



# DROGAS VASOACTIVAS

*Alexandra Uherek - Residente Pediatría*

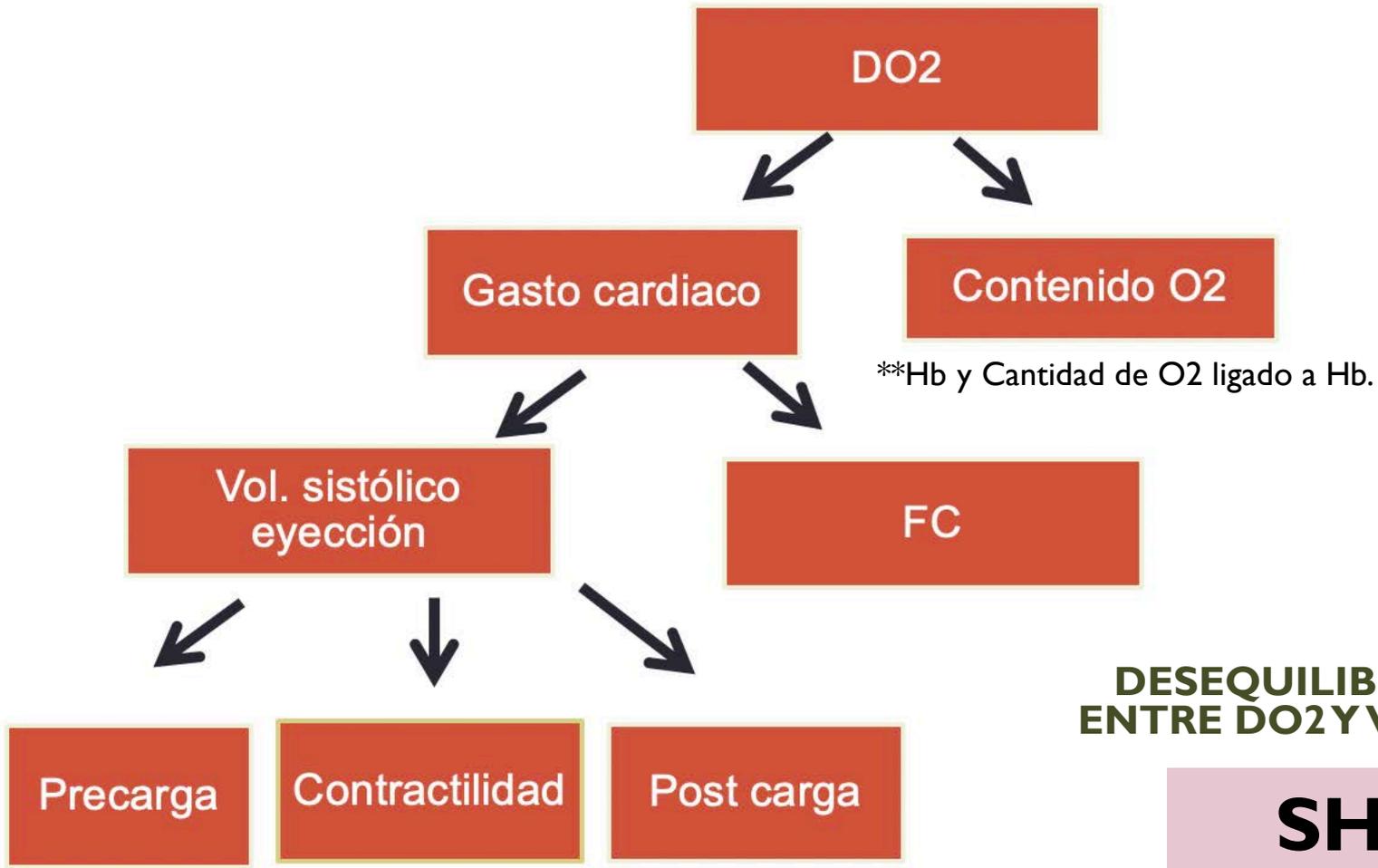
REUNIÓN CLÍNICA 06 DE JUNIO 2023

# HOJA DE RUTA

- Introducción al shock
- Fisiopatología shock
- Clasificación DVA
- Usos clínicos DVA
- Conclusiones
- Bibliografía



# FISIOPATOLOGÍA: DETERMINANTES DO<sub>2</sub>



DESEQUILIBRIO  
ENTRE  $DO_2$  Y  $VO_2$ ...

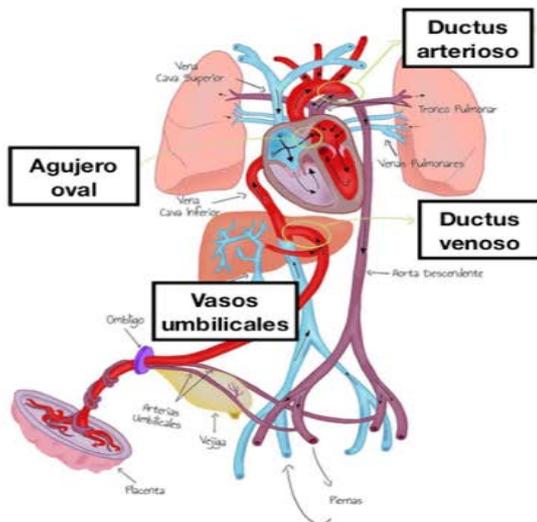
**SHOCK**

# FISIOPATOLOGÍA: HIPOTENSIÓN EN EL RN?

HIPOTENSIÓN RN?  
PAM < EG en semanas

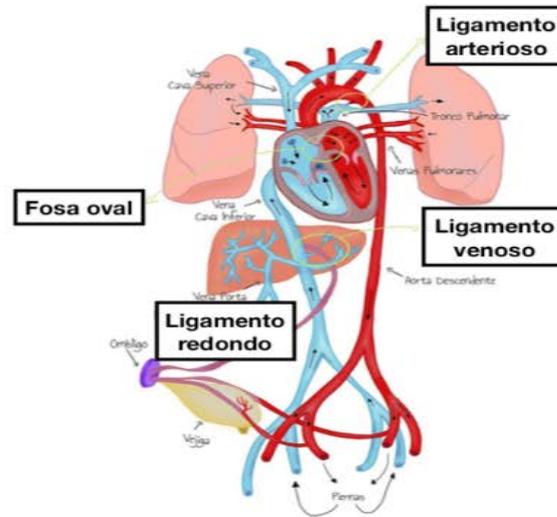
Peso nacer (gr)	<1000	1000-1500	1500-2500	>2500
Edad gestacional (sem)	23-27	28-33	34-37	>37
Edad postnatal (ddv)				
1-3	PAM < EG	<30	<35	<40
4-7	<30	<33	<35	<45
>7	<30	<35	<40	<50

## Circulación fetal



transición cardiopulmonar

## Circulación Neonatal



*PA Variable... edad gestación, PN, y los estados perinatales...*

Joynt C and Cheung P-Y . Front Pediatr. 2018 Apr 13;6:86.

Tapia, J.L., González A. (2018). Cap 48 Shock del RN. Luco M, et al. Neonatología. Ed 4°. (p 415-421)

# FISIOPATOLOGÍA: HIPOTENSIÓN EN EL RN?

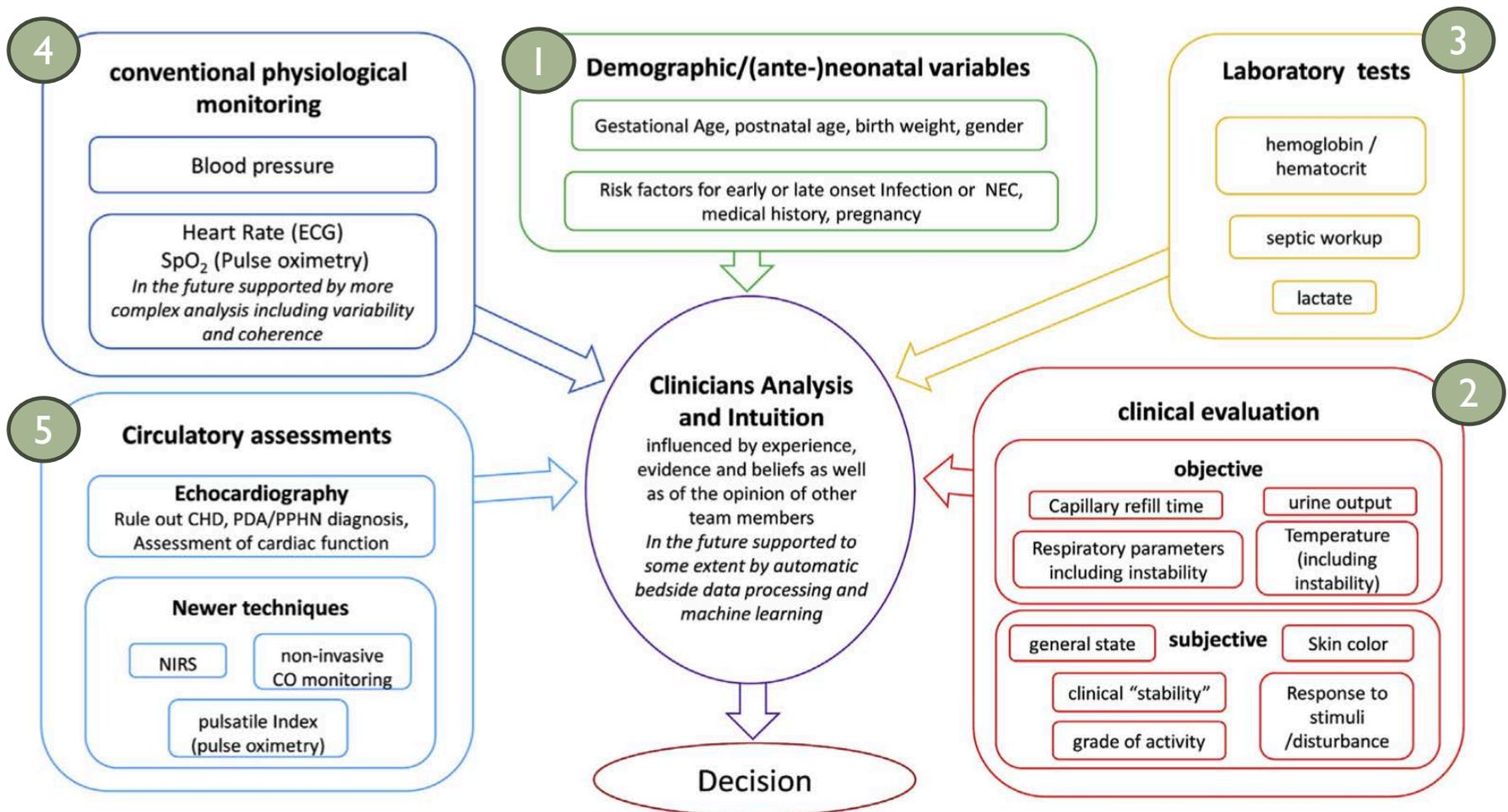


Fig. 1. Complexity of Decision making in Circulatory Management.

# FACTORES DE RIESGO DISFUNCIÓN CARDIOCIRCULATORIA EN EL RN

**Table 1**  
Factors contributing to early cardiovascular insufficiency.

Problem	Potential Hemodynamic Disturbances
Immature Myocardium	Reduced contractility, altered filling, reduced cardiac output, reduced effect of endogenous and exogenous catecholamine
Immature Vasomotor Tone	Decreased SVR, Increased SVR, altered effect of catecholamine
Patent ductus arteriosus	Shunting direction, dependent on SVR and PVR, Altered cardiac output
Sepsis (Inflammation)	Affects SVR and PVR, impaired contractility, reduced intravascular volume due to capillary leak
Hypoxia	Altered SVR, PVR, impaired contractility
Therapeutic Hypothermia	Increased SVR, reduced heart rate and cardiac output
Respiratory Conditions eg RDS, PPHN	High PVR, Right to left shunt, hypoxia
Mechanical Ventilation/Pneumothorax	Impact on cardiac filling and cardiac output
Blood Loss/early cord clamping	Reduced blood volume and oxygen transport capacity, decreased cardiac output

# Hypotension and Adverse Outcomes in Prematurity: Comparing Definitions

Deidre St. Peter Christiana Gandy Suma B. Hoffman

Department of Pediatrics, University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD, USA

Antecedentes: RNPT no existe consenso respecto a PA normal.

• Definición más común es PAM <EG; sin embargo, estudios indican que el mecanismo neuroprotector de autorregulación se pierde con PAM < 30 mm Hg.

Objetivo: Determinar si la hipotensión (PAM <30 mm Hg o PAM <EG) predice mejor los resultados adversos de HIV y muerte.

Diseño: E° retrospectivo, N° 188 RNPT de 24 a 28 sem.

Conclusiones: Ninguna definición de hipotensión predice de forma independiente resultado adverso.

• La terapia vasopresora es un predictor independiente de HIV y muerte en RNPT.

	MAP < GA			MAP <30 mm Hg		
	no (n = 111)	yes (n = 77)	p value	no (n = 57)	yes (n = 131)	p value
Death	4 (4)	15 (19)	0.0004	0 (0)	19 (15)	0.001
IVH grade 3 or 4	16 (15)	16 (20)	0.29	4 (7)	28 (22)	0.02
Composite outcome <sup>a</sup>	18 (16)	25 (32)	0.009	4 (7)	39 (30)	0.0006
Vasopressor therapy	26 (23)	53 (69)	<0.0001	6 (11)	73 (56)	<0.0001
ROP	65 (63)	37 (61)	0.81	28 (50)	74 (68)	0.03
NEC	9 (8)	8 (10)	0.61	8 (14)	9 (7)	0.12
CLD	57 (52)	40 (53)	0.84	25 (44)	72 (56)	0.12

# FISIOPATOLOGÍA: DETERMINANTES DO<sub>2</sub>

## I. DISTRIBUTIVO

- **Shock séptico:** Vasodilatación 2° endotoxinas e IL.
- **Shock anafiláctico:** Vasodil. 2° degranulación mastocitos.
- **Shock neurogénico:** Vasodil. 2° denervación simpática vascular.

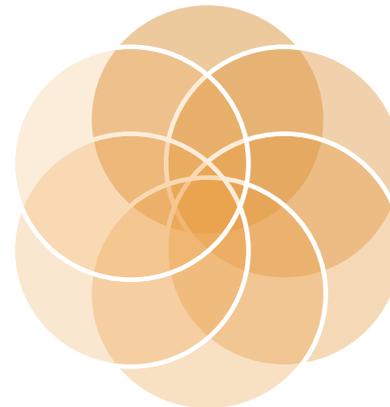
Neonatología



Iatrogénica:  
anestesia,  
milrinona y  
opioides

Hipoxemia 2°  
acidosis  
metabólica

Inestabilidad  
HDN inicio  
tardío RNPT



Hipoxemia 2°  
insuf.  
respiratoria  
hipoxémica

Hipoxemia 2°  
HTP

Hipoxemia 2°  
cardiopatías  
congénitas

# FISIOPATOLOGÍA: DETERMINANTES DO<sub>2</sub>

## 2. HIPOVOLÉMICO

- ⑩ ↓ volumen intravascular.
- Ej: *Deshidratación (2° poliuria o GI), hemorragia, 3° espacio, HTP severa.*

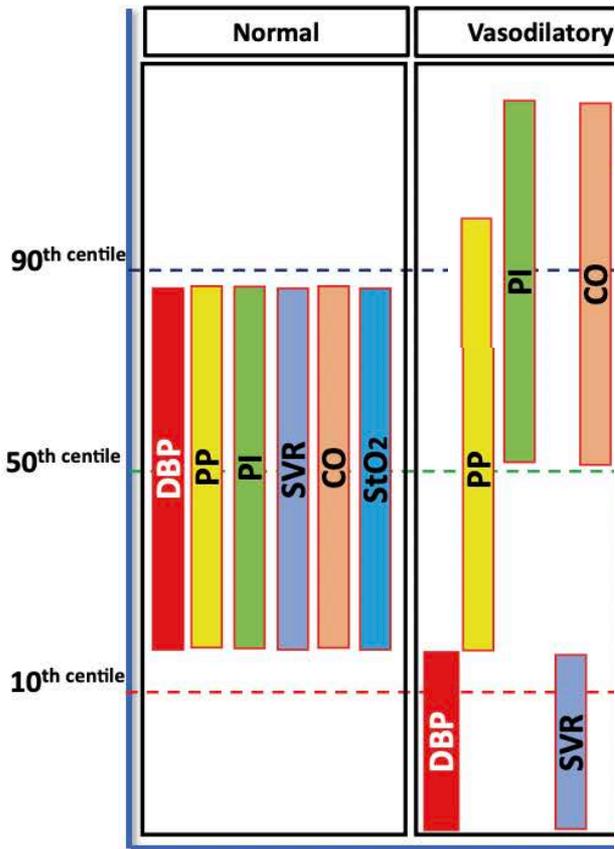
## 3. CARDIOGÉNICO

- Falla en la función miocárdica con ↓ GC.
- Ej: *Miocardiopatía, EHI, arritmias.*

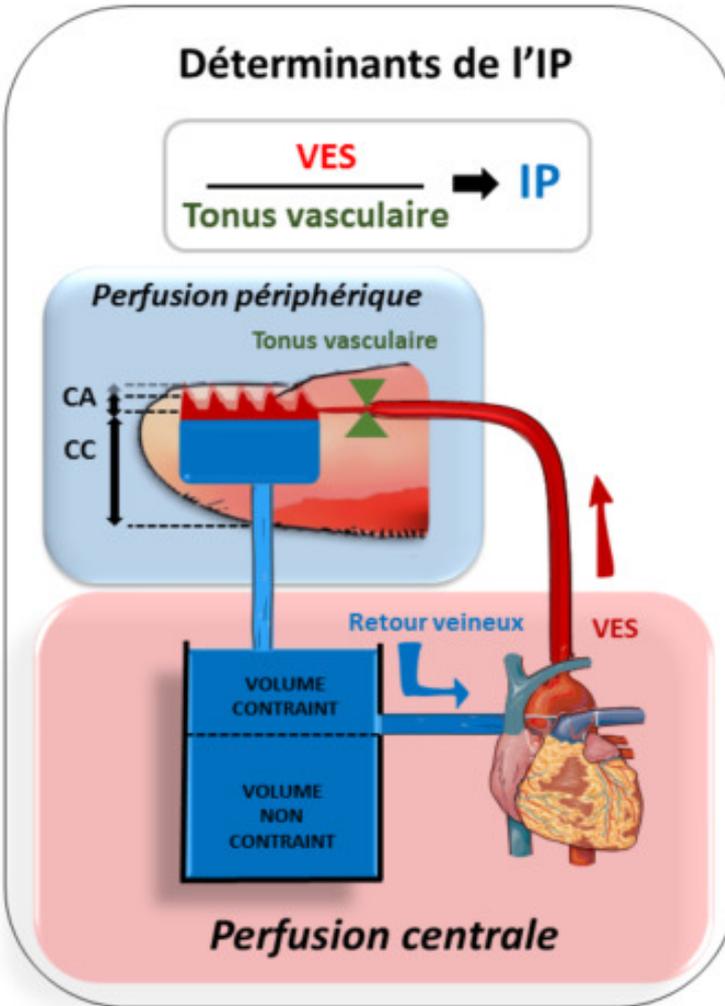
## 4. OBSTRUCTIVO

- Limitación al llenado ventricular.
- Ej: *taponamiento pericárdico, neumotórax a tensión, obstrucción tracto salida.*

# FISIOPATOLOGÍA: TIPOS SHOCK



- ❖ **PP= PAS (GS) - PAD (R)**
  - PP Alta: shock distrib
  - PP Baja: shock hipovolémico, cardiogénico



**Situations cliniques**

- A Vasoplégie modérée**  
VES stable → ↑ IP  
↓ Tonus vasculaire
- B Vasoplégie sévère**  
↓ VES → ↓ IP  
↓↓ Tonus vasculaire
- C Hypovolémie**  
↓ VES → ↓↓ IP  
↑↑ Tonus vasculaire
- D Choc cardiogénique**  
↓↓ VES → ↓↓ IP  
↑ Tonus vasculaire

- ❖ PI: perfusión index → PI bajo= vasoconstricción periférica (hipovolemia) / PI alto = vasodilatación.

# RECEPTORES ALFA

$\alpha_1$

ESTIMULACION VASCULATURA PERIFERICA → VASOCONSTRICION

## ALFA 1

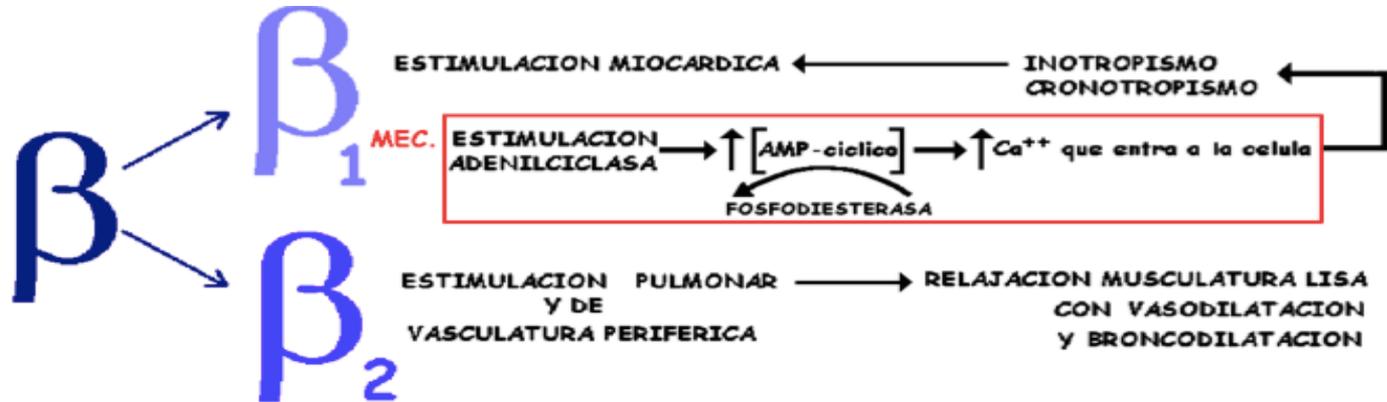
- Tienen efecto predominantemente *vasoconstrictor arterial*.
- ↑ Calcio intracelular → AMPc.
- ↑ Glucogenólisis hepática y liberación de K<sup>+</sup>.

## ALFA 2

- ↓ Secreción de insulina y ↑ agregación plaquetaria.
- ↓ Concentración de Ca<sup>++</sup> intracel y ↓AMPc.

RECEPTOR	SEGUNDO MENSAJERO	TEJIDO BLANCO
$\alpha-1$	Aumento de IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol)	Arteriolas (coronaria, cutánea, esplácnica y cerebral)
		Venas
		Tracto intestinal
		piel
		Ojo (músculo dilatador)
		Órganos sexuales masculinos
		Útero
$\alpha-2$	Disminución de AMPc	Islote pancreáticos (Células $\beta$ ) ↓
		Tracto intestinal ↓
		Células secretoras ↓

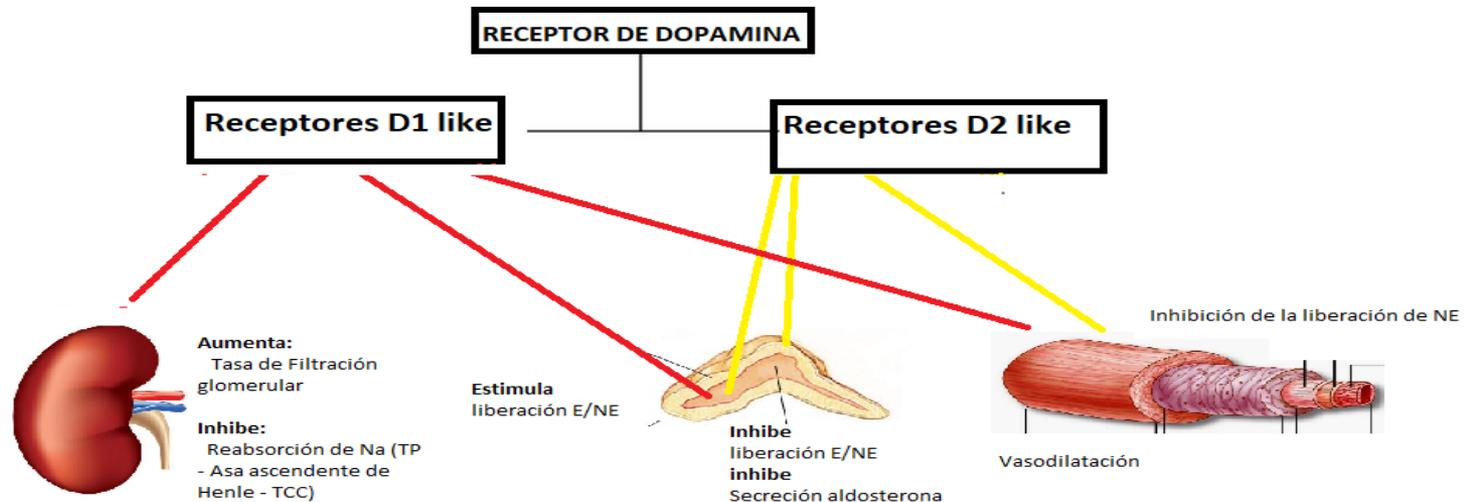
# RECEPTORES BETA



RECEPTOR	SEGUNDO MENSAJERO	TEJIDO BLANCO	
$\beta-1$	Aumento de AMPc	Corazón	
		Glándulas salivales	
$\beta-2$	Aumento de AMPc	Arteriolas (muscular)	
		Pulmón	
		Músculo	
		Hígado	
		Adipocitos	
		Islotos pancreáticos	células $\beta$
			Células $\alpha$
Ojo (musculo ciliar)			

- Vasodilatación
- Broncodilatación
- Glucogenólisis
- Glucogenólisis y neoglucogénesis
- Lipólisis
- células B: estimula secreción insulina
- células alfa: estimula secreción glucagón
- relajación para la visión lejana

# RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS



## ■ Familia D1 like (D1 y D5)

- Efecto periférico: vasodilatación.
- Receptores D1 postsinápticos.
- Efecto directo: Fibra muscular lisa vasos sanguíneos.

**ESTIMULAN ADENILCICLASA**  
**↑AMPc → hidrólisis de fosfatidilinositol**

## ■ Familia D2 like (D2, D3, D4)

- D2 presinápticos.
- Terminaciones simpáticas postganglionares.
- Inhibición de liberación de NA: ↓ actividad simpática.

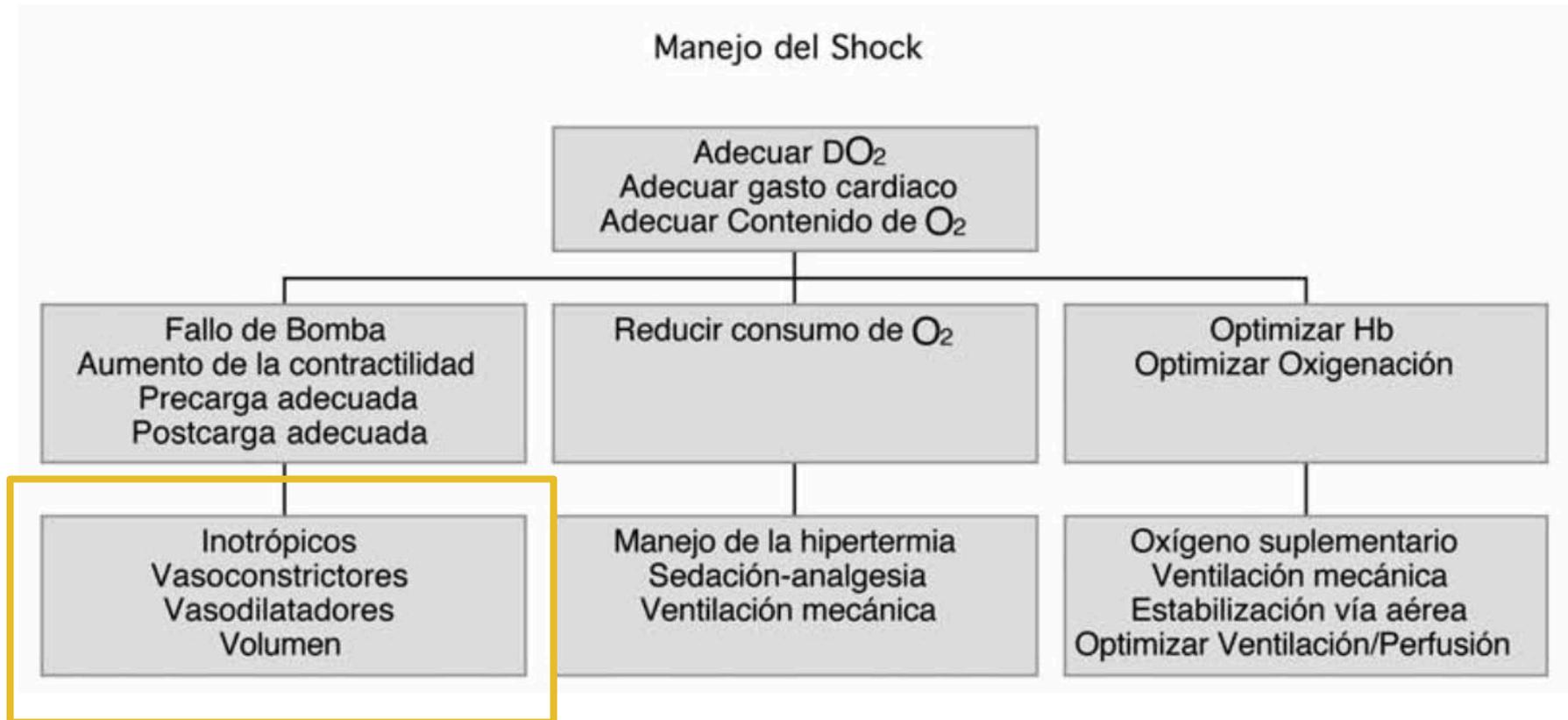
**INHIBEN ADENILCICLASA**  
**↓ AMPc → Cierre canales  $Ca^{2+}$  ↓**  
**Actividad neuronal**

# DVA Y SU AFINIDAD POR RECEPTORES

*Aplicación clínica de la fisiología...*

Droga	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	DA <sub>1</sub>
Epinefrina	+++	++++	+++	0
Norepinefrina	++++	++	+	0
Dopamina	++	+++	+	++++
Dobutamina	+	+++	+	0

# TRATAMIENTO SHOCK



# DEFINICIÓN Y PROPIEDADES DVA

*Sustancia endógena / sintética con propiedades **vasomotoras e inotrópicas**, por lo tanto cambios en la RVS generando cambios en la PAM.*

- **Inotropismo:** Contractilidad miocárdica medible por índices de fuerza.
- **Cronotropismo:** aumento de la FC.
- **Acción vasomotora:** Cambios inducidos a nivel de la vasculatura, expresados como vasoconstricción o vasodilatación.
- **Lusitropismo:** Capacidad de relajación de la fibra miocárdica.

# INDICACIONES DVA

- **Indicaciones:** Se requiere cada vez que se mantenga una situación de bajo GC y compromiso de la perfusión a nivel de la microcirculación.
- **Objetivo:** Asegurar PA y GC
  - Reducir el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y optimizar su entrega (DO<sub>2</sub>).

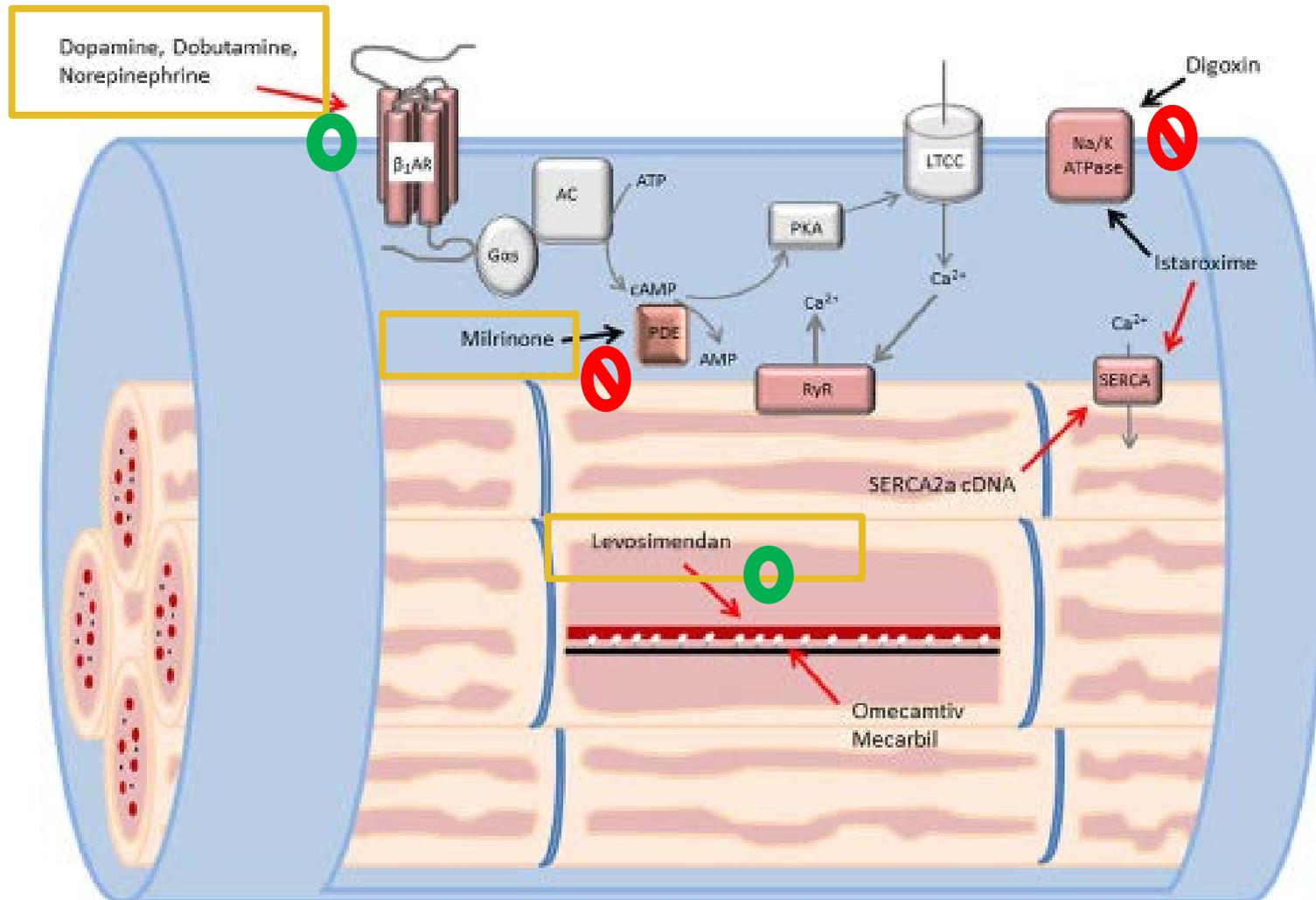
Aumento  
de  
Postcarga

- **INOCONSTRICTORES**
  - Dopamina
  - Adrenalina a altas dosis
  - Noradrenalina

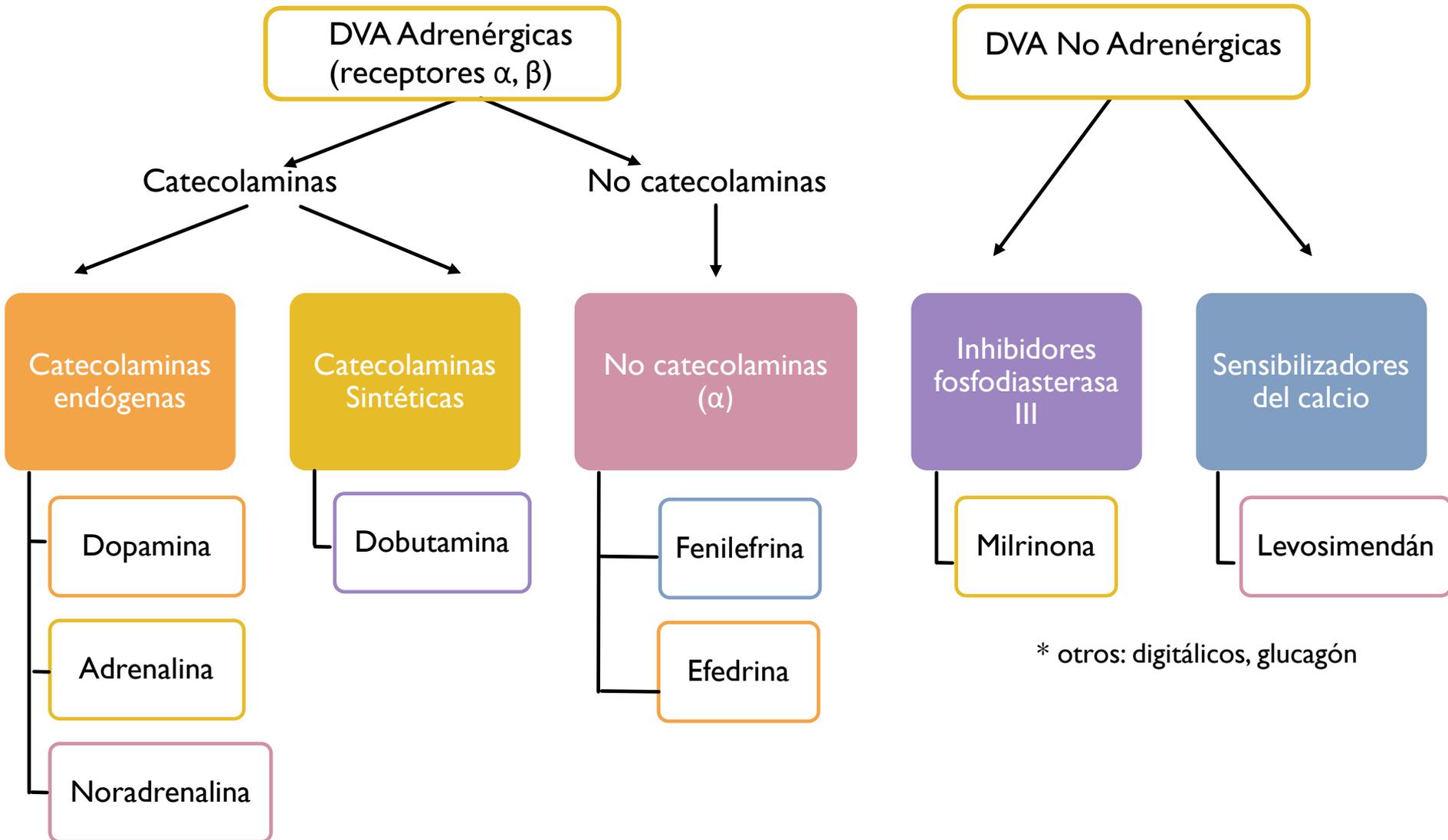
Disminuye  
la Postcarga

- **INODILATADORES**
  - Dobutamina
  - Adrenalina a baja dosis
  - Milrinona
  - Sensibilizadores del calcio

# MECANISMO ACCIÓN



# CLASIFICACIÓN DVA



# I. INÓTROPOS



Dopamina

Noradrenalina

Adrenalina

# A. DOPAMINA



**Presentación:**  
200 mg / 5 mL

2-20 ug/kg/min

	<5 ug/Kg/min	5 - 10 ug/Kg/min	> 10 ug/Kg/min
<b>Receptores</b>	DA I / DA2	$\beta$ I	$\alpha$ I
<b>Contractilidad</b>	+/-	+	++
<b>FC</b>	+/-	++	++
<b>RVS</b>	+/-	▼	▲
<b>Perfusión renal</b>	++	+	+/-
<b>Arritmia</b>	-	+/-	++

↑ filtración glomerular y flujo renal, intestinal y coronario

↑ ino y cronotropismo

Vasoconstricción periférica

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Dopamine (Natural catecholamine precursor to norepinephrine)	Adrenoreceptor stimulation and cAMP	Inotropy at dose of 5–10 $\mu$ g/kg/min ( $\beta$ 1 and $\beta$ 2)	Increase SVR ( $\alpha$ 1) at 10–20 $\mu$ g/kg/min	Increase PVR at 10–20 $\mu$ g/kg/min	Stimulates dopaminergic receptors in the coronary, renal, and mesenteric systems at 2–4 $\mu$ g/kg/min	2–5 min	May worsen pulmonary hypertension May impair brain autoregulation in preterm infants May increase myocardial oxygen consumption	Dopamine is a non-specific medication with potential negative impact on wide range of organs including brain and heart; its use should be limited in our targeted physiologic approach	The negative impact on other organs is expected in dose > 10 $\mu$ g/kg/min

# B. EPINEFRINA

- Indicación: shock con disfunción miocárdica → cardiogénico, séptico, post EHI.

*Droga de primera elección en paro cardiaco.*

	0,02– 0,1 ug/Kg/min	≥0,1 ug/Kg/min
<b>Receptores</b>	$\beta 1 - \beta 2$	$\alpha 1$
<b>Contractilidad</b>	++	++
<b>FC</b>	++	++
<b>PA</b>	+	++
<b>RVS</b>	▼	▲ +++



Inótropo, Cronótropo y Broncodilatador



Vasoconstrictor

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Epinephrine	Adrenoreceptor stimulation and cAMP	Inotropic at dose 0.01 to 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Peripheral vasodilation at low doses Peripheral vasoconstriction at $>0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Unknown	Unknown	2–5 min	Increase lactate and hyperglycemia due to $\beta 2$ -adrenoreceptors in the liver and skeletal muscle	Inotropic effect in cardiogenic shock Vasopressor effect with higher doses in vasodilatory physiology	Dose ranges as per desired effect



### Presentación:

1mg / 1 mL

0,05-0,2 ug/kg/min

# Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial

Kishore Baske<sup>1</sup> · Shiv Sajan Saini<sup>1</sup>  · Sourabh Dutta<sup>1</sup> · Venkateseshan Sundaram<sup>1</sup>

Received: 26 April 2018 / Revised: 10 June 2018 / Accepted: 12 June 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Objetivo: Comparar E y DA como DVA I° línea en 40 RN con shock séptico refractario a líquidos.

- E 0,2 y DA 10 µg/kg/min → Si el shock persistía post 15 min, se ↑ Epi o DA a 0,3 o 15 µg/kg/min, y luego a 0,4 o 20 µg/kg/min.
- Proporción RN con "reversión del shock": PAS y PAD > p5, llene capilar < 3 s y GC gasto ≥ 150 ml/kg/min) a los 45 min.

Conclusión: La epinefrina (0,2–0,4 µg/kg/min) y DA (10–20 µg/kg/min) tuvieron una eficacia y seguridad comparables en el shock séptico neonatal.

Characteristics (%)	Epinephrine gp (n = 20)	Dopamine gp (n = 20)	p value
Reversal of shock by 45 min (%)	5 (25)	6 (30)	0.6
Haemodynamic stability during vasoactive drug therapy (%)	10 (50)	6 (30)	0.3
Duration of vasoactive drugs (min) <sup>a</sup>	998 (709, 1675)	972 (724, 1441)	1.0
Neonates requiring additional vasoactive drugs (%)	18 (90%)	17 (85%)	0.3
Lactate clearance at 45 min (%)	20 (– 6, 48)	15 (– 1, 45)	0.4
Lactate clearance at 24 h (%)	– 3 (– 20, 80)	0 (– 22, 23)	0.3
Intra ventricular haemorrhage (any grade, %)	8 (32)	4 (16)	0.2
Necrotizing Enterocolitis (stage II/ III, %)	4 (20)	4 (20)	1.0
Retinopathy of prematurity (all stages, %)	5 (25)	2 (10)	0.4
Bronchopulmonary dysplasia (%)	1 (5)	1 (5)	1.0
All-cause mortality by 28 days (%)	14 (70)	16 (80)	0.7

# C. NOREPINEFRINA

- Tiene un **poderoso efecto  $\alpha$  adrenérgico**, menor efecto  $\beta$  1:
  - Aumentando la resistencia vascular sistémica.
  - Mejora el flujo coronario.
- **Aumenta Presión sistólica y diastólica.**



**Presentación:**  
10mg/10mL.

0,05-0,2 ug/kg/min

*En situaciones de bajo GC  $\uparrow$  flujo coronario por incremento de presión perfusión...*

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Norepinephrine naturally occurring sympathomimetic amine	Adrenoreceptor stimulation and cAMP strong $\alpha$ agonist	Weak $\beta$ agonist	Potent vasoconstrictor	Pulmonary vasodilation	Unknown	2-5 min	Tachycardia	Effective in refractory vasodilator physiology And vasodilatory shock with pulmonary hypertension	Dose ranges as per desired effect

Joynt C and Cheung P-Y . Front Pediatr. 2018 Apr 13;6:86.

Elsayed Y., Abdul Wahab MG. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1277-1291.

REGULAR ARTICLE

# Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock

MY Rizk, A Lapointe (lapointe\_anie@hotmail.com), F Lefebvre, KJ Barrington 

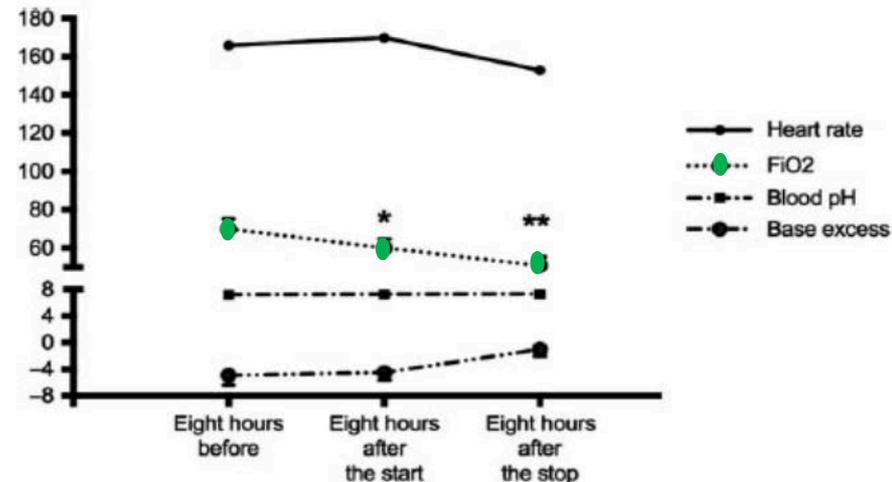
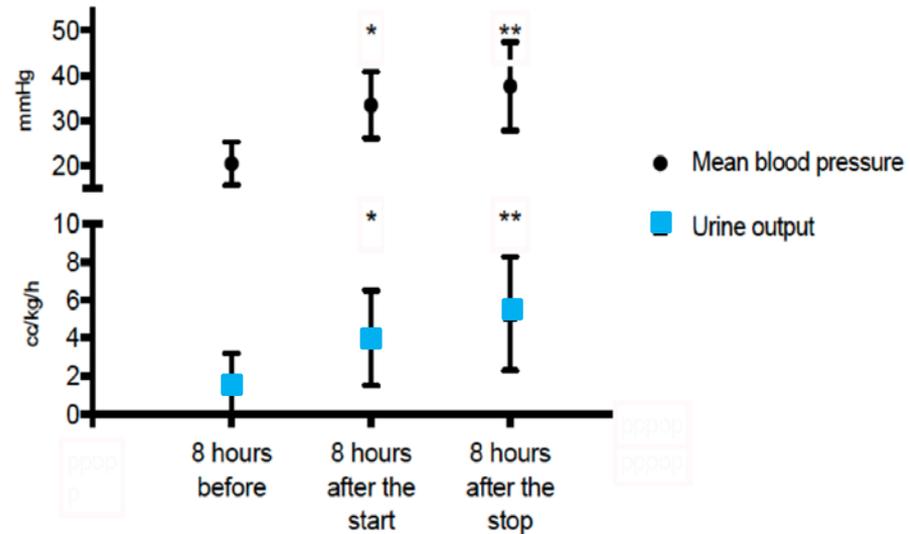
Objetivos: efectos HDN BIC NE en RNPT.

Métodos: ficha clínica N° 30 RNPT <34 sem.

- RN 2009- 2011 UCIN Hospital Sainte-Justine, Montreal, Quebec. → E° retrospectivo.
- Análisis cambios HDN, diuresis y FIO2 8 hrs antes y 8 hrs post inicio BIC.

## Resultados:

- El tratamiento con NE es útil para mejorar la PA y diuresis durante el shock séptico RNPT.
- Se necesitan más estudios para demostrar la eficacia y seguridad en RNPT.



---

## II. INODILATADORES

Dobutamina

Milrinona



# A. DOBUTAMINA

## ■ Indicaciones:

- Falla de bomba → Bajo GC por ICC y shock cardiogénico con RVS normal o alta.
- Miocarditis – Miocardiopatía dilatada - Cirugía cardíaca.

## ■ Acción: efecto $\beta 1 - \beta 2$ .

- $\beta 1 \rightarrow$  Inótropo – con efecto Cronótropo menor a otros b-agonistas.
- Poco efecto  $\beta 2$ : Vasodilatador coronario y sistémico.

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Dobutamine (Synthetic catecholamine)	Adrenoreceptor stimulation and cAMP Mainly $\beta 1$ and $\beta 2$ effects with some $\alpha 1$	Dose-related inotropic and chronotropic	Peripheral vasodilation	Unknown	Better than dopamine in improving blood flow, no proven effect on cerebral blood flow	2-5 min	High dose may worsen diastolic filling, if used with normal myocardial contractility	Best indicated in cardiogenic shock, and vasoconstrictive physiology	Dose ranges as per desired effect



Presentación:  
250 mg/20 mL.

2-20 ug/kg/min

# B. MILRINONA

- **Usos:** GC bajo con RVS normal o alta, disfunción diastólica.
- **Efectos:**
  - ↓ Consumo O2 miocardio.
  - Inótropo – Lusitropismo.
  - Vasodilatador pulmonar y sistémico: ↑ GC y ↓ post carga.



Presentación:  
ampolla 10 mg/ 10 mL  
**0,3-0,9 ug/kg/min**

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Milrinone	Phosphodiesterase-III inhibition and cAMP ↑	Inotropy (enhances myocardial contractility) and lusitropy (promotes myocardial relaxation)	Systemic vasodilator	Pulmonary vasodilator	Unknown	4 h in term infant 10 h in preterm infants	Hypotension It should be used with caution in very preterm, renal failure, and HIE due to long half-life and impaired renal excretion	Left and right myocardial dysfunction, pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide Vasoconstrictor physiology Post-PDA ligation low cardiac output syndrome	Dose ranges as per desired effect 0.3 to 0.9 µg/kg/min

*OJO! No afecta cronotropismo a pesar de ↓ RVS*

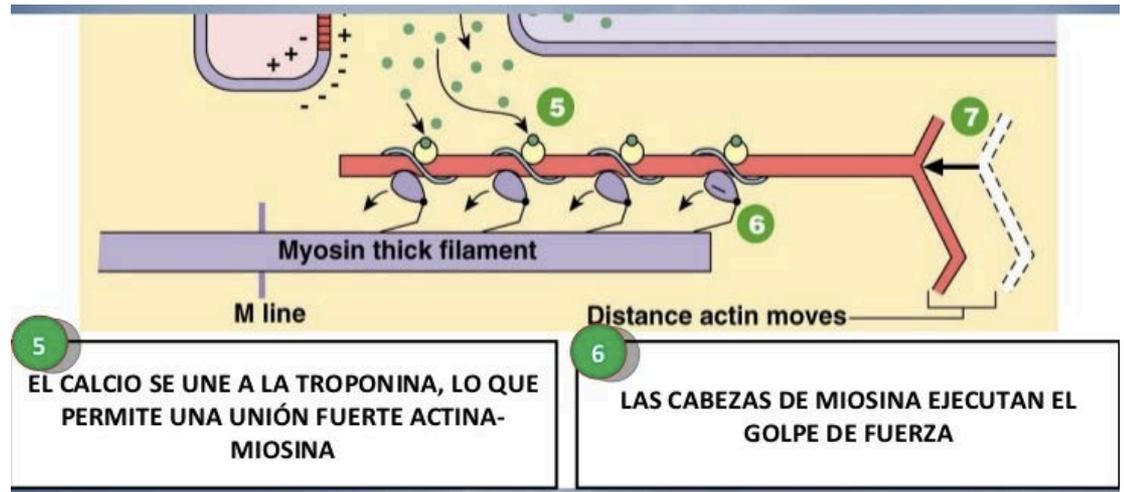
Joynt C and Cheung P-Y . Front Pediatr. 2018 Apr 13;6:86.

Elsayed Y., Abdul Wahab MG. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1277-1291.

# III. SENSIBILIZADORES DEL CALCIO

## Levosimendán

- Mejora unión calcio a **Troponina-C** en el músculo estriado:
  - **Inótropo potente.**
  - **No aumenta consumo de O<sub>2</sub>.**
- Abre canales ATP dependientes de K en músculo liso vascular:
  - **Vasodilatador arteriolar y venoso.**



Presentación:  
2,5 mg/mL

0,05-0,2 ug/kg/min



Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Levosimendan	Calcium sensitization	Inotropy	Systemic vasodilator	Pulmonary vasodilator (Limited evidence)	Unknown	60 min	Hypotension	Limited evidence in neonates Postoperative myocardial dysfunction in CHD	Infusion: 0.05 to 0.2 µg/kg/min

# IV. RECEPTORES VASOPRESINA

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
<p>Vasopressin naturally occurring hormone</p>  <p>Presentación: 40 U.I./2 ml</p>	<p>V1 (vascular), V2 (renal), V3 (CNS)</p> <p>Negative inotropic effect</p>	<p>Potent vasoconstrictor</p>	<p>Pulmonary vasodilator</p>	<p>Renal and coronary vasodilator</p>	<p>10-30 min</p>	<p>Hyponatremia May impact myocardial performance in higher doses Unknown long-term safety in preterm infants</p> <p>Transient thrombocytopenia. Liver necrosis. Limb necrosis.</p>	<p>Effective in refractory vasodilatory physiology And vasodilatory shock with pulmonary hypertension Vasopressin has been shown to increase SVR, and urine output in patients with vasodilatory shock and unresponsiveness to catecholamines</p>	<p>Dose ranges as per desired effect 0.0003 to 0.0012 IU/kg/min</p>	
<p>Terlipressin</p>  <p>Presentación: 1 mg/5 mL</p>	<p>Long-acting form of vasopressin</p> <p>Negative inotropic effect</p>	<p>Potent vasoconstrictor</p>	<p>Pulmonary vasodilator</p>	<p>Renal and coronary vasodilator</p>	<p>6 h</p>	<p>Similar to vasopressin</p>	<p>Long-acting form of vasopressin has been reported to reverse vasodilatory shock</p>	<p>0.04 mg/kg followed by 0.02-0.04 mg/kg every 4-6 h</p>	

Joynt C and Cheung P-Y . Front Pediatr. 2018 Apr 13;6:86.

Elsayed Y., Abdul Wahab MG. Eur J Pediatr. 2022 Mar;181(3):1277-1291.

# Effect of Vasopressin on Systemic and Pulmonary Hemodynamics in Neonates

2021

Thomas Budniok, MD<sup>1</sup> Yasser ElSayed, MD, PhD<sup>1</sup> Deepak Louis, MD, DM<sup>1</sup>

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y efectos sistémicos y pulmonares de VP en RN.

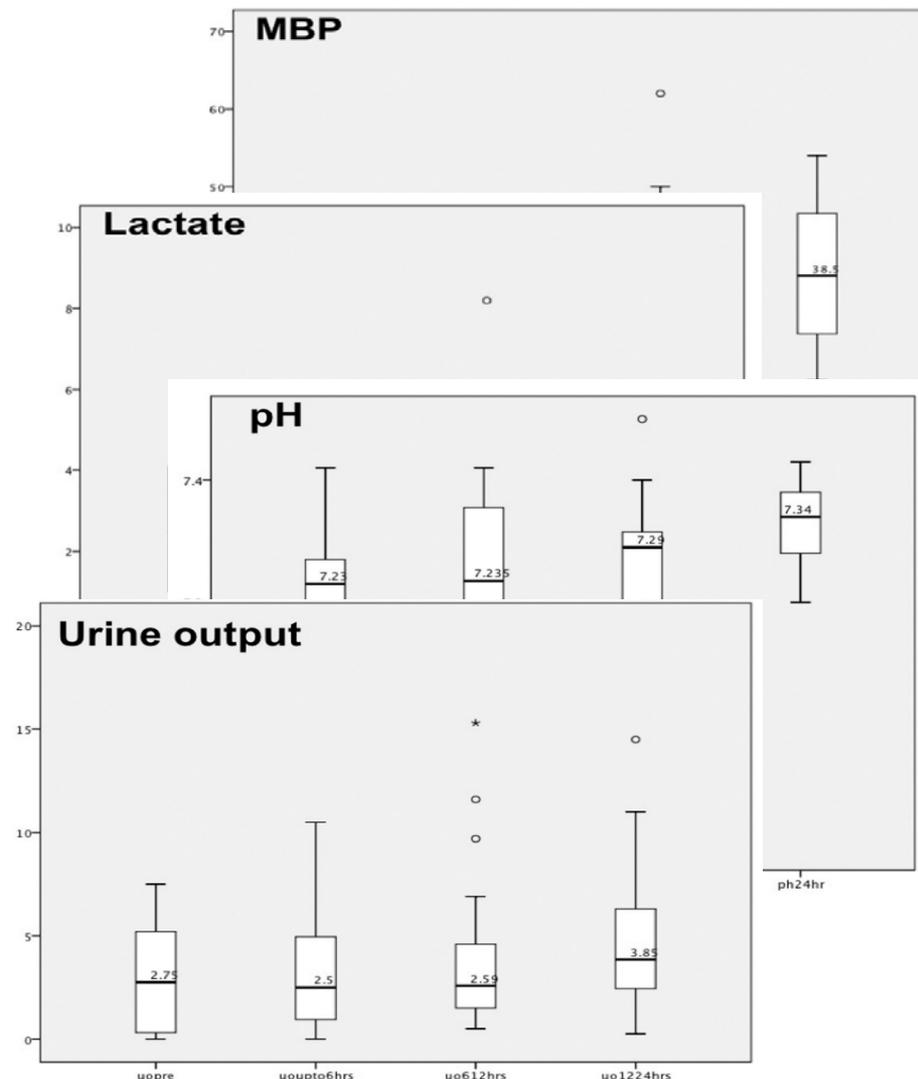
**Diseño del estudio:** E° retrospectivo (fichas clínicas), 2 UCIN en Winnipeg, Manitoba, VP entre 2011 y 2016.

- Resultado primario: PAM posterior a la VP.
- Resultados 2°: PAS y PAD, pH, diuresis, lactato, PMVA y req O<sub>2</sub>.

**Resultados:** N° 33 episodios de 26 RN/ edad 4-25 ddv, promedio 14). Dosis Mediana de inicio 0,3 mU/kg/min (RIC: 0,2-0,5).

- PAM/PAS/PAD mejoró significativamente post inicio VP de 28 a 39 mm Hg a las 24 hrs del inicio ( $p < 0,001$ ).
- pH, lactato y req O<sub>2</sub> mejoró significativamente, mientras que la diuresis mejoró marginalmente.
- Hiponatremia en 21 (64%) e hiponatremia severa en 7 (33%).

**Conclusión:** VP parece ser una terapia de rescate prometedora en RN con shock resistentes a catecolaminas o HTPP refractaria.





Systematic Review

# Efficacy and Safety of Vasopressin and Terlipressin in Preterm Neonates: A Systematic Review

Abdulrahman Al-Saadi <sup>1,\*</sup>, Katelyn Sushko <sup>2</sup>, Vivian Bui <sup>3</sup>, John van den Anker <sup>4,5,6</sup>, Abdul Razak <sup>7,8</sup> and Samira Samiee-Zafarghandy <sup>9</sup>

Objetivo: evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de AVP y terlipresina para RNPT.

Métodos: búsquedas estudios de AVP y terlipresina en TTO de hipotensión de cualquier causa en RNPT →MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Google Scholar hasta septiembre de 2021.

Resultados: N° 15 estudios/148 RNPT →uso AVP (n = 12/144) o terlipresina (n = 3/4)

- Mejoría marcadores de perfusión de órganos en 143 (99 %) RN con AVP y 3 (75 %) con terlipresina.
- Tasa mortalidad 41 % (n = 59) y 50 % (n = 2) con AVP y terlipresina, respectivamente.
- Hiponatremia fue RAM mas frecuente (n = 37, 25%).

## Conclusión:

- La AVP/terlipresina pueden mejorar los valores PA y perfusión de órganos en RN con hipotensión refractaria.
- Se necesitan estudios sobre la dosificación óptima, eficacia y seguridad de AVP/terlipresina en RNPT.

Table 4. Summary of findings.

AVP/Terlipressin Compared to the Standard Treatment Approach for Hypotension and Persistent Pulmonary Hypotension in Preterm Neonates			
Outcome	Effect	Number of Participants	Certainty in the Evidence
End-organ perfusion assessed using the following outcomes: systolic, diastolic or mean blood pressure, need for inotropic support, urine output, and serum lactate.	The direction of effect was unclear; the majority of studies showed improvements in blood pressure and need for inotropes but not urine output and serum lactate.	144 (1 randomized trial; 3 retrospective studies; 4 case series; 4 case reports; 1 case report abstract)	Very low ⊕○○○ (due to serious risk of bias, imprecision and inconsistency)

# V. OTROS FÁRMACOS PARA EL SHOCK

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Half-life	Side effects	Recommended indications as per the underlying pathophysiology	Dosage
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow				
Volume expansion	Increase cardiac output	Improve performance only if impaired performance is secondary to underfilling	-	-	Transient increase in blood flow	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excessive volume expansion in preterm babies may be associated with higher mortality</li> <li>No sustainable significant effect on cerebral blood flow</li> <li>May cause volume overload on euvolemic infants</li> </ul>	Indicated with evidence of volume depletion. Fluid volume >20 ml during the first week of life may increase incidence of IVH and BPD, unless guided by echocardiography	> 20 ml/kg should be given with caution
Hydrocortisone	Increase number and sensitization of adrenoreceptors to circulating catecholamines	No effect	Increase PVR	Unknown	Unknown	1.7 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased risk of gastrointestinal perforation, particularly when hydrocortisone is used in conjunction with indomethacin</li> </ul>	Better than placebo in refractory hypotension. Should not be used routinely because of unknown long-term safety	Variable, dose ranges as per desired effect. May start at 2 mg/kg as loading then 0.5 mg/kg/dose q 6-8 h

2017

# Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EIPAGE 2 cohort study

Xavier Durrmeyer,<sup>1,2</sup> Laetitia Marchand-Martin,<sup>2</sup> Raphaël Porcher,<sup>3</sup> Geraldine Gascoin,<sup>4</sup> Jean-Christophe Roze,<sup>5</sup> Laurent Storme,<sup>6</sup> Geraldine Favrais,<sup>7</sup> Pierre-Yves Ancel,<sup>2</sup> Gilles Cambonie,<sup>8</sup> for the Hemodynamic EIPAGE 2 Study Group

**Objetivo:** Comparar resultados al alta hospitalaria de RNPT <29 sem con hipotensión I° 72 hr de vida (PAM<EGsem), con/sin tratamiento antihipotensivo (Bolos líquidos, inotrópicos y/o corticoides).

**Estudio:** Cohorte prospectivo, Francia en 2011 → 60 UCIN.

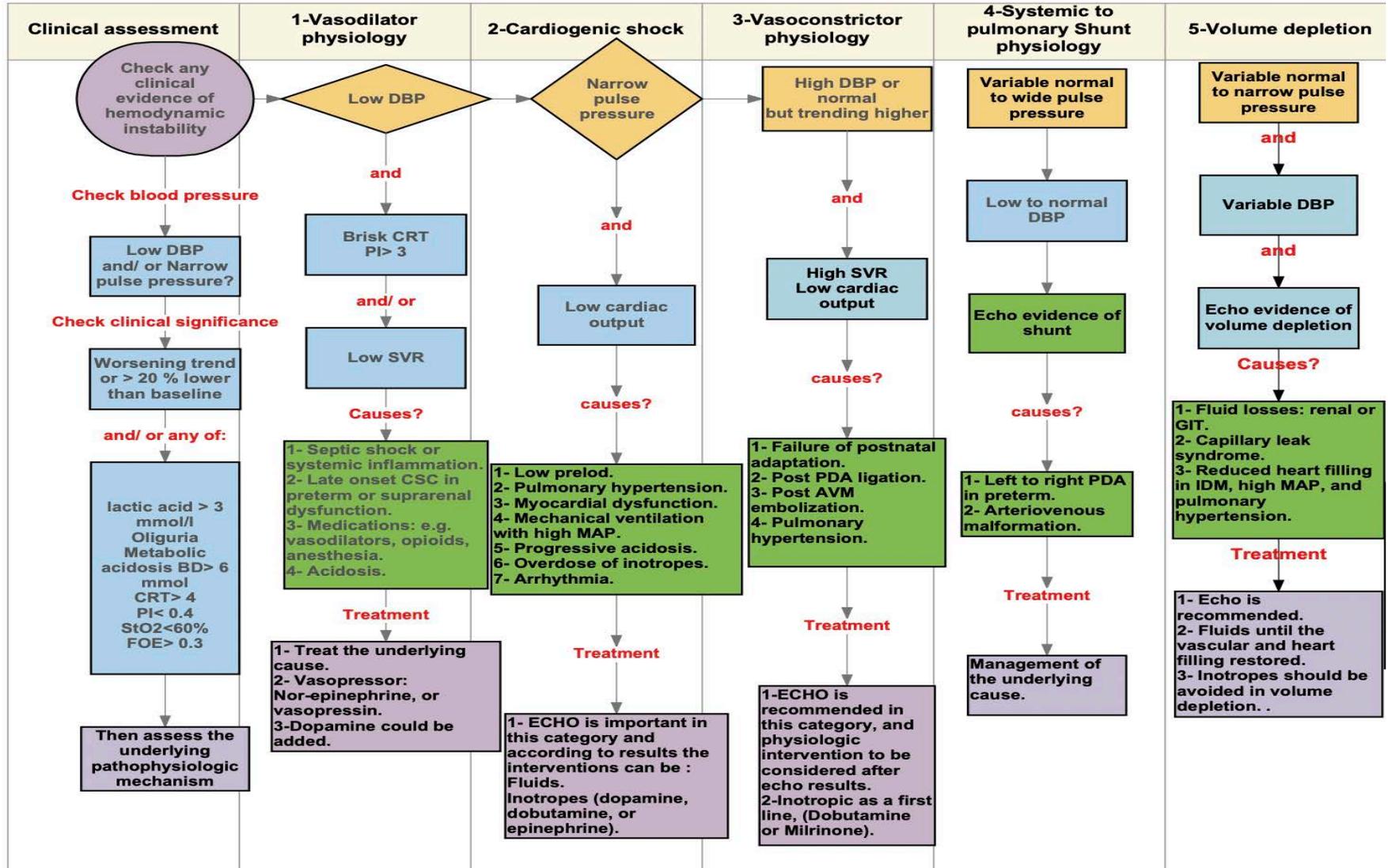
**Resultado I°:** alta hospitalaria sin morbilidad (NEC, anomalías cerebrales graves, DBP, o ROP).

- N° 1532 RN, 131 fueron tratados solo por hipotensión aislada y 325 sin tratamiento.
- RN tratados con mejor supervivencia (61,3 % v/s 48,7 %; p=0,049) y < anomalías cerebrales (10,1 % v/s 26,5 %, p=0,002).

**Table 1** Survival and severe neonatal morbidity at discharge according to antihypotensive treatment

	No. of events/total (%)					
	Overall cohort*			Matched cohort		
	Untreated	Treated	p Value†	Untreated	Treated	p Value‡
Survival without severe morbidity at discharge§	170/325 (54.7)	78/131 (61.3)	0.20	58/119 (48.7)	73/119 (61.3)	0.049
Survival at discharge	262/325 (82.2)	107/131 (82.2)	0.99	92/119 (77.3)	99/119 (83.2)	0.29
Severe cerebral lesion	58/321 (16.9)	15/131 (10.9)	0.10	31/117 (26.5)	12/119 (10.1)	0.002
Grade III IVH or IPH	49/321 (14.1)	14/131 (10.0)	0.23	26/117 (22.2)	12/119 (10.1)	0.015
Necrotising enterocolitis	16/321 (4.8)	4/130 (3.5)	0.58	6/118 (5.1)	4/119 (3.4)	0.52
Among survivors						
Severe bronchopulmonary dysplasia (BPD)	61/259 (22.6)	21/107 (18.0)	0.32	20/91 (22.0)	19/99 (19.2)	0.64
Severe retinopathy of prematurity	10/262 (3.5)	1/107 (0.8)	0.12	2/92 (2.2)	1/99 (1.0)	0.53

# RESUMEN Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS



# CONCLUSIONES

- El manejo de la inestabilidad hemodinámica es un desafío debido a la *complejidad del diagnóstico y de la comprensión de la fisiopatología*.
- En general la DVA mas utilizada en neonatología es DA, pero es importante formular un *enfoque farmacológico* basado en la fisiopatología de la *causa del shock*.
  - Shock 2° vasodilatación: 1° tratar la causa → NE o vasopresina. DA puede ser agregada.
  - Shock cardiogénico: DA, Dobutamina o Epi.
- Muchos estudios validados de DVA en adultos y *poca evidencia en neonatología*.

# BIBLIOGRAFÍA

- Elsayed Y., Abdul Wahab MG. *Eur J Pediatr.* 2022 Mar; 181(3):1277-1291.
- Joynt C and Cheung P-Y. *Front Pediatr.* 2018 Apr 13;6:86.
- Schwarz CE, Dempsey EM. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;25(5):101121.
- Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; **102**:F490–F496.
- Baske K, Saini SS, Dutta S, Sundaram V. *Eur J Pediatr.* 2018 Sep; 177(9):1335-1342.
- St Peter D, Gandy C, Hoffman SB. *Neonatology.* 2017; 111(3):228-233.
- Rizk MY, Lapointe A, Lefebvre F, Barrington KJ. *Acta Paediatr.* 2018 Mar; 107(3):408-413.
- Sánchez Luna M., Franco ML. “Shock Neonatal”. *Asociación Española de Pediatría.* (2018). Madrid. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
- Tapia, J.L., González A. (2018). Cap 48 Shock del RN. Luco M, et al. *Neonatología.* Ed 4°. (p 415-421)
- Budniok et al. *Am J Perinatol.* 2021 Oct;38(12):1330-1334.
- Al-Saadi, et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 13760.