanismo en el daño celular durante la isquemia y la repercusión. Las vías principales de entrada de esta ión a las células son: el intercambiador de Na^+/H^+ (la isoforma 1 – NHE-1), el sistema de cotransporte sodio-bicarbonato y los canales de Na^+ . No obstante, bajo condiciones de isquemia y reperfusión el NHE-1 parece ser la ruta predominante ¹⁷.

El NHE-1 es la principal – sino la única – forma de estos intercambiadores que se expresa en el sarcolema de las células cardíacas incluyendo el corazón humano ¹⁸.

La isquemia causa acidosis intracelular como resultado de la hidrólisis de ATP, generación de ácido láctico y una eliminación inadecuada de los productos finales del metabolismo. Esta acidosis activa a NHE-1 produciéndose un intercambio electroneutral de Na^+ e Hidrógeno que tiende a la normalización del pH intracelular con el subsecuente aumento del influjo de Na^+ al sarcolema en un estado donde la función de la bomba Na^+/K^+ está comprometida acumulándose cantidades anormalmente altas de este ión en el citosol. Esta sobrecarga de Na^+ se intercambia entonces por Ca^{2+} siendo la presencia de este último en la célula la causa principal del daño producido por el fenómeno isquemia-reperfusión.

Las condiciones que se crean durante el paro cardio-respiratorio son idóneas para máxima y sostenida activación del NHE-1. La intensa acidosis intracelular inmediatamente después del paro es el trigger inicial para la activación de estos intercambiadores. Las maniobras de resucitación usando el masaje cardíaco externo provocan perfusión coronaria que rara vez excede 20 % del valor normal. Si bien este bajo flujo no es suficiente para revertir la isquemia, aporta al circuito coronario con sangre normo-acídica que lava las concentraciones altas de H^+ extracelular restableciendo el gradiente trans-sarcolémico de este protón e intensifica el intercambio de Na^+/H^+ ¹⁹.

En adición a estos mecanismos locales, la respuesta al stress que se asocia al paro cardíaco conlleva a la liberación de una serie de mediadores neuroendocrinos que pueden intensificar aún más la actividad del NHE-1 ¹⁷.

Los inhibidores de la NHE son drogas derivadas del amiloride e incluyen el cariporide, eniporide y zoniporide.

Dado que la Fibrilación Ventricular (FV) es el principal mecanismo de muerte cardiaca súbita, es importante recordar los efectos que esta arritmia letal tiene sobre el miocardio isquémico. La FV determina unos requerimientos energéticos por parte del corazón que son similares – o mayores - que los del corazón normal^{20,21}. Es por ello que se desarrolla en el corazón fibrilante en paro; con cese de la circulación coronaria, un balance energético negativo que lleva en minutos a un daño isquémico y a una severa acidosis intramiocárdica. Estudios experimentales^{21,22} demuestran que además de estos cambios metabólicos se observan cambios mecánicos con el desarrollo de una contractura isquémica y un aumento de hasta 200 % de la resistencia vascular coronaria dada por una disminución de las fuerzas que distienden el vaso y una compresión externa del circuito coronario por la actividad fibrilatoria.

La contractura isquémica se ha visto ocurre durante el paro cardíaco en víctimas humanas donde se ha intentado masaje cardíaco abierto después de fallar el masaje cerrado²³. Dada que esta contractura progresivamente disminuye el tamaño de la cámara ventricular izquierda; limitará la cantidad de sangre disponible para la eyección durante la compresión cardiaca, explicando la reducción tiempo-dependiente de la presión de perfusión coronaria y por tanto de la posibilidad de recuperación.

Otros estudios experimentales indican que la inhibición de la NHE-1 usando cariporide pueden atenuar de forma significativa la contractura post-isquémica²⁴,

²⁵, siendo esta una opción terapéutica promisorio para aminorar o revertir los cambios metabólicos que se desarrollan durante el período de FV no tratada antes que el choque eléctrico pueda terminar exitosamente la arritmia y restaurar la circulación espontánea.

Se concluye que el tratamiento del paro cardio-respiratorio con total recuperación de las funciones circulatorias y neurológicas del enfermo sigue siendo uno de los retos más difíciles de enfrentar por la comunidad médica en general. El conocimiento de los cambios fisiológicos que esta condición conlleva y la instauración de medidas de resucitación mecánica y farmacológica acorde con los mismos, es de perentoria necesidad para todos. Si bien en el presente no existe ninguna intervención farmacológica para el manejo de esta condición con efectos clínicos probados, las opciones que se discuten en este trabajo (algunas de ellas todavía en el campo de la farmacología experimental) prometen ser una ayuda en el manejo de enfermos con paro cardíaco y una reserva funcional que les permita responder a un tratamiento óptimo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1- American Heart Association Guidelines 2000 for Cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000; 102: 111--380.
- 2- Weil MH, Becker L, Budinger T, et al. Workshop Executive Summary report: post-resuscitative and initial utility in life saving efforts (PULSE). *Circulation* 2001; 103: 1182-1184.
- 3- Brown CG, Martin DR, Pepe PE. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 1992; 327: 1051-1055.
- 4- Stiell IG, Herbert PC, Weitzman BN. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992, 327: 1045-1050.
- 5- Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1991, 324: 1125-1231.
- 6- Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City: The Pre Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) study. *JAMA* 1994, 271: 678-683.
- 7- Redding JS, Pearson JW. Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. *Anesthesiology* 1963, 24: 203.
- 8- Weil MH, Tang W, Sun S. New Options for Pharmacological Management of Cardiac Resuscitation. *Year Book of Critical Care*. 2005, pp: 270-279.

- 9- Otto CW. New Concepts in Cardiopulmonary Resuscitation in: Refresh Course in Anesthesiology 2005; 107: 1-6.
- 10-Ditchey RV, Lindenfeld JA. Failure of epinephrine to improve the balance between oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 1988, 78: 382-389.
- 11-Tang W, Weil MH, Sun S. Epinephrine increases the severity of post-resuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995, 92: 3089-3093.
- 12-Tang W, Weil MH, Gazmuri RJ. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1991, 84: 2101-2107.
- 13-Brown CG, Werman HA, Davis EA: The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *Circulation* 1987, 75: 491.
- 14-Prenzel AW, Lindner KH, Keller A, et al. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: A comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med* 1996, 24: 2014.
- 15-Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004, 350: 105-113.
- 16-Ishibashi Y, Duncker DJ, Bache RJ. Endogenous nitric oxide masks alpha2-adrenergic coronary vasoconstriction during exercise in the ischemic heart. *Circ Res* 1997, 80: 196.

- 17-Gazmuri RJ, Ayoub IM, Kolarova J. Inhibition of the Sarcolemmal Sodium-Hydrogen Exchanger: A Potential Treatment for Resuscitation from Cardiac Arrest. Year Book of Critical Care. 2004, pp: 461-467.
- 18-Yokoyama H, Gunasegaram S, Harding SE, et al: Sarcolemmal Na⁺/H⁺ exchanger activity an expression in human ventricular myocardium. J Am Coll Cardiol 2004, 36: 534-540.
- 19- Itchey RV, Horwitz LD: Metabolic evidence of inadequate coronary blood flow during closed-chest resuscitation in dogs. Cardiovasc Res 1985, 19: 419-425.
- 20- Itchey RV, Goto Y, Lindenfeld J: Myocardial oxygen requirements during experimental cardiopulmonary resuscitation. Cardiovasc Res 1992, 26: 791-797.
- 21-Gazmuri RJ, Berkowitz M, Cajigas H: Myocardial effects of ventricular fibrillation in the isolated rat heart. Crit Care Med 1999, 27: 1542-1550.
- 22-Downey J: Compression of the coronary arteries by the fibrillating heart. Circ Res 1976, 39: 53-57.
- 23-Takino M, Okada Y: Firm myocardium in cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 1996, 33: 101-106.
- 24-Gazmuri RJ, Hoffner E, Kalcheim J. Myocardial protection during ventricular fibrillation by reduction of proton-driven sarcolemmal sodium influx. J Lab Clin Med 2001, 137: 43-55.

25-Gazmuri RJ, Ayoub IM, Hoffner E. Successful ventricular defibrillation by the selective sodium-hydrogen exchanger isoform-1 inhibitor cariporide. *Circulation* 2001, 104: 234-239.