



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría



Adrián García-Canales<sup>a,\*</sup>, Rocío Alejandra Peña-Juárez<sup>b</sup> y Luz de María Sandoval-Franco<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México

<sup>b</sup> Departamento de Cardiología Pediátrica, Hospital General de Occidente, Zapopan, Jalisco, México

<sup>c</sup> Departamento de Cardiología Pediátrica, Hospital Climosal, Santa Tecla, La Libertad, El Salvador

Recibido el 29 de junio de 2016; aceptado el 15 de febrero de 2017

### PALABRAS CLAVE

Falla cardiaca;  
Choque;  
Inotrópicos;  
Vasopresores;  
México

**Resumen** El sistema cardiovascular es un sistema dinámico cuya función es asegurar un adecuado suministro de oxígeno, nutrientes y hormonas a los tejidos, necesarios para el metabolismo celular, además sintetiza y modifican los componentes vasoactivos los cuales regulan el tono vascular y la función miocárdica. Estos componentes vasoactivos son fundamentales en el manejo del paciente pediátrico en estado crítico con falla cardiaca y choque en los cuales se ha comprobado sus efectos benéficos, sin embargo, su uso y abuso trae consigo efectos nocivos, tales como mayor riesgo de arritmias, aumento el consumo miocárdico de oxígeno lo cual podría favorecer la presencia de isquemia. Por lo tanto, es preciso conocer el mecanismo de acción de los distintos tipos de agentes vasoactivos, así como las indicaciones de dichos fármacos para minimizar dichos efectos. El propósito de esta revisión es describir la farmacología y las aplicaciones clínicas de los agentes inotrópicos y Vasopresores en el paciente pediátrico en estado crítico.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Heart failure;  
Shock;  
Inotropes;  
Vasopressors;  
Mexico

### Vasopressors and inotropes: use in paediatrics

**Abstract** The cardiovascular system is a dynamic system, which is required to ensure adequate delivery of oxygen, nutrients, and hormones to the tissues that are necessary for cell metabolism. It also synthesises and modifies the vasoactive components that regulate vascular tone and myocardial function. These vasoactive components have demonstrated their beneficial effects in the management of paediatric patients in a critical condition with heart failure and shock. However, their use and abuse brings harmful effects, increases mortality, and is associated with arrhythmias. An increase in

\* Autor para correspondencia. Avenida Soledad Orozco 203, El Capullo, 45100 Zapopan, Jal. Teléfono: 3335704723.  
Correos electrónicos: [agc\\_13@outlook.com](mailto:agc_13@outlook.com), [dr.adrian.garcia.canales@gmail.com](mailto:dr.adrian.garcia.canales@gmail.com) (A. García-Canales).

myocardial oxygen consumption favours the presence of ischaemia, therefore it is necessary to know the mechanism of action and indications of these drugs to minimise their harmful effects. The purpose of this review is to describe the pharmacology and clinical applications of inotropic and vasopressor agents in the paediatric patient in acritical condition.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El estado de choque es la expresión clínica de insuficiencia circulatoria que da como resultado una inadecuada entrega de oxígeno celular, es una condición común en las unidades de cuidados críticos, afectando alrededor de un tercio de los pacientes ingresados. El diagnóstico de choque se basa en datos clínicos, hemodinámicos y bioquímicos. Una mnemotecnía útil para describir los componentes importantes de la reanimación es la regla VIP, por sus siglas en inglés (ventilate, infusion and pump administration); ventile (administración de oxígeno), infundir (reposición de líquidos), y pump (bomba) administración de agentes vasoactivos<sup>1</sup>.

En el manejo del paciente con choque tratamos de manipular el gasto cardíaco (GC) y las resistencias vasculares sistémicas (RVS). Cuando existe un predominio de hipoperfusión secundario a elevación de RVS hablamos de choque frío, cuando la clínica es de vasodilatación por disminución de las RVS hablamos de choque caliente, ambos pueden tener o no alteraciones en el GC<sup>1</sup>.

Las respuestas compensatorias del niño a los estados de precarga ventricular disminuida, alteración de la contractilidad miocárdica y alteraciones en el tono vascular difieren de las del adulto. En el paciente pediátrico, el GC es expresado con el término de índice cardíaco (IC) que se expresa como GC por metro cuadrado de superficie corporal. En el niño, el IC es principalmente dependiente de frecuencia cardíaca y no de volumen sistólico, esto es debido a la menor masa muscular del ventrículo izquierdo en el niño. La taquicardia es la principal respuesta compensadora para mantener un adecuado IC en condiciones de disminución de la precarga. Por lo tanto, en los pacientes pediátricos, la presión arterial (PA) no es un buen indicador de la homeostasis cardiovascular y solo nos orienta para clasificar al choque en compensado y descompensado. Por ello, la evaluación de la frecuencia cardíaca y de la perfusión de los órganos diana, incluyendo el llenado capilar, la calidad de los pulsos periféricos, el gasto urinario y el estado ácido-base, es más confiables que la PA para determinar el estado circulatorio de un niño<sup>2</sup>. De igual forma la hiperlactatemia es un indicador objetivo de la situación funcional del sistema circulatorio.

Existen criterios diversos sobre ¿Qué medicamentos vasoactivos utilizar?, ¿En qué paciente?, ¿Cuándo? y ¿Con qué dosis iniciar? así como la forma de determinar la graduación del fármaco y los parámetros a monitorizar. La mayoría de

las veces se manejan en base al razonamiento basado en la experiencia más que en la evidencia<sup>1-6</sup>.

Los vasopresores inducen vasoconstricción periférica, aumentando las RVS y por consiguiente incrementan la PA media (PAM). Los inotrópicos aumentan la contractilidad cardíaca, incrementando el IC y la PAM. Algunos agentes se caracterizan por producir solo una de estas acciones, mientras que otros tienen múltiples efectos<sup>4-6</sup> (tabla 1).

El uso de fármacos inotrópicos positivos ha estado plagado de serias preocupaciones con respecto a una mayor morbimortalidad. Los problemas incluyen el aumento en el riesgo de arritmias, isquemia miocárdica y en algunos casos hipotensión<sup>2-6</sup>. El uso a corto plazo de los fármacos inotrópicos positivos intravenosos tiene un papel terapéutico claro en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca sistólica aguda, donde la hipoperfusión de órganos vitales es evidente y la necesidad de mejorar la perfusión es inmediata. El uso adicional de agentes inotrópicos no debe basarse en parámetros hemodinámicos por sí solos, sino en la condición clínica del paciente<sup>3-6</sup>.

Cuando la hipoperfusión se manifiesta por una disminución de la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SVO<sub>2</sub>), esta medida puede ser utilizada como una guía para la adecuación del tratamiento inotrópico, excepto en pacientes con cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha en los cuales la SVO<sub>2</sub> es considerablemente mayor. Del mismo modo, una caída en la concentración de lactato sérico concomitante con la mejoría en la perfusión periférica es un signo de buen pronóstico e indica mejoría del IC<sup>7</sup>.

La comprensión de la fisiopatología del choque así como de las acciones y limitaciones de los agentes vasoactivos puede ayudar al médico para adaptar el tratamiento a las condiciones específicas de cada paciente<sup>8</sup>.

No existe un régimen de dosificación estándar para agentes inotrópicos y hay una considerable variabilidad en la práctica clínica. La adrenalina, la noradrenalina y la dobutamina son probablemente los agentes más comúnmente usados<sup>1-8</sup>. Varios ensayos clínicos han explorado el uso de objetivos hemodinámicos específicos, tales como el IC, disponibilidad de oxígeno y SVO<sub>2</sub> también llamada reserva venosa central<sup>7-9</sup>. El uso de tales objetivos puede ser eficaz en las primeras etapas de la reanimación de pacientes con choque<sup>10</sup>; sin embargo, una vez lograda la estabilidad del paciente se debe ser muy juicioso respecto a dichos objetivos de acuerdo a la condición clínica del paciente, ya que la búsqueda agresiva de estos objetivos en los pacientes que

**Tabla 1** Vasopresores e inotrópicos

Fármaco	Acción	Dosis	Efectos secundarios
Epinefrina	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	0.01- 0.75 mcg/kg/min	Taquiarritmias, leucocitosis, hiperglucemia, hiperlactatemia, incremento del consumo miocárdico de oxígeno
Norepinefrina	$\alpha_1 > \beta_1$	0.01- 0.5 mcg/kg/min	Taquiarritmias, incrementa el consumo miocárdico de oxígeno, necrosis de miocardiocitos en infusiones prolongadas
Dobutamina	$\beta_1 > \beta_2$	2-20 mcg/kg/min	Taquiarritmias, incremento en el consumo miocárdico de oxígeno, tolerancia farmacológica cuando la infusión se prolonga más de 5 días, fiebre, eosinofilia
Dopamina	$\alpha_1, \beta_1, \text{dopa } 1$	0.5- 25 mcg/kg/min	Incremento en el consumo miocárdico de oxígeno, inmunosupresión, disminuye los niveles de cortisol, aumenta la mortalidad en choque séptico, mayor efecto arritmogénico comparado con norepinefrina y adrenalina
Vasopresina	$\alpha_1, V_1, V_2, V_3$	0.0003- 0.0009 UI/kg/min	Vasoconstricción esplácnica, posiblemente aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de vasopresores
Milrinona	Inhibidor de PDE3	0.3- 0.8 mcg/kg/min	Cefalea, hipotensión, taquicardia, trombocitopenia
Levosimendán	Sensibilizador de calcio	0.05- 0.2 mcg/kg/min	Cefalea, hipotensión

no responden de manera adecuada ha demostrado ser deletérea y aumenta el riesgo de efectos secundarios asociados a catecolaminas<sup>6,11,12</sup>.

Uno de los inconvenientes principales del uso de fármacos inotrópicos y vasopresores son los errores en la dosificación; los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de errores de medicación, especialmente con infusiones continuas utilizadas en áreas críticas. La determinación del tiempo, el tipo y la cantidad de vasopresores o inotrópicos debe ajustarse y valorarse según la necesidad individual del paciente<sup>10,13</sup>.

Es importante destacar que los objetivos de la PAM siempre deben ser individualizados y basados en marcadores de perfusión clínicamente relevantes, tales como el gasto urinario, el estado mental, la perfusión de la piel y el aclaramiento de lactato sérico<sup>14</sup>.

## Receptores adrenérgicos

### Receptores alfa

La estimulación del receptor  $\alpha_1$  ejerce su efecto primario sobre el músculo liso, ocasionando constricción. La actividad  $\alpha_1$  se ha relacionado con aumento en la contractilidad cardíaca, aunque los mecanismos exactos de estas actividades no están claros<sup>15,16</sup>. La estimulación de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos produce retroalimentación negativa, mientras que la estimulación de los receptores postsinápticos  $\alpha_2$  provoca vasodilatación por la producción de óxido nítrico endotelial<sup>12,17</sup>. Se ha entendido que esta actividad mixta de los receptores alfa ayuda a mantener el balance de la

perfusión, particularmente en la circulación coronaria<sup>18</sup> (tabla 1).

### Receptores beta

El agonismo  $\beta_1$  es casi exclusivo en corazón y produce aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad, originando un mejor rendimiento cardíaco. Por tanto desencadena un efecto inotrópico, cronotrópico, batmotrópico y un aumento en el automatismo, este último muy relacionado con el efecto arritmogénico de las catecolaminas<sup>19</sup>. El principal objetivo que perseguimos al estimular este receptor es aumentar el volumen sistólico como resultado de un incremento en la contractilidad del músculo cardíaco (efecto inotrópico). La estimulación del receptor  $\beta_2$  causa relajación de músculo liso. Por lo tanto, en arterias coronarias, arterias de los órganos viscerales y arterias del músculo esquelético la activación  $\beta_2$  produce vasodilatación. Adicionalmente, la estimulación  $\beta_2$  produce un efecto cronotrópico ligero y mejora el inotropismo<sup>8,12</sup>.

### Receptores dopaminérgicos

Se han identificado más de 7 subtipos de receptores de dopamina<sup>20</sup>. Aproximadamente el 50% del efecto inotrópico de la dopamina se debe a la estimulación de los receptores  $D_2$ ; asimismo estos receptores producen liberación de norepinefrina (NE) de las terminales nerviosas simpáticas<sup>21</sup>. En el riñón, la dopamina estimula los receptores  $D_1$  para estimular la diuresis y natriuresis, dichos efectos son bastante

controvertidos y cuestionados. En la arteria pulmonar los subtipos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> producen vasodilatación<sup>20,21</sup>.

## Receptores de vasopresina

Están comúnmente clasificados en V<sub>1</sub> vascular, V<sub>2</sub> renal, V<sub>3</sub> hipofisario, oxitócicos y P<sub>2</sub> purinérgicos. Los receptores purinérgicos P<sub>2</sub> están localizados en el endotelio cardiaco y pulmonar, y podrían tener una acción en la contractilidad cardiaca y en la vasodilatación coronaria, pulmonar y cerebral<sup>8,22</sup> (tabla 1).

## Epinefrina

La epinefrina ejerce sus efectos cardiovasculares mediante la estimulación de los receptores alfa y betaadrenérgicos dependiente de la dosis. Los efectos hemodinámicos de la estimulación de los receptores  $\alpha_2$  son menos prominentes. Los efectos hemodinámicos netos de la administración de epinefrina son el aumento significativo en la PA y el flujo sanguíneo sistémico causado por el aumento de las RVS y el IC mediado por agonismo  $\beta_1$ <sup>7</sup>.

Puede ser administrada inicialmente a una dosis de 0.02  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hasta 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , idealmente por vía venosa central, su indicación es principalmente en choque hipodinámico es decir bajo GC con RVS altas<sup>1,16</sup>. Dependiendo de la dosis administrada puede producir efectos variables, a bajas dosis (generalmente  $< 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), estimula principalmente los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , resultando en aumento en la frecuencia cardiaca e induciendo vasodilatación en músculo esquelético y lechos vasculares cutáneos<sup>7</sup>; de igual forma ha mostrado un incremento en el IC que va del 24% al 54% con aumento consecuentemente en el consumo miocárdico de oxígeno<sup>8,23</sup>. En dosis altas idealmente  $> 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  activa receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  ocasionando aumento de RVS. Como se mencionó anteriormente en pacientes con RVS elevadas, la epinefrina puede ser administrada por su efecto vasodilatador<sup>13,24,25</sup>. Los efectos metabólicos incluyen elevación de las concentraciones de glucosa en plasma principalmente por agonismo  $\beta_2$  en hígado y de lactato, probablemente es debido al aumento del metabolismo celular<sup>3,7</sup>. El aumento de lactato en suero es de importancia clínica ya que este se utiliza en el paciente crítico como un marcador de hipoperfusión tisular. Sin embargo, el incremento del lactato en suero inducido por las catecolaminas exógenas no parece tener ningún efecto nocivo. No obstante, se recomienda su estrecha monitorización ya que de manera inicial este se elevará si se infunde epinefrina<sup>12,13</sup>. Las principales limitaciones de la epinefrina son su potencial arritmogénico<sup>7</sup>, el riesgo de desarrollar isquemia miocárdica y una profunda vasoconstricción esplácnica que puede causar isquemia de órganos abdominales<sup>7,8</sup>. La epinefrina puede aumentar la PA en pacientes que no responden a los agentes tradicionales. Se ha considerado un agente de segunda línea cuyo uso debe ser considerado en pacientes que no responden a terapia vasopresora inicial<sup>1,7</sup>. De igual forma se ha referido que aumenta la resistencia vascular pulmonar y, por lo tanto, la poscarga del ventrículo derecho<sup>12</sup>. La epinefrina es aproximadamente 100 veces más potente como inotrópico que la dobutamina o la dopamina, Después

de la cirugía cardiaca, la adrenalina en dosis bajas (0.03-0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) incrementa de manera efectiva la SVO<sub>2</sub>, el IC y la PAM con menos efecto taquicardizante que la dobutamina (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )<sup>26</sup>. Además es más útil como inotrópico en pacientes hipotensos y libres de isquemia miocárdica, especialmente después de cirugía cardiovascular. Las dosis más altas de epinefrina ( $> 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) producen vasoconstricción por agonismo  $\alpha_1$ . El potente efecto vasopresor e inotrópico de la epinefrina es similar a la combinación de NE más dobutamina<sup>27</sup>. En choque séptico la epinefrina es un vasopresor altamente eficaz considerado generalmente de segunda línea debido a sus efectos metabólicos. Para dosis refractaria de epinefrina, dosis  $> 0.3-0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  se consideran altas, pero no hay una dosis máxima definida para choque refractario<sup>16,28</sup>.

## Norepinefrina

La NE es el principal neurotransmisor simpático posganglionar. Los potentes efectos vasoconstrictores actúan aumentando el retorno venoso y mejorando la precarga ventricular derecha, sin embargo al aumentar las RVS se incrementa la poscarga ventricular izquierda comprometiendo la función cardiaca en pacientes con disfunción miocárdica. La vasoconstricción inicial de la NE es vista principalmente como un aumento desproporcionado de la PA sistólica sobre la presión diastólica que puede conducir a una bradicardia refleja<sup>1,29</sup>.

En dosis bajas (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), la NE estimula los receptores betaadrenérgicos. En las dosis clínicas habituales (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), la NE estimula los receptores alfa que promueven vasoconstricción. Se ha observado en modelos animales que la NE tiene un impacto negativo en los lechos vasculares pulmonares, produciendo vasoconstricción, y por lo tanto, puede potenciar los cuadros de hipertensión pulmonar particularmente importante en el postoperatorio de cirugía cardiovascular; sin embargo estos efectos son similares a los observados con la adrenalina<sup>6,8</sup>. La NE aumenta la demanda miocárdica de oxígeno y ha demostrado ser más eficaz para mejorar la PA en pacientes con choque séptico; de igual forma se ha demostrado beneficios en la mortalidad con respecto a otros agentes como la dopamina<sup>1,30</sup>. En gran medida se ha adoptado como el agente de primera elección para el soporte hemodinámico en todos los tipos de choque hipotensivo<sup>1,16</sup>. En un servicio de urgencias, la NE debe ser el agente de elección para el tratamiento de la hipotensión asociada a la sepsis<sup>8</sup>. Los efectos vasoconstrictores de la NE pueden tener efectos perjudiciales sobre la hemodinamia renal en pacientes con hipotensión e hipovolemia, con el riesgo potencial de isquemia renal. De igual manera a dosis altas  $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  puede ocasionar necrosis distal<sup>7</sup>.

Debido a la escasez relativa de los adrenoceptores vasculares cerebrales, altas dosis de NE pueden utilizarse con seguridad para mantener la presión de perfusión cerebral sin comprometer significativamente el flujo de la circulación cerebral. Sin embargo se ha relacionado la NE con una disminución del flujo pulmonar, cutáneo, renal y esplácnico. La NE no causa aumento de lactato en suero<sup>12,13</sup>. Como se mencionó anteriormente, la NE puede reducir el IC por su efecto vasoconstrictor y aumento de la poscarga que puede ser deletéreo en pacientes con disfunción cardiaca.

Para criterios de refractariedad, dosis  $> 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  se considera alta, pero no hay una dosis de NE máxima para definir choque refractario. Las guías actuales recomiendan la combinación de NE y dobutamina para el choque cardiogénico en lugar de dopamina<sup>16,31</sup>.

## Milrinona

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 3 (PDE3); la PDE3 es una enzima intracelular asociada con el retículo sarcoplásmico en los miocitos y células del músculo liso donde convierte el AMPc en AMP. Los inhibidores de la PDE3 aumentan el nivel de AMPc al inhibir esta conversión celular, con el incremento de la contractilidad. En comparación con otros inotrópicos como la dopamina, la dobutamina y la adrenalina, la milrinona no se asocia con incremento en el consumo miocárdico de oxígeno<sup>32</sup>. Estos agentes son potentes inotrópicos y vasodilatadores, además mejoran la relajación diastólica (lusitropismo), por lo que mejora la precarga y poscarga del ventrículo derecho así como reduce las RVS por su efecto vasodilatador<sup>33</sup>. Un lusitropico es una sustancia que incrementa el tiempo de la relajación miocárdica. Las propiedades lusitropicas se producen al reducir las concentraciones de calcio intracelular en el retículo sarcoplásmico al promover la disociación de calcio de la troponina C durante la diástole<sup>3</sup>.

La milrinona fue introducida en la edad pediátrica con indicación en posquirúrgicos de cirugía cardiaca para tratar el síndrome de bajo GC (SBGC) posbomba de circulación extracorpórea. Por lo tanto, su uso en pediatría es relativamente reciente; en los pacientes neonatos los datos son limitados, sin embargo existen estudios donde se evalúan los efectos de esta, para prevenir el SBGC en recién nacidos pretérmino, como el estudio realizado por Paradis et al., donde valoraron dicho efecto en prematuros extremos sin observar que la milrinona pudiera prevenir el SBGC en las primeras 24h de vida, pero tampoco se observaron efectos adversos<sup>34</sup>. El-Khuffash et al.<sup>35</sup> estudiaron el uso de la milrinona en las primeras horas después de la ligadura del conducto arterioso para mejorar la disfunción miocárdica posterior al procedimiento, encontrando que las propiedades lusitropicas e inotrópicas de milrinona benefician a este tipo de pacientes. Recientemente, la milrinona se ha empezado a utilizar en unidades de cuidados intensivos neonatales como manejo de la hipertensión pulmonar persistente, esto gracias a las propiedades de vasodilatación pulmonar que presenta, ya que al actuar sobre el AMPc puede reducir la presión pulmonar por mecanismos de vasodilatación y, además, mejorar la función ventricular derecha<sup>6,36</sup>. En cuanto a la seguridad el fármaco en este grupo de edad, se ha encontrado que la hipotensión y la trombocitopenia son los efectos adversos más frecuentemente reportados, sin embargo solo se presentaron en el 0.2% de los pacientes. Por lo que se concluye que la milrinona es segura en este grupo de edad<sup>36,37</sup>.

En choque séptico, el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa, al incrementar el AMPc presentan un efecto inotrópico independiente de los receptores betaadrenérgicos, por lo en estudios recientes se indica que tiene propiedades benéficas al disminuir la sensibilidad adrenérgica miocárdica en choque séptico<sup>36,37</sup>, ya que se ha observado que el acúmulo

intracelular de AMPc afecta una cadena similar de eventos en tejido vascular y cardiaco que se observan en la estimulación adrenérgica<sup>8</sup>. Existen estudios donde se refiere que la milrinona en pacientes con choque séptico debe utilizarse con precaución por el riesgo de exacerbar la hipotensión<sup>7</sup>. Los pacientes que presentan bajo gasto y RVS elevadas pueden mantener una presión media adecuada posterior al uso de milrinona, sin embargo, otros pacientes con RVS bajas o hipovolemia pueden presentar hipotensión, siendo la milrinona subóptima para muchos pacientes con choque y por lo tanto debe individualizarse su uso<sup>38-40</sup>. Como se mencionó previamente, el inicio de la utilización de milrinona en paciente pediátricos fue en choque cardiogénico, principalmente en pacientes posquirúrgicos de cirugía cardiovascular, ya que se ha observado que disminuye el riesgo de SBGC<sup>41,42</sup>. Smith et al. refieren que el uso de milrinona ayuda a mejorar la disfunción diastólica y ocasiona vasodilatación sin afectar el consumo de oxígeno en pacientes posquirúrgicos de corazón<sup>42</sup>. Hoffman et al. encontraron que el SBGC en posquirúrgicos de cirugía cardiaca afecta aproximadamente al 25% de los pacientes, y evaluaron el uso de milrinona profiláctica para pacientes posquirúrgicos de cirugía cardiaca, donde se encuentra que se puede reducir hasta el 64% del riesgo en el desarrollo de SBGC con el uso profiláctico de la milrinona<sup>43</sup>. Sin embargo, Burkhard et al. en su revisión de Cochrane donde valoran el uso profiláctico de la milrinona para prevención del SBGC en cirugía de cardiopatías congénitas concluyeron que la evidencia actual es insuficiente para valorar el efecto de la milrinona como prevención en mortalidad y SBGC; solo se ha observado que disminuye la aparición de este síndrome en el periodo posoperatorio inmediato comparado con el placebo<sup>44,45</sup>. En cuanto a los efectos adversos se encontró que la hipotensión, la trombocitopenia y las arritmias que se han reportado en pacientes adultos ocurren infrecuentemente en pediatría<sup>43</sup>. Smith et al. estudiaron la correlación entre la milrinona y taquiarritmias posquirúrgicas y encontraron una incidencia de arritmias hasta en un 50% más; comúnmente taquicardia ventricular monomórfica en un 12%, seguida de taquicardia ectópica de la unión (Junctional Ectopic Tachycardia o JET por sus siglas en ingles) en un 10%, concluyendo que la milrinona es un factor de riesgo independiente para taquiarritmias clínicamente significativas en el periodo postoperatorio temprano de cirugía cardiaca<sup>46</sup>. Lee et al. encontraron una frecuencia de arritmias en el 0.4% de los pacientes posquirúrgicos de cirugía cardiovascular y hasta un 10% en pacientes con algún tipo de miocardiopatía; dichas arritmias fueron principalmente ventriculares. El desarrollo de trombocitopenia se presentó en el 0.5% de los casos y la mayoría de los casos fueron pacientes con un tiempo de bomba incrementado. Se concluye que la milrinona es eficaz y segura en pacientes pediátricos; sin embargo se debe monitorizar la aparición de arritmias principalmente en pacientes que tienen algún factor de riesgo para la aparición de las mismas<sup>45</sup>. La milrinona puede utilizarse en dosis de carga de  $50-75 \mu\text{g}/\text{kg}$  por vía intravenosa para  $15-60 \text{ min}$ ; pudiendo disminuir la dosis de carga hasta  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  en pacientes con alto riesgo de hipotensión. Inmediatamente después de la dosis de carga se recomienda iniciar infusión continua a  $0.375-0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ <sup>47,48</sup>. No se recomienda realizar infusión de milrinona con furosemina ya que resulta en formación de precipitados<sup>47</sup>. El

aclaramiento de la creatinina es mayor en pacientes pediátricos que en adultos (2 ml/kg). Sin embargo el aclaramiento en los neonatos está disminuido en comparación con los niños mayores en aproximadamente un 25% por lo que el volumen de milrinona es mayor en los pacientes neonatos que en los adultos (0.3 ml/kg)<sup>49</sup>. Como resultado de esta disminución del aclaramiento en los pacientes pequeños, la infusión debe ser menor para mantener la concentración plasmática, por lo que se recomienda que la infusión en neonatos sea de 0.2 µg/kg/min<sup>49</sup>.

## Levosimendan

Es un fármaco de uso relativamente reciente y su aplicación es principalmente en falla cardíaca. Tiene 2 efectos en el cardiomiocito: es un sensibilizador de calcio y abre los canales dependientes de K<sup>+</sup> con lo cual tiene un efecto inotrópico positivo, lusitrópico, vasodilatador (sistémico, pulmonar y coronario), además de un efecto cardioprotector<sup>50</sup>. Actúa uniéndose a la troponina C, resultando en un incremento en la afinidad por el calcio y la subsecuente sensibilización, lo que origina un incremento en el inotropismo; al igual que otros fármacos inotrópicos, con dosis terapéuticas, el levosimendan mejora la contractilidad miocárdica sin incrementar el consumo de oxígeno o aumento en las concentraciones de calcio o AMPc intracelular<sup>51</sup>.

El levosimendan origina metabolitos que se eliminan lentamente; el OR-1896 se ha descrito como su principal metabolito activo, es el principal determinante de los efectos cardiovasculares que se presentan tras suspender la infusión del fármaco<sup>49</sup>. Principalmente muestra efectos de vasodilatación sobre arterias y venas, gracias a la apertura de canales de ATP sensibles a K<sup>+</sup> y otros canales de K<sup>+</sup>, resultando en hiperpolarización y relajación del músculo liso vascular. Clínicamente, el levosimendan y el OR-1896 produce vasodilatación (sistémica, pulmonar y coronaria) así como vasodilatación venosa (portal y safena)<sup>52</sup>. Además del efecto inotrópico y vasodilatador, el levosimendan demuestra efecto lusitrópico positivo, con disminución de la presión de llenado ventricular y mejora en la función diastólica en el ventrículo derecho e izquierdo<sup>49</sup>. Además, varios estudios, han demostrado que el levosimendan puede inducir un incremento moderado del calcio intracelular por vía de la inhibición de la fosfodiesterasa pero no en concentraciones terapéuticas<sup>53</sup>. El efecto inotrópico del levosimendan es resultado de un fortalecimiento de la contracción miocárdica sin incrementar la demanda de oxígeno, el AMPc intracelular o las concentraciones de calcio intracelular en dosis clínicamente relevantes<sup>53</sup>. La contracción del músculo cardíaco es facilitada por interacciones dependientes de calcio entre la troponina I y la troponina C, además de la hidrólisis de ATP a ADP. La troponina C tiene 4 sitios de unión al Ca<sup>++</sup>, 2 N-terminal y 2 C-terminal, sin embargo, el dominio N-terminal es el sitio donde se permite el acortamiento de los miofilamentos<sup>54</sup>. El levosimendan liga el dominio regulador de Ca<sup>++</sup> con troponina C, en una forma dependiente de calcio, el cual se produce significativamente más débil durante la diástole cuando los niveles de calcio intracelular son bajos y por lo tanto conduce a un efecto inotrópico positivo. Por sus propiedades de relajación, mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo

resultando en un aumento en su contractilidad<sup>55</sup>. Cabe mencionar que este efecto inotrópico positivo es obtenido sin afectar la relajación ventricular o incrementar el consumo de oxígeno miocárdico. El metabolito OR-1896 muestra efectos hemodinámicos similares por la vía de sensibilización de calcio, pero las interacciones con la troponina C no se han demostrado aún<sup>56</sup>. También se reporta un efecto cardioprotector al inducir vasodilatación coronaria y por lo tanto mejorando la perfusión miocárdica<sup>49</sup>. El levosimendan induce un incremento del flujo de potasio y por lo tanto previene la sobrecarga de calcio mitocondrial. De esta forma, el fármaco estabiliza el potencial de membrana mitocondrial y preserva los fosfatos de alta energía, además de la función mitocondrial por la vía de regulación del volumen matriz<sup>57</sup>. Estudios experimentales indican que el levosimendan, a través de la apertura de los canales de K<sup>+</sup> (ATP), ejerce efectos cardioprotectores ya que esto trae consigo propiedades antiapoptóticas<sup>58,59</sup>. Esto se ha propuesto como mecanismo biológico para disminuir el daño citotóxico y las consecuencias hemodinámicas de la respuesta oxidativa anormal como respuesta en la falla cardíaca aguda<sup>58</sup>. Los efectos protectores del levosimendan no solo se restringen al corazón, las propiedades específicas del levosimendan asociadas a la modificación en la presión sanguínea regional y el GC inducidos por este quizá sean producidas por la modulación de funciones de otros órganos. Uno de los efectos que se ha estudiado actualmente son las propiedades neuroprotectoras del levosimendan en pacientes con daño cerebral traumático<sup>60</sup>. Rohel et al. estudiaron el hipocampo de ratones con trauma mecánico; encontraron que el levosimendan representa una nueva promesa farmacológica como neuroprotector después de un daño cerebral, observando una reducción significativa, dosis-dependiente, tanto de la lesión primaria como de la secundaria en células tratadas con dicho fármaco a dosis de 0.01-0.1 µg/kg/min. Sin embargo, estos hallazgos no han sido estudiados en humanos<sup>60</sup>. En cuanto al uso de levosimendan en pacientes pediátricos, al ser un fármaco relativamente nuevo sus usos en este grupo son limitados. Los primeros usos del levosimendan los observamos en los pacientes posquirúrgicos de cirugía cardíaca.

El uso del levosimendan en pacientes neonatos ha sido valorado en cirugía cardíaca y se concluye que el levosimendan es bien tolerado y seguro en neonatos críticamente enfermos, pudiendo tener mayores ventajas que la milrinona<sup>61</sup>. Ricci et al. observan una disminución significativa de los valores de lactato, además de una disminución en la incidencia del SBGC en neonatos operados de cirugía cardíaca con buena tolerancia al fármaco<sup>62</sup>. En población pediátrica el levosimendan es eficaz y seguro con mayor estabilidad hemodinámica en pacientes tratados con dicho fármaco comparados con la dobutamina o la milrinona<sup>63</sup>. En falla cardíaca crónica, las opciones de tratamiento son limitadas. Se ha estudiado el uso del levosimendan en este grupo de pacientes y se ha observado que es seguro en niños con falla cardíaca en estadio final o agudo, produciendo mejoría en el trabajo miocárdico<sup>64,65</sup>. En cuanto al choque séptico, el levosimendan, según las guías internacionales es un agente de segunda línea. Por lo tanto, los estudios en este grupo son sumamente limitados. Papoff et al. describen la mejoría de la contractilidad miocárdica, la perfusión tisular, la reducción de niveles de lactato y

el incremento del gasto urinario en pacientes pediátricos con choque séptico<sup>66</sup>. Como se mencionó previamente, la evidencia que apoya el uso de levosimendán en pacientes pediátricos es limitada, sin embargo, sabemos cada vez más que existen, durante la sepsis, cambios morfológicos miocárdicos resultando en dilatación biventricular y reducción de la fracción de eyección. Además la disfunción del ventrículo izquierdo puede ocurrir aproximadamente en el 50% de los pacientes con choque séptico en las primeras 48 h y se asocia con alta mortalidad<sup>67-70</sup>. El levosimendán no incrementa el consumo de oxígeno, mejorando la respuesta inflamatoria, y puede inhibir la apoptosis en pacientes con choque<sup>67,71</sup>. La dosis del levosimendán usualmente utilizada en pacientes pediátricos es por vía intravenosa a dosis de 6-12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  como dosis de carga para 10 min seguidos de una dosis de 0.05-0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  como infusión continua. La respuesta hemodinámica generalmente se observa a los 5 min de empezar la infusión de la dosis de carga. El pico de acción se observa entre los 10-30 min de la infusión; la duración de acción es alrededor de 75 h a una semana y sus metabolitos pueden prolongar sus efectos por un tiempo relativamente más largo. En caso de falla renal o hepática no se requiere ajustar la dosis<sup>72</sup>.

## Dobutamina

La dobutamina fue introducida aproximadamente en los 70 como una nueva catecolamina sintética y con administración intravenosa, la cual presenta un efecto directo sobre los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$  sin propiedades vasoconstrictoras y con menos efecto taquicardizante<sup>73</sup>. Está compuesta por un átomo de carbono asimétrico, por lo tanto dicho fármaco presenta 2 isómeros con distinta afinidad para receptores adrenérgicos<sup>73</sup>. El isómero negativo es primariamente un receptor  $\alpha_1$  agonista, incrementando la contractilidad miocárdica y las RVS. El isómero positivo es un receptor agonista  $\beta_1$  y  $\beta_2$  causando incremento de la contractilidad miocárdica, frecuencia cardiaca y la velocidad de conducción, además de que disminuye las RVS. Adicionalmente, el efecto de la dobutamina es un 50% del isómero positivo y del negativo, los efectos totales de su administración terminan en un incremento de la contractilidad miocárdica y, en menor grado, frecuencia cardiaca y ningún efecto o disminución sobre las RVS. El efecto mixto en los receptores betaadrenérgicos presenta un efecto de unión con un rango 3:1 en los receptores  $\beta_1:\beta_2$  respectivamente<sup>12</sup>. La dobutamina es ampliamente utilizada en el paciente pediátrico, incluso en el periodo neonatal. Durante el desarrollo cardiovascular temprano, la expresión de los receptores alfaadrenérgicos se encuentra suprarregulada hasta la maduración completa de los receptores betaadrenérgicos<sup>12,74</sup>; es por ello que en los neonatos pretérminos es más probable que la respuesta a la dobutamina sea con ligera disminución en las RVS y con ello un mayor incremento en la presión sanguínea comparado con los neonatos a término. Sin embargo, no existen estudios sistemáticos dosis-respuesta comparando el efecto de la dobutamina en los recién nacidos pretérmino y los recién nacidos a término<sup>12</sup>. Los efectos cardiovasculares de la dobutamina son dosis-dependientes; a muy bajas dosis (2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) no tiene efectos hemodinámicos significativos en neonatos

con compromiso cardiovascular<sup>75</sup>. Sin embargo, las dosis moderadas (5-7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) conducen a incrementos del IC, mientras que las dosis altas (7.5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) incrementan el IC y la PA en pacientes neonatos hipotensos<sup>76</sup>. En general, la dobutamina es más efectiva que la dopamina en incrementar el IC en neonatos con disfunción miocárdica; cabe destacar que altas dosis de dobutamina pueden conducir a una disminución en la distensibilidad miocárdica pudiendo afectar el llenado ventricular especialmente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica<sup>12</sup>. Una de las principales causas de disfunción miocárdica en neonatos es ocasionada por asfixia perinatal; en los neonatos muy prematuros se ocasiona por disminución en el flujo sistémico y vasoconstricción durante el periodo transicional; la dobutamina ocasiona incremento en el flujo sanguíneo de órganos así como un aumento en la PA mediada por incremento del IC.

En los pacientes neonatos que presentan disminución de las RVS (vasodilatación) como causa dominante de la afectación hemodinámica, la dobutamina no es el fármaco de primera elección pues podría agravar la vasodilatación<sup>77</sup>. La dobutamina puede producir hipotensión por vasodilatación, pero la severidad e importancia de estos efectos varían extensamente entre los pacientes. Además, puede causar efectos adversos incluyendo eosinofilia y fiebre<sup>6,78,79</sup>. El uso de dobutamina en pacientes pediátricos con choque séptico se encuentra ampliamente descrito en la literatura, reportándose un incremento en el IC izquierdo del 23-58% con dosis de dobutamina que van de 5 a 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Además, se han observado incrementos similares del IC derecho<sup>80-82</sup>. En las guías de la campaña *Sobreviviendo a la sepsis*, desde el 2012<sup>83,84</sup> se recomienda la dobutamina como inotrópico de primera línea con o sin vasopresor. Los pacientes con choque séptico pueden permanecer con hipotensión a pesar de la resucitación con líquidos, pudiendo el IC estar bajo, normal o incrementado. Es por ello que la dobutamina está indicada en estos pacientes la mayoría en combinación con un agente vasoconstrictor<sup>12,85</sup>. En lo que respecta al uso de la dobutamina en pacientes con falla cardiaca, existen múltiples estudios donde se reporta sus efectos benéficos, gracias a las propiedades como inotrópico, sin embargo los efectos a largo plazo sobre la mortalidad se han cuestionado en este grupo de pacientes<sup>19</sup>.

## Dopamina

La dopamina es un neurotransmisor central y precursor inmediato de NE en la vía de síntesis de catecolaminas endógenas<sup>14</sup>, además con múltiples efectos clínicos importantes.

La introducción de la dopamina en la práctica médica inicia en los 70 como parte del manejo de choque séptico<sup>5</sup>. Existen 7 subtipos de receptores dopaminérgicos<sup>20,86</sup>. Clásicamente se dividen en 2 grupos:  $D_1$  (subtipos  $DR_1$  y  $DR_5$ ) y  $D_2$  (subtipos  $DR_2$ ,  $DR_3$  y  $DR_4$ ). Todos estos subtipos se han identificado en el riñón donde son mediadores de natriuresis y diuresis. Los receptores dopaminérgicos  $DR_1$  y  $DR_4$  muestran sobre todo efecto inotrópico, sin embargo es menor en comparación con los betaadrenorreceptores<sup>6</sup>. También se han identificado en la médula adrenal, ganglio autonómico, endotelio y vasculatura renal y esplácnica, donde se

localizan tanto pre- ( $D_2$ ) y postsinápticos ( $D_1$  y  $D_2$ ). Los receptores  $D_1$  se localizan en la vasculatura media ocasionando vasodilatación. Los receptores  $D_2$  pueden causar vasodilatación o vasoconstricción dependiendo de si se encuentran sobre la media o adventicia<sup>87</sup>. La dopamina actúa tanto en los receptores dopaminérgicos como en los adrenorreceptores, dando una respuesta cardiovascular compleja. A bajas dosis, 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , se activan los receptores dopaminérgicos  $D_1$  causando una disminución en las resistencias vasculares e incrementan levemente el GC<sup>6</sup>. Mucho se habla de los beneficios de la dopamina como «dosis renal» sin embargo esto es controversial. Hay estudios que han demostrado que la filtración glomerular no mejora con el uso de la dopamina a dosis baja, es decir no presenta un aparente efecto reno protector<sup>6</sup>.

Además, estudios en pacientes críticos han observado incremento de la filtración glomerular y que no confiere protección para los incrementos de creatinina, progresión de oliguria y necesidad de hemodiálisis. Como el estudio realizado por Bellomo et al.<sup>88</sup> en donde valoraron a 328 pacientes en la unidad de cuidados intensivos, donde se estudió los efectos de protección renal versus placebo; sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a los niveles de creatinina, requerimiento de hemodiálisis, estancia hospitalaria o supervivencia. Similares estudios no han demostrado el supuesto incremento en el flujo esplácnico y es cuestionable su acción en la perfusión mesentérica<sup>89</sup>. En neonatos se ha reportado que presenta incremento del flujo renal, sin embargo, se explica este efecto por la mejora del IC. La dopamina no tiene efecto en el flujo sanguíneo renal en estudios experimentales en cerdos neonatos y de hecho produce incremento en la resistencia vascular renal y reducción de la producción de orina, a dosis bajas. Estudios similares han sido reportados en otros modelos animales neonatales. Se cree que es debido a la inmadurez de los receptores dopaminérgicos en neonatos; la respuesta observada ocurre debido a la activación de los receptores  $\alpha$  periféricos resultando en vasoconstricción. Además se ha encontrado que la dopamina puede afectar la microhemodinamia renal, epitelio tubular y las funciones endocrinas y renales las cuales desempeñan un importante rol en la regulación y modulación en la función renal<sup>3,12</sup>. A dosis intermedia de 5-10  $\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  se activan los betaadrenorreceptores ocasionando incremento del GC y frecuencia cardíaca<sup>6</sup>; además inhiben la recaptación de NE en las terminaciones nerviosas presinápticas. A dosis altas de 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , la dopamina actúa principalmente en los receptores alfaadrenérgicos, ocasionando vasoconstricción periférica<sup>6</sup>. El uso de la dopamina actualmente se reporta solo en el periodo neonatal, sin embargo hay estudios que indican que, en forma general, la dobutamina es más efectiva que la dopamina para incrementar el GC en neonatos con disfunción miocárdica<sup>89</sup>. Además, se ha encontrado que la dobutamina a dosis de 10 o 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  es más efectiva que la dopamina para incrementar el flujo en vena cava superior en los recién nacidos pretérminos durante el primer día de vida<sup>3,90</sup>. Una de las principales causas de hipotensión en la etapa neonatal es la que ocurre en los primeros 5 días de vida y es secundaria a la apertura del conducto arterioso, y es por ello que se han realizado estudios para conocer los efectos de la dopamina a nivel de la vasculatura pulmonar; se ha observado que al incrementar las RVS aumentará el cortocircuito de izquierda a derecha, estos estudios

fueron demostrados por Liet et al.<sup>91</sup>. En un estudio realizado por Filippi et al.<sup>92</sup>, donde compararon los efectos endocrinos de la dopamina versus dobutamina en prematuros de muy bajo peso al nacer con hipotensión, encontraron que ambos fármacos incrementan la PA, sin embargo la dopamina disminuye los niveles de TSH, T4 y prolactina, las cuales son rápidamente reversibles al retirar el fármaco, requiriendo futuras investigaciones para valorar si existe una supresión pituitaria iatrogénica con consecuencias a largo plazo.

En pacientes con choque séptico se reporta que la dopamina puede incrementar la PA hasta un 24% en pacientes con choque séptico refractario a líquidos<sup>7</sup>. Sin embargo su uso se ha asociado a incremento de la mortalidad, como lo describen varios estudios observacionales realizados en la unión europea, donde se observó incremento de la mortalidad en el grupo manejado con dopamina. Por lo tanto la dopamina no está actualmente recomendada como soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, excepto en pacientes con relativa bradicardia quienes tienen bajo riesgo de taquiarritmias<sup>39,93</sup>. El uso de dopamina también representa un incremento en el consumo de oxígeno, como se mencionó previamente; uno de sus principales efectos adversos es la taquicardia y su efecto arritmogénico, ambos son más frecuentemente observados en comparación con otros agentes vasopresores<sup>93</sup>. En un estudio reciente no se observó ventajas de la dopamina versus NE como agente vasopresor de primera línea, sin embargo se evidenció mayor incidencia de arritmias y fue asociado un incremento de la mortalidad a los 28 días en pacientes con choque séptico<sup>94</sup>. Algunos estudios indican, como se mencionó en párrafos anteriores, que la dopamina disminuye la liberación de prolactina y favorece la apoptosis de linfocitos con la consecuente inmunosupresión<sup>93</sup>; de igual forma en postoperados de cirugía de corazón con alto riesgo de arritmias, la dopamina puede resultar deletérea en el manejo de este grupo de pacientes<sup>94</sup>. Los pacientes con choque neurogénico frecuentemente presentan hipotensión y bradicardia resultado del daño espinal por lo que, en estos casos, se recomienda el uso de la dopamina y la NE ya que incrementan la actividad de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  en el tejido afectado<sup>1</sup>.

## Vasopresina

La vasopresina se sintetiza en el hipotálamo, y es liberada en 3 fragmentos: vasopresina, neurofisina-II y copeptina. Tiene una vida media de aproximadamente 15 min<sup>4</sup>, y sus funciones fisiológicas principales son la constricción del músculo liso vascular y la osmorregulación. Actúa por medio de receptores  $V_1$  vascular,  $V_2$  renal,  $V_3$  hipofisario, oxitócicos y  $P_2$  purinérgicos<sup>22</sup>. Los receptores purinérgicos  $P_2$  están localizados en el endotelio cardíaco y podrían tener una acción en la contractilidad cardíaca y en la vasodilatación coronaria selectiva. El estímulo más importante para la liberación de vasopresina es el incremento en la osmolaridad plasmática, hipotensión e hipovolemia<sup>6</sup>. Endotoxinas y citocinas proinflamatorias también estimulan su liberación<sup>95</sup>. La utilidad de la vasopresina en el choque séptico vasodilatado y vasoplejía posbomba de circulación extracorpórea está en que su efecto en receptores  $V_1$  estimula contracción del músculo liso vascular. La infusión de vasopresina comúnmente



**Tabla 2** Score inotrópico y vasopresor

**Score inotrópico (SI)** = dosis de dopamina (mcg/kg/min) + dosis de dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x dosis de epinefrina (mcg/kg/min)

**Score vasopresor-inotrópico (SVI)** = SI + 10 x dosis de milrinona (mcg/kg/min) + 10,000 x dosis de vasopresina (UI/kg/min) + 100 x dosis norepinefrina (mcg/kg/min)

Modificada de de Wernovsky G et al.<sup>98</sup>.

causa vasodilatación en las circulaciones cerebral, pulmonar y coronaria por vía de la estimulación del receptor de oxitocina y liberación de ON endotelial. Paradójicamente la vasopresina (hormona antidiurética) aumenta el gasto urinario y el aclaramiento de creatinina en pacientes con choque séptico. La vasopresina es un potente estimulador de la liberación de la hormona adrenocorticotropina y cortisol<sup>20</sup> así como también estimula la liberación de prolactina y endotelina 1.

El uso de la vasopresina como tratamiento vasopresor de segunda línea propicia una disminución del requerimiento de catecolaminas por lo que se recomienda su uso cuando el requerimiento de estas es elevado, con el objetivo de potenciar el efecto vasopresor y en estas condiciones disminuir la dosis de aminas y así limitar sus efectos secundarios<sup>96</sup>. La dosis de vasopresina varía de 0.0003 a 0.002 UI/kg/min. En pediatría no existen estudios concluyentes para recomendar su uso en paro cardíaco. Los efectos adversos relacionados con la vasopresina exógena reportados incluyen isquemia coronaria, aumento en la poscarga miocárdica, lesiones cutáneas isquémicas, complicación de heridas, taquiarritmias de nuevo inicio e hipoperfusión esplácnica<sup>97</sup>.

## Score inotrópico

Por último cabe mencionar que el manejo aminérgico en el paciente crítico está plagado de un sinfín de efectos adversos, algunos con poco efecto sobre la morbilidad de los pacientes y algunos otros con efectos nocivos que resultan en mayor mortalidad<sup>5-9</sup>; es por eso que todo paciente que requiera infusión de aminas vasoactivas debe tener una vigilancia estrecha y estas deben titularse de acuerdo a la dosis mínima necesaria para mantener la homeostasis orgánica y así reducir el riesgo de efectos adversos asociados a su uso. Wernovsky et al.<sup>98</sup>, en 1995, describen una fórmula en la cual se le da un valor numérico a la dosis de aminas vasoactivas e inotrópicos; se incluyen la adrenalina, la NE, la dobutamina, la milrinona y la vasopresina en dicha fórmula a la cual se le llamó «Score inotrópico», y fue descrita inicialmente para medir el soporte hemodinámico en niños intervenidos de cirugía cardiovascular<sup>98</sup>; actualmente dicho score tiene un uso diferente para el cual fue propuesto inicialmente. En la actualidad dicho score se ha utilizado como predictor de mortalidad y se ha intentado validar en varios estudios<sup>99-101</sup>. Existen pocos estudios publicados en pacientes con choque séptico y estos concluyen que un Score inotrópico mayor de 20 se considera alto y se asocia con mayores complicaciones asociadas al uso de vasopresores e inotrópicos<sup>100,101</sup> (tabla 2).

## Conclusiones

El manejo aminérgico en el paciente pediátrico en estado crítico requiere de la comprensión de la hemodinamia del paciente y debe ajustarse a las condiciones clínicas según sea el caso, con el objetivo de disminuir sus efectos adversos. Un inotrópico ideal sería el que tenga las propiedades de incrementar la función sistólica y diastólica, disminuir la vasoconstricción sistémica y pulmonar, sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno, tener pocos efectos secundarios y mejorar la calidad de vida y la supervivencia, sin embargo dicho fármaco aún no existe, por lo cual el manejo debe ser encaminado a obtener objetivos clínicos tales como mejoría en la perfusión, evidenciados por un adecuado llenado capilar, mejoría del equilibrio ácido-base, gasto urinario óptimo y en ausencia de cortocircuitos intracardiacos una saturación venosa central > 70%. Conocer el mecanismo de acción, indicaciones y contraindicaciones de los fármacos vasopresores e inotrópicos es crucial para encaminar una terapéutica guiada en objetivos y no solo en cifras de PA. La respuesta a los inotrópicos en la población pediátrica es distinta a la de los adultos, y en la población neonatal es única y muy variada. La fisiopatología del compromiso hemodinámico en esta edad es compleja y muchos de los fármacos usados en adultos y población pediátrica pueden ser usados en la población neonatal, sin embargo, debido a las características únicas de la fisiología neonatal, incluyendo diferencias en la arquitectura miocárdica, receptores celulares, presencia de cortocircuitos intracardiacos y diferencias en las enfermedades presentes a esta edad, realizar una directa extrapolación es inexacto. Se necesitan más estudios para determinar el manejo aminérgico óptimo en el neonato.

El score inotrópico puede ser una herramienta útil para predecir la morbimortalidad en el paciente en estado crítico y por lo tanto debería conocerse y aplicarse; no solo en el área de cirugía cardiovascular sino en todo paciente con choque que amerite manejo aminérgico.

Cada día se están investigando nuevos fármacos para soporte aminérgico en pacientes adultos, los cuales posteriormente se extrapolan a la población pediátrica. Nos corresponde tratar de promover y superar obstáculos para realizar un mayor número de ensayos clínicos controlados para orientar apropiadamente la terapéutica en el paciente pediátrico crítico.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Vincent JL, de Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–34.
- McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory shock. *Pediatr Rev*. 2005;26:451–60.
- Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: The use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012;39:221–38.
- De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006;34:403–8.
- Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007;153:98–104.
- Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2069–78.
- Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Nursing Clin N Am*. 2011;23:127–48.
- Ellender TJ, Skinner JC. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;26:59–86.
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717–22.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
- Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025–32.
- Bangash MN, Kong LM, Pear RM. Use of inotropes and vasopressors in the critically ill. *Br J Pharmacol*. 2012;165:2015–33.
- Simmons ML, Durham SH, Carter CW. Pharmacological management of pediatric patients with sepsis. *AACN Adv Crit Care*. 2012;23:437–48.
- Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:823–34.
- Jensen BC, O'Connell TD, Simpson PC. Alpha-1-adrenergic receptors in heart failure: The adaptive arm of the cardiac response to chronic catecholamine stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63:291–301.
- Nagashima M, Hattori Y, Akaishi Y, et al. Alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating inotropic and electrophysiological effects in mammalian myocardium. *Am J Phys*. 1996;271:H1423–32.
- Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al. Pharmacological and therapeutic applications of alpha2-adrenoceptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993;32:243–79.
- Huang L, Tang W. Vasopressor agents: Old and new components. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:183–7.
- Steele A, Bihari D. Choice of catecholamine: Does it matter? *Curr Opin Crit Care*. 2000;6:347–53.
- Girault J, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol*. 2004;61:641–4.
- Jose P, Eisner G, Felder R. Regulation of blood pressure by dopamine receptors. *Nephron Physiol*. 2003;95:19–27.
- Holmes DL, Landry DW, Granton JT. Science review. Vasopressin and the cardiovascular system part I- Receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7:427–34.
- Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary study. *Intensive Care Med*. 1997;23:664–70.
- Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest*. 1990;98:949–53.
- De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med*. 2003;31:1659–67.
- Butterworth JF, Prielipp RC, Royster RL, et al. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:535–41.
- Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet*. 2007;370:676–84.
- Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:654–8.
- Nasraway SA. Norepinephrine: no more "leave'em dead"? *Crit Care Med*. 2000;28:3096–8.
- Martin C, Viviand X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:2758–65.
- Werdan K, Russ M, Buerke M, et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: Diagnosis, monitoring and treatment: A German-Austrian S3 Guideline. *Deutsch Arztebl Int*. 2012;109:343–51.
- Feneck R. Phosphodiesterase inhibitors and the cardiovascular system. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2007;7:203–7.
- Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors. Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:1047–56.
- Paradisi M, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr*. 2009;154:189–95.
- El-Khuffash A, Jain A, Weisz D, et al. Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. *J Pediatr*. 2014;165:46–52.
- Samiee-Zafarghandy S, Raman SR, van den Anker JN, et al. Safety of milrinone in neonatal intensive care units. *Early Human Dev*. 2015;91:31–5.
- Cariou A, Pinsky M, Monchi M, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34:917–22.
- Silver MA. Intermittent inotropes for advanced heart failure: Inquiring minds want to know. *Am Heart J*. 1999;138:191–2.
- Jentzer JC, Coons JC, Link CB, et al. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20:249–60.
- Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:847–55.
- Hollenberg SM. Recognition and treatment of cardiogenic shock. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:661–71.
- Smith KA, Bigham MT. Cardiogenic shock. *Open Pediatr Med J*. 2013;7 Suppl 1:19–27.
- Hoffman T, Wernosky G, Atz A, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*. 2003;107:996–1002.
- Burkhardt BE, Rücker G, Stiller B. Prophylactic milrinone for prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD009515.
- Lee J, Kim GB, Kwon HW, et al. Safety and efficacy of the off-label use of milrinone in pediatric patients with heart diseases. *Korean Circ J*. 2014;44:320–7.
- Smith AH, Owen J, Borgman K, et al. Relation of milrinone following surgery for congenital heart disease to

- significant postoperative tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2011;108:1620–4.
47. Buck ML. The use of milrinone in infants and children. *Pediatr Pharm.* 2003;9.
  48. Gist Km, Mizuno t, Goldstein SL, et al. Retrospective evaluation of milrinone pharmacokinetics in children with kidney injury. *Ther Drug Monit.* 2015;37:792–6.
  49. Ferrer BA, Gonzalez RI, Bautista HV. Inodilators in the management of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14:48–57.
  50. Toller W, Algotsson L, Guarracino F, et al. Perioperative use of levosimendan: Best practice in operative settings. *J Cardiothoracic Vascular Anesth.* 2013;27:361–6.
  51. Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: A new inodilatador drug for the treatment of decompensated heart failure. *Current Pharma Des.* 2005;11:435–55.
  52. Papp Z, Edes I, Fruhwad S. Levosimendan: Molecular mechanism and clinical implications: Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012;159:82–7.
  53. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the Guinea pig. *Eur J Pharmacol.* 2004;486:67–74.
  54. Antoniadis C, Tousoulis D, Koumallos N, et al. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther.* 2007;114:184–97.
  55. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, et al. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: Alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation.* 2007;115:1218–24.
  56. Robertson IM, Sun YB, Li MX, et al. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49:1031–41.
  57. Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: An update. *AM J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H921–30.
  58. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: Preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:257–63.
  59. Kowaltowski AJ, Seetharamn S, Pauczek P, et al. Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K (+) channel of heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H649–57.
  60. Rohel AB, Loetscher PD, Rossaint J, et al. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2010;21:97.
  61. Pellicer A, Riera J, López OP, et al. Phase 1 study of two inodilators in neonates undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res.* 2013;73:95–103.
  62. Ricci Z, Garisto C, Favia I, et al. Levosimendan infusión in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: Randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012;38:1198–204.
  63. Silveti S, Silvani P, Azzolini ML, et al. A systematic review on levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13:128–33.
  64. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al. Early experience with levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:445–8.
  65. Ryerson LM, Alexander PM, Butt WW, et al. Rotating inotrope therapy in a pediatric population with decompensated heart failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:57–60.
  66. Papoff P, Catesta E, Versacci P, et al. Beneficial effects of levosimendan in infants with sepsis associated cardiac dysfunction: Report of 2 cases. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:1062–5.
  67. Mathieu S, Craig G. Levosimendan in the treatment of acute heart failure, cardiogenic and septic shock: A critical review. *JICS.* 2011;12:15–24.
  68. Morelli A, de Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systematic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31:638–44.
  69. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med.* 2008;14:327–36.
  70. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adults patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004;32:1928.
  71. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:168–77.
  72. Shrishu RK, Indira JJ, Sunit M. Levosimendan drug review. *Indian Pediatr.* 2009;46:593–6.
  73. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med.* 1979;300:17–22.
  74. Vapaavouri EK, Shinebourne EA, Williams RL. Development of cardiovascular response to autonomic blockade in intact fetal and neonatal lambs. *Biol Neonate.* 1973;22:177–88.
  75. Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics.* 1992;89:47–51.
  76. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C. Response to dobutamina and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child.* 1993;69:59–63.
  77. Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2006;9:F213–20.
  78. Spear GS. Eosinophilic explants carditis with eosinophilia: Hypersensitivity to dobutamine infusion. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:755–60.
  79. Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, et al. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1975;36:202–5.
  80. Hollenberg SM. Inotropes and vasopressor therapy of septic shock. *Critical Care Clin.* 2009;23:781–802.
  81. Boss O, Hagen T, Lowell BB. Uncoupling proteins 2 and 3: Potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes.* 2000;49:143–56.
  82. Turner JD, Gaspers LD, Wang G, et al. Uncoupling protein-2 modulates myocardial excitation-contraction coupling. *Circ Res.* 2011;106:730–8.
  83. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
  84. Singer M, Deutscham C, Warren SC, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
  85. Dipchand A, Bharat W, Manlhiot C, et al. A prospective study of dobutamine stress echocardiography for the assessment of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatric Transplantation.* 2010;12:570–6.
  86. Alexander M, Losser MR, Hayon D, et al. Systemic and renal macro and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med.* 2004;32:1891–8.
  87. Zeng C, Zhang M, Asico LD, et al. The dopaminergic system in hypertension. *Clin Sci Lond.* 2007;112:583–97.
  88. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo controlled randomised trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trial Group. Lancet.* 2000;356:2139–43.
  89. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M. The effects of low dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen update in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;23:31.

90. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatric*. 2002;140:183–91.
91. Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatric*. 2002;140:373–5.
92. Filippi L, Pezzatti M, Poggi C, et al. Dopamine versus dobutamine in very low birthweights infants: Endocrine effects. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal*. 2007;92:367–71.
93. Povoá PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, et al. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality: Results from the Portuguese community-acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med*. 2009;37:410–6.
94. De Backer D, Biston P, Devriendt J. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–89.
95. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G. Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress: Pathophysiologic implications. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:825–34.
96. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, et al. Arginine vasopressin in catecholamine-refractory septic versus nonseptic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Crit Care*. 2006;10(R71.23):26–30.
97. Luckner F, Dünser MW, Stadlbauer KH, et al. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care*. 2006;10:R40.
98. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92:2226–35.
99. Kumar M, Sharma R, Sethi SK, et al. Vasoactive inotrope score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:653–8.
100. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:529–37.
101. Sevketoglu E, Anil A, Kazanci S, et al. Is an inotrope score a predictor of mortality and morbidity in children with septic shock? *Crit Care*. 2015;19 Suppl 1:P147.