

Dopamina y Metoclopramida

Dopamina

Bol Inf ARA 2001 Ago; 13(194):16-18. Dopamina y Metoclopramida

Berghe, G van den; Zeghe, F de. Anterior Pituitary Function During Critical Illness and Dopamine Treatment. (Abstract). **Crit Care Med** 1996; 24(9): 1580-1°590. (Revisión). Traducción y Selección: Graziola, E.

La prolactina, la dehidroepiandrosterona y la hormona de crecimiento son inmunoestimulantes. Los glucocorticoides son inmunodepresores. Los receptores de la prolactina y la hormona de crecimiento, corresponden a la familia de los receptores de transmembrana que incluyen la mayoría de los receptores de IL.

La dopamina actúa sobre receptores (DA) que son de dos tipos:

- a. Receptores DA1, postsinápticos, en el músculo liso de los vasos renales y lecho esplácnico y en los túbulos distales inhibiendo la reabsorción de sodio y en el aparato yuxtglomerular aumentando la liberación de renina.
- b. Receptores DA2, los centrales responsables de los efectos neuroendocrinos y los periféricos, presinápticos, que inhiben la liberación de la dopamina y noradrenalina.

Los receptores tienen distinta sensibilidad: DA > Beta > alfa.

El efecto se modifica con las dosis:

* 0,2-0,4 µg/kg/min	Actúa sobre DA2 (centrales)
* 0,5- 2 µg/kg/min	Actúa sobre DA1 (efecto renal)
* 2- 5 µg/kg/min	Actúa sobre DA1 + beta 1
* 5-10 µg/kg/min	Actúa sobre beta1 + alfa
* > 10 µg/kg/min	Actúa sobre alfa

El miocardio del recién nacido es menos sensible a los efectos de la dopamina, por lo que los infantes requieren mayores dosis para obtenerse efectos hemodinámicos comparables al adulto.

La infusión de pequeñas dosis (2 a 5 µg/kg/min) resultan en una concentración plasmática de un rango de 10^{-7} M, casi 100 veces mayor que la concentración generada por la secreción endógena.

La dopamina circulante no cruza la barrera hematoencefálica. A pesar de los efectos renales, todavía faltan datos clínicos que confirmen los beneficios de la dopamina en la protección de la función renal y en el mantenimiento de la perfusión intestinal.

La dopamina tiene efectos supresores sobre la secreción de prolactina, hormona luteinizante y tirotrófina. Además del rol de la prolactina en la producción lactogénica materna, esta hormona tiene importantes efectos inmunoreguladores. Los receptores de la prolactina están presentes en los linfocitos T y B, pero además, los linfocitos T son dependientes de la prolactina para mantener su competencia inmune. En ratones, la inhibición de la liberación de prolactina, resulta en su empeoramiento de la función de los linfocitos, depresión de la activación de los macrófagos dependientes de las IL y muerte ante la exposición a bacterias habitualmente no letales. La ciclosporina compite con la prolactina por un sitio común de acción sobre el linfocito T y se piensa que parte de su efecto supresor se debe a la competición por el receptor de la prolactina.

La concentración sérica de prolactina se eleva en respuesta al stress agudo pero no el estrés crónico.

Este hecho se ha relacionado a la prolongada elevación de la concentración de GC. En pacientes con enfermedad crítica la infusión de dopamina empeora la respuesta proliferativa de los linfocitos T lo cual ha sido atribuido a la prolongada hipoprolactinemia. Por lo tanto, se piensa que la infusión de la dopamina puede provocar o agravar la susceptibilidad a infecciones en pacientes; críticamente enfermos.

En los recién nacidos, la infusión de dopamina también suprime la hiperprolactinemia fisiológica. En RN a pretérmino la hipoprolactinemia se ha asociado a pobres resultados posiblemente por efecto adicional de la prolactina en la síntesis de surfactante, regulación del agua corporal y maduración intestinal.

En pacientes con stress por enfermedad crítica, se observa una elevación de la concentración sanguínea de cortisol con desaparición del ritmo circadiano. Esto pone en evidencia una hiperactividad del eje HPA el cual es aparentemente resistente a la supresión por dexametasona. En el stress, a diferencia del Síndrome de Cushing, la respuesta del ACTH a la administración de CRF está disminuida, una observación compatible con la hipersecreción endógena de CRF.

Recientemente se ha encontrado que en las enfermedades críticas, el eje HPA funciona en dos fases.

En una primera fase de pocos días, la alta concentración de cortisol parece ser inducida por la liberación aumentada de ACTH. En una segunda etapa hay una discrepancia entre la baja concentración de ACTH y la elevada concentración de cortisol, sugiriéndose que su liberación es estimulada por otra vía, probablemente está involucrado el endotelio y el factor natriurético aurícula, que actuarían estimulando directamente la glándula adrenal.

Como virtualmente todos los componentes de la respuesta inmune son inhibidos por el cortisol, la hipercortisolemia de las enfermedades y el trauma puede ser interpretada como un intento de

organismo de frenar su propia cascada inflamatoria de modo de protegerse de posibles respuestas exageradas.

La infusión de dopamina es una de las piedras angulares en el tratamiento de pacientes críticos. No obstante, no deben olvidarse sus efectos inmunosupresores y debe descontinuarse lo más pronto posible. Deberá evaluarse la posibilidad de usar otros inotrópicos como los inhibidores; de la fosfodiesterasa y la dobutamina.

Metoclopramida

Zellewegwe, R; Wichmann, MW; Ayala, A; Chaudry, IH. Metoclopramide: a Novel and Safe Immunomodulating Agent for Restoring the Depressed Macrophage Immune Function after Hemorrhage. **J Trauma** 1998; 44(1): 70-77.

Numerosos trabajos han indicado que la secreción de prolactina puede aumentar la reacción inmunológica por antagonizar la acción de los GC sobre las células inmunes. Otros estudios indican que la administración de prolactina luego de shock hemorrágico, restaura las funciones; inmunes deprimidas. Al respecto, la prolactina es considerada como un estimulante de la función inmune y los glucocorticoides son conocidos inmunodepresores. La administración de metoclopropamida aumenta la secreción de la prolactina por un efecto central antagonista de los receptores de dopamina en el hipotálamo.

El objetivo del presente trabajo es demostrar que la metoclopropamida después de una hemorragia y la resucitación con cristaloides se mejora la función inmune mediada por células y que altera la liberación de GC después de severa pérdida de sangre.

Los resultados efectivamente demuestran que al administrar metoclopropamida después de una hemorragia inducida mejora la capacidad proliferativa de los esplenocitos, liberación de IL y función inmune de los macrófagos. Además, disminuyeron los niveles de GC.

La metoclopramida es la droga más usada en el alivio de las náuseas y vómitos en el postoperatorio. La administración oral de metoclopramida aumenta la liberación de prolactina en 10 veces; después de 90 minutos de su ingestión. Después de 14 días de administración de metoclopramida los niveles de prolactina aumentan 15 veces. Se comprobó que las madres que tenían dificultad en la producción de leche, con 10 mg de metoclopramida por 7 días con 3 tomas diarias, aumentaban los niveles de prolactina y tenían adecuada producción de leche.

La dopamina secretada en el hipotálamo se piensa que es una hormona inhibidora de la prolactina. El soporte de que la prolactina tiene un rol en la respuesta inmune comenzó con el descubrimiento de la alta afinidad de los receptores de prolactina sobre la superficie de los linfocitos y el hecho de que los linfocitos también producen una proteína similar a la prolactina que tiene funciones autocrinas que facilita la proliferación de linfocitos.

El stress resulta en una sustancial elevación de los GC circulantes y en la reducción de la secreción de gonadotrofinas, tirotrofinas, prolactina y GH. Los GC bloquean la liberación de IL y TNF del macrófago y la acción inflamatoria de la IL-1 y disminuye la liberación de INF gama e IL-2 por los linfocitos. La inhibición de la proliferación de las células T es la observación más común por el efecto directo de la elevación de los GC.

El presente estudio indica que altos niveles de corticosterona en animales que han tenido hemorragia sin tratamiento con metoclopramida fueron asociados con disminución de la proliferación de esplenocitos, y bajos niveles de IL-1, IL-2, IL-3 a IL-6 liberados por células inmunocompetentes, en oposición a ratones tratados; con metoclopramida en quienes la normalización de los niveles de corticosterona es posible que se deba a efectos de este agente son atribuibles a la regulación en menos (“down-regulation”) o inhibición de la liberación GC por la glándula suprarrenal.