

11224
DOPA Y DOBUTA/FUNCION RENAL
* DEL CAMPO *

6
Pj.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**"COMPARACION DE LOS EFECTOS DE DOPAMINA Y
DOBUTAMINA SOBRE LA FUNCION RENAL:
REVISION BIBLIOGRAFICA"**

**TRABAJO FINAL QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
"MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO ADULTO"**

PRESENTA

DR. MANUEL DEL CAMPO ILLINGWORTH

ASESOR

DR. ALBERTO DE LA VEGA BRAVO

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

**CENTRO MEDICO NACIONAL
" 20 DE NOVIEMBRE "**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

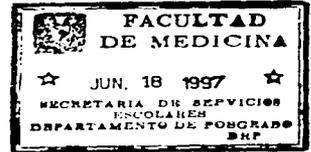
DOPA Y DOBUTA/FUNCION RENAL
DR. DEL CAMPO



DR. VICTOR PURECO REYES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



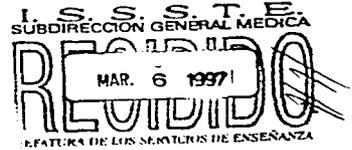
DR. ALBERTO DE LA VEGA BRAVO
ASESOR DE TESIS



DR. CARLOS CARRALLAR RIVERA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CMN "20 DE NOVIEMBRE"



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA
CMN "20 DE NOVIEMBRE"



RESUMEN

Debido al papel de la isquemia e hipoxia renal en la fisiopatología de la insuficiencia renal aguda, desde hace más de tres décadas se han realizado estudios con el objetivo de determinar el tratamiento que disminuya la incidencia de la falla renal o mejore el grado de disfunción renal. La dopamina ha sido el fármaco utilizado con mayor frecuencia para dar "protección renal"; sin embargo, a pesar de su empleo por más de 30 años, no existen pruebas contundentes de su eficacia. Recientemente se ha estudiado la dobutamina con este fin, realizando estudios de los que han surgido datos interesantes con respecto a los resultados obtenidos al utilizar esta catecolamina para dar protección renal.

A pesar de sus efectos y modos de acción similares, las diferencias a nivel estructural molecular de estas catecolaminas, determinan los distintos resultados. Mientras que la dopamina, utilizada a dosis "dopa" (1 a 3 mcg/kg/min), ocasiona vasodilatación de los lechos renal, mesentérico, coronario y cerebral, con incremento del flujo plasmático, cambios hemodinámicos y disminución de la reabsorción de sodio por acción tubular directa, la dobutamina ejerce su acción de manera indirecta, al incrementarse la depuración de creatinina como resultado de la mejoría del estado hemodinámico.

Este trabajo realiza una revisión de las características farmacológicas y estructurales de ambas catecolaminas, así como sus efectos a nivel renal y sistémico analizando al mismo tiempo las ventajas y desventajas que se tienen al usar una u otra droga con el fin de obtener "protección renal" efectiva.

SUMMARY

Due to the paper of ischaemia and renal hipoxia in the patophysiology of acute renal failure, for more than three decades have been carried out studies in order to determine the best treatment for diminishing the renal failure incidence or improve the renal function. Dopamina has been the drug most frecuently used to give "renal protection," however, in spite of their use for more than 30 years, there are not evidence about its efficacy. Dobutamine has been studied recently at this purpose, releasing interestin data that could help to establish its efficacy for kidney protection.

In spite of their effects and action's ways are similar, the structural and molecular differences of dopamine and dobutamine, determine their different results. While the dopamine used to "dopa" dose (1 to 3 mcgs/ kg/ min), cause vasodilatacion of the renal, mesenteric, coronary and cerebral vessels, improvement of plasmatic flow and decrease of sodium reabsorption for tubular direct action, dobutamine exerts its action in indirect form, increasing the cardiac output and so the renal perfusion pressure and creatinin clearance without affect hemodynamic local state.

This work is a revision of the pharmacologic and structural features of both catecholaminas, as well as their effects on renal and sistemic circulation, analyzing advantages and disadvantages when used it in order to get renal protection.

INTRODUCCION

Entre los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos, se incrementa el riesgo de disfunción renal. Aunque el desarrollo de insuficiencia renal permanente es menos frecuente, las consecuencias de la falla renal aguda hacen que su prevención y tratamiento adecuado y oportuno sean de vital importancia para estos pacientes. En la mayoría de los casos, el origen de la disfunción renal es hipoxia o isquemia debido a deterioro hemodinámico que lleva a hipoperfusión local (1), independientemente que la falla sea del tipo "pre-renal", como en estados de hipovolemia (real o relativa), y en estados de bajo gasto, vasodilatación periférica y obstrucción vascular renal. La falla renal aguda se caracteriza por pérdida súbita de la depuración de nitrógeno, con la consecuente elevación de éste y creatinina en plasma con o sin oliguria. Durante el periodo de hipoperfusión renal, se presentan cambios en el manejo local del flujo plasmático en tres aspectos principales (2): a) Hemodinámico, con vasoconstricción persistente de la arteriola aferente, disminución de la permeabilidad glomerular y dilatación de la arteriola eferente. b) disminución de absorción por daño a las células del epitelio tubular que incrementa la permeabilidad a moléculas que normalmente no se reabsorben y pasan al torrente sanguíneo de forma patológica y, c) obstrucción del lumen tubular por detritus celulares, fenómeno que se ha demostrado en estudios experimentales. Los tres factores pueden estar presentes en algún momento del proceso.

Se han hecho numerosos estudios a fin de encontrar la droga que demuestre efecto protector renal efectivo; desde diuréticos osmóticos, de asa, soluciones hiperosmolares, hasta inotrópicos como la dopamina (3, 4, 5).

Dopamina

En la década pasada, algunos estudios reportaron que las dosis bajas de dopamina, sola o en combinación de furosemide, incrementa el gasto urinario de pacientes con disfunción renal oligúrica en fase temprana. En el estudio de Lumlertgul y cols. en 1989 (realizado con 23 pacientes) (5), la dopamina en combinación con furosemide incrementó el gasto urinario y detuvo la progresión de falla renal de pacientes con concentraciones de creatinina menores de 4.5 mg/dl, pero fracasó para alterar el curso de pacientes con creatinina mayor de 6.8 mg/dl.

Dadas las principales condiciones que conducen a falla renal en el paciente crítico, mas recientemente se han estudiado otros inotrópicos como la dobutamina para lograr protección renal. Tanto la dopamina como la dobutamina son catecolaminas endógenas con un amplio espectro de actividades. La dopamina es el precursor inmediato de noradrenalina y adrenalina; es sustrato tanto de MAO como de COMT. En concentraciones bajas (0.5 a 3 mcgs/kg/min), interacciona principalmente con receptores dopaminérgicos DA1 y DA2, que se encuentran especialmente en lechos vasculares coronario, mesentérico y renal. La estimulación de receptores DA1 causa vasodilatación al activar la adenilatociclasa y elevar las concentraciones intracelulares de AMPc, mientras que la estimulación de de los receptores DA2 ocasiona inhibición de la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas (6). A dosis mas altas (4 a 7 mcgs/kg/min), ejerce interacción primordialmente con receptores β_1 , incrementando el gasto cardíaco; dosis mas altas inducen vasoconstricción mediante estimulación de receptores α_1 . Las respuestas a la infusión de dopamina no dependen solo de

la dosis, es también variable entre individuos diferentes (7). A nivel renal, la dopamina también ejerce acciones sobre el epitelio tubular como inhibición de reabsorción de sodio y agua (6, 7, 8). Cuando se da a sujetos en condiciones estables y función renal normal, incrementa la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal (9). Debido a estos efectos particulares es que se ha utilizado ampliamente para prevenir la falla renal en pacientes oligúricos en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, la capacidad para alcanzar estas metas está pobremente documentada, aunque referida ampliamente en comunicaciones anecdóticas (10). Además, algunos estudios se presentan con factores que han creado confusión, como la interacción de la dopamina con receptores β_1 cardíacos a pesar de utilización de dosis bajas, lo que mejoraría el gasto cardíaco e indirectamente el flujo plasmático renal y por lo tanto la tasa de filtración glomerular; así como la interacción de dopamina con el péptido natriurético auricular.

Flancbaum en 1994 (11), en un estudio realizado en 19 pacientes sometidos a cirugía, y que desarrollaron oliguria (< 0.5 ml/kg/hr) después de resuscitación hasta una presión en cuña > 10 mm Hg, presión arterial media > 65 mmHg y un índice cardíaco > 2 L/min/m²SC, concluyó que la dopamina utilizada a dosis bajas incrementó el gasto urinario, la excreción de sodio y la tasa de filtración glomerular. Baldwin y cols., también en 1994 (12), estudiaron a 37 pacientes (18 de ellos recibieron solo placebo) sometidos a cirugía vascular mayor, para evaluar los efectos de la dopamina a dosis bajas. Concluyó que las dosis bajas de dopamina no tuvieron mayor efecto benéfico en aquellos pacientes euvolémicos, ya que, según ellos, el incremento del gasto urinario y la filtración glomerular pudiesen atribuirse al incremento del gasto cardíaco.

Dobutamina

La dobutamina, aunque es estructuralmente parecida a la dopamina, se diferencia en que posee un sustituto aromático voluminoso en el grupo amino. Sus efectos no son por descarga de noradrenalina ni por acción sobre receptores dopaminérgicos, sino que dependen de la interacción con receptores adrenérgicos α y β (13). El isómero (-) es un agonista de los receptores α_1 , y genera reacciones presoras notables (14). En contraparte, el isómero (+) de la dobutamina es antagonista potente del receptor α_1 -adrenérgico, pudiendo bloquear los efectos del isómero (-). Las dos acciones se efectúan mediante la estimulación de los receptores β -adrenérgicos, siendo el isómero (+) 10 veces más potente como agonista de los receptores β -adrenérgicos. Estas características explican parcialmente las diferentes respuestas encontradas después de la aplicación de dobutamina a los pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Las respuestas a nivel renal son, como ya se mencionó de forma indirecta y relacionadas al mejoramiento del estado hemodinámico del paciente. En 1994, Duke y cols. (15) realizaron un estudio a doble-ciego en el que participaron 18 pacientes con una edad media de 55 años, un puntaje de APACHE II promedio de 18 y peso promedio de 71 kg. Las condiciones presentes en los pacientes fueron las siguientes: ventilación mecánica n=17 (6 de ellos con modo de relación inversa); administración de inotrópicos (n=11); sepsis (n=13); y síndrome de falla respiratoria progresiva del adulto o disfunción orgánica múltiple (n=9). Se administró dopamina (299mcgs/min), dobutamina (175 mcgs/min), y placebo (solución glucosa al 5%) durante 5 horas en orden aleatorio. Sin cambios en las condiciones de ventilación, manejo de líquidos y apoyo inotrópico previo, se registraron durante las últimas 4 horas de cada infusión valores hemodinámicos, índices de

durante 5 horas en orden aleatorio. Sin cambios en las condiciones de ventilación, manejo de líquidos y apoyo inotrópico previo, se registraron durante las últimas 4 horas de cada infusión valores hemodinámicos, índices de función renal como volumen urinario, FeNa y depuración de creatinina. La dopamina produjo un volumen urinario de 145 +/- 48 ml/hr, comparado con la solución glucosada que fue de 90 +/- 44 ml/hr ($p < 0.01$), sin cambio en la depuración de creatinina. Comparativamente, la dobutamina produjo un incremento significativo en la depuración de creatinina (97 +/- 54 ml/min) comparado con la que produjo el placebo (79 +/- 38 ml/min, $p < 0.01$), sin incremento en el gasto urinario. Duke y cols. concluyen que la dopamina actúa principalmente como diurético sin mejorar el gasto de creatinina, a diferencia de la dobutamina que en efecto, si la mejora, sin producir un cambio significativo en la diuresis.

Olsen y cols. realizaron un estudio comparativo entre dopamina, dobutamina y dopexamina, inotrópico que actúa mediante la estimulación de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos (DA_1), introducido recientemente para manejo de estados de bajo gasto. Se estudiaron 8 sujetos sanos de entre 23 y 38 años. Cada uno fue examinado en tres ocasiones con por lo menos 7 días de diferencia entre cada una, administrando tanto dopexamina como dobutamina y dopamina en las diferentes ocasiones. La infusión de dopamina, dopexamina y dobutamina fue de 3, 1 y 5 mcgs/kg/min respectivamente. Las dosis se ajustaron hasta alcanzar un incremento en el gasto cardíaco del 30-35%. Tanto la dopamina como la dopexamina incrementaron en forma significativa el flujo plasmático renal efectivo (FPRE). El incremento con dopamina fue significativamente mayor que con la infusión de dopexamina o dobutamina.

Comparada con las otras drogas, la dopexamina causa poco, aunque significativo, incremento en el índice de filtración glomerular (IFG), la dobutamina alcanzó el incremento mayor del IFG. La función tubular, representada como aumento en la excreción de sodio, se vió afectada significativamente durante la infusión de dopamina y dopexamina y casi sin cambios durante la de dobutamina.

Hemodinamicamente, se observó un incremento significativo de la presión arterial media con la dobutamina en comparación con el que se alcanzó con las otras drogas, reflejando su gran efecto sobre la contractilidad miocárdica. De ésta manera, se concluye que la mejoría de la función glomerular es resultado indirecto del incremento en el gasto cardíaco. Sus resultados fueron similares a los de estudios previos (16).

En resumen, la respuesta a la dobutamina se debe al incremento del gasto cardíaco y la mejoría del estado hemodinámico. No hay evidencia de efectos directos sobre la función tubular, ni efectos vasodilatadores directos sobre las arterias aferente o eferente. Sin embargo, la aplicación de dobutamina mejora significativamente el IFG, lo que pudiese demostrar un efecto protector en situaciones donde se ve comprometida la función renal.

Es evidente que son necesarios nuevos y mas amplios estudios para corroborar el efecto "protector" de la dobutamina, así como precisar en que situaciones realmente se obtiene el efecto deseado con el uso de dopamina o dobutamina.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brezis M, Rozan S, Silva P, et al: Renal ischaemia: A new perspective. *Kidney Int.* 1984, 26:83
- 2.- Cruz M. E., Hernández R. E., Hernández L. D., y cols.: Historia natural de la insuficiencia renal aguda y las dificultades para el diagnóstico. *Rev. Asoc. Mexicana Med. Crit. y Ter. Int.* 1990, IV: 77-85
- 3.- Linder A. Synergism of dopamine and furosemid in diuretic-resistant oliguric renal failure. *Nephron* 1983, 33:121-126
- 4.- Graziani G, Cantaluppi A, Casati S, Citterio A, Scalamonga A, et al: Dopamine and furosemide in oliguric acute renal failure. *Nephron* 1984, 37:39-42
- 5.- Lumletgul D., Keoplung M., Sitprijia V., et al: Furosemide and dopamina in malarial acute renal failure. *Nephron* 1989 52:40 - 44.
- 6.- Dasta JF, Kirby MG.: Pharmacology and therapeutic use of low dose dopamine. *Pharmacotherapy* 1986 6:304-310
- 7.-Schwartz LB, Gewertz, BL: The renal response to low dose dopamine. *J. Surg. Res.* 1988 45:574-588
- 8.-Dasta, Joseph MSc, Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 1994, 22:1; 61-66

9.- Ter Wee PM, Smit AJ, Rosman JB, et. al.: Effect of intravenous infusion of low dose dopamine on renal function in normal individuals and patients with renal disease. Am. J. Nephrol. 1986; 6:42-48.

10.- Szerlip HM: Renal dose dopamine: Fact and fiction. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 153-154.

11.- Flancbaum L, MD, Choban P. S., MD, Dasta J. F., MSc. Quantitative effects of low dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. Crit. Care Med. 1994, 22:61-66

12.- Baldwin Lee, MRCP, Henderson A, MD, Hickman P, PhD.: Effect of postoperative low dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann. Intern. Med. 1994 120:744-747

13.- Leier, C.V., Unverferth, D.V. Dobutamine. An. Intern. Med. 1983, 99:490-96.

14.- Ruffolo, R. R., Jr. Review: The Pharmacology of dobutamine. Am. J. Med.Sci., 1987, 294:244-248.

15.- Duke, G. J., Briedis, J. H., Weaver, R. A.: Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine; Crit. Care Med., 1994; 22 (12):1919-1925.

16.-Mousdale S., Clyburn, P. A., Mackie, A. M., Groves, N. D., Rosen, M: Comparasion of effects of dopamine, dobutamine and dopexamine upon renal blood flow: A study in normal healthy volunteers. Br. J. Clin Pharmacol; 1988; 25:555-560.