

A dried branch with two leaves is positioned on the left side of the slide, extending horizontally across the bottom. The leaves are dark brown and have a slightly curled shape. The background is a light beige color with faint, wavy lines.

Hipotensión en el prematuro extremo

Patricia Alvarez Cantwell
Neonatología
Hospital Puerto Montt

Septiembre 2015



Magnitud del problema

- Múltiples definiciones— quince hasta ahora

1, 2 o ≥ 3 mediciones PAS, PAD PAM por debajo del p5

1, 2 o ≥ 3 mediciones PAM menor que la EG del RN

1, 2 o ≥ 3 menor de 25 mmHg



Incertidumbre...

- Condición intrínsecamente anormal de la prematuridad
- Transición
- Fisiopatología compleja
- Infecciones
- Etc, etc...



Perfusión tisular

- Interacción entre PA, flujo sanguíneo sistémico, entrega de oxígeno a los tejidos, demanda de oxígeno tisular.
 - Color
 - Llame capilar
 - Diuresis
 - Lactato sérico
 - Acidosis

Park, H. -K. Optimal Blood Pressure in Preterm Infants. *Neonatal Med* **21**, (2014).



Prácticas ancestrales

- Definición PAM menor de la EG
- Primera intervención: volumen
- Inótropo inicial: dopamina
- Segunda línea: dobutamina

Pero... mejorar la PA basándose en valores de referencia no mejora los resultados y potencialmente podría ser deletéreo

Dempsey, E. Challenges in Treating Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Children*(2015). doi:10.3390/children2020272

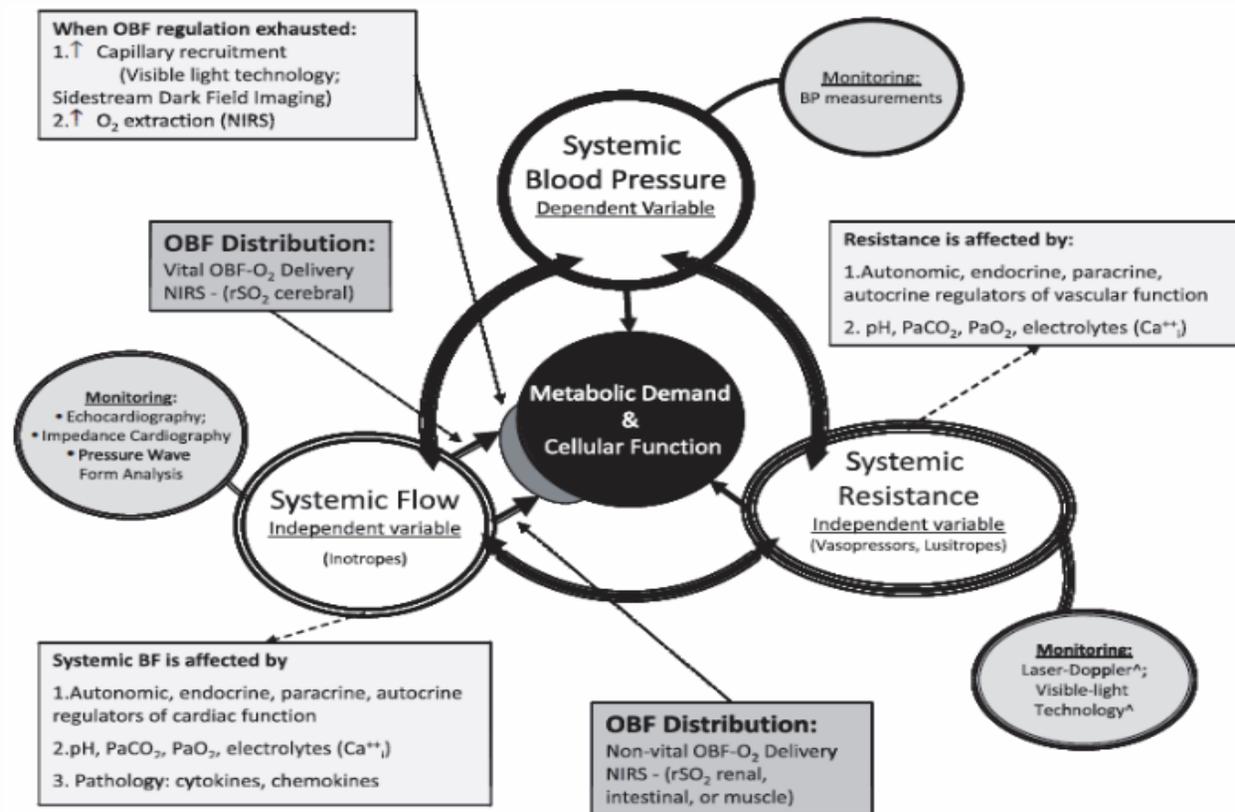


Figure 3. Interaction among and monitoring of blood pressure (BP), blood flow, blood flow distribution and systemic vascular resistance (SVR). To satisfy cellular metabolic demand, the intricate relationship among blood flow, vascular resistance, and BP takes place. Regulation of organ blood flow distribution, capillary recruitment and oxygen extraction is also essential for the maintenance of hemodynamic homeostasis. Among these three fundamental factors determining basic cardiovascular function, cardiac output (CO) and SVR are the independent variables that are regulated by the body and BP is the dependent variable by the two independent variables. Abbreviations: CBF, cerebral blood flow; NIRS, near infrared spectroscopy; OBF, organ blood flow; rSO₂, regional tissue oxygen saturation. From Soleymani S, et al. J Perinatol 2010;30:S38-45 [9].



¿Debemos preocuparnos tanto por la PA?

- La PAM durante las primeras 24 horas de vida es menor de la EG en el 50% de los PT <32sem: 1 a 2 mmHg menos que la EG en promedio
- Hay un grupo que tiene incluso < 5mmHg menos que la EG
 - Embarazos múltiples
 - Cesárea de urgencia
 - Apgar < 7 a los 5 minutos
 - VM durante el primer día
- Valores más bajos de PA se asocian a HIV y DBP
- Tratamiento con inótrupos se asocian a 86% aumento del riesgo de HIV

Dempsey, EM. Under pressure to treat? *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal* ... (2015). at <<http://fn.bmj.com/content/early/2015/06/28/archdischild-2015-308667.short>>



Hipotensión permisiva (24 hrs)

- Intervenciones basadas en un conjunto de parámetros no sólo la PA
 - NIRS
 - ECO funcional (flujo SVC, gasto VD)
 - Hallazgos clínicos:
 - Llame capilar
 - Diuresis
 - Acidosis
 - Lactato

Dempsey, Hazzani, A. & Barrington. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **94**, F241–4 (2009).

Es importante!

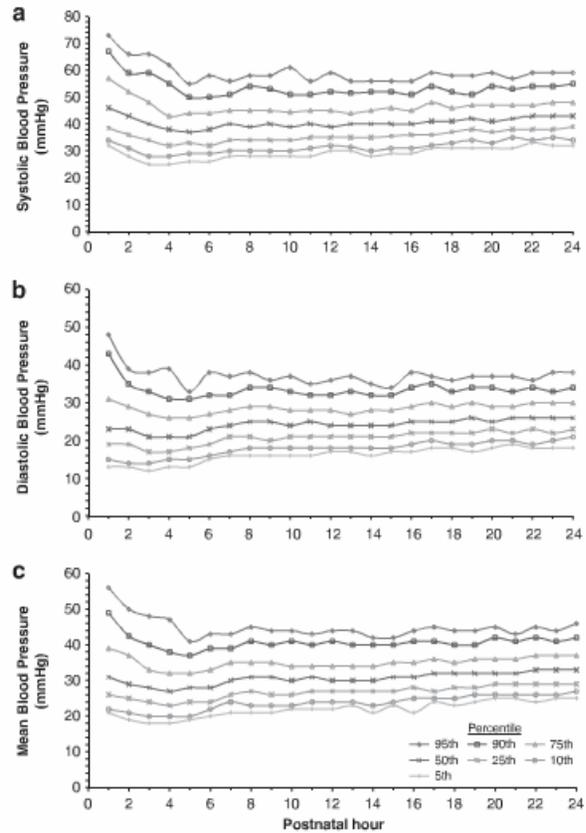


Figure 1. Systolic (a), diastolic (b) and mean (c) arterial blood pressure curves over the first 24h for extremely preterm infants

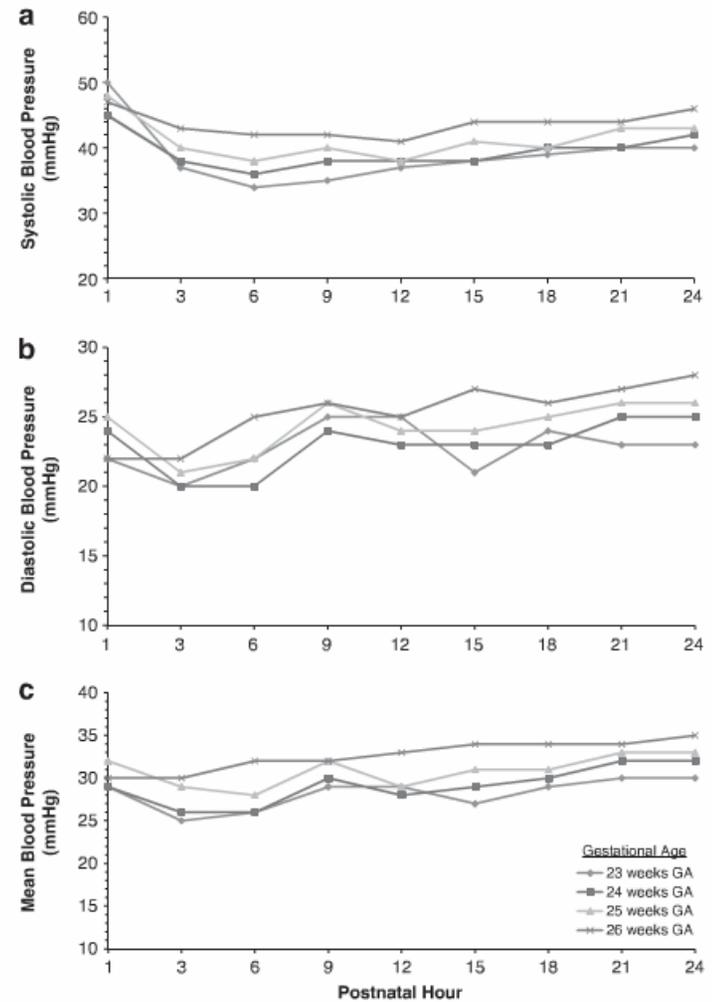


Figure 2. Gestational age-specific changes in the systolic (a), diastolic (b) and mean (c) arterial blood pressure 50th percentile curves over the first 24 h.

Table 2 Lowest mean arterial blood pressure during the first 24 h and gestational age (completed weeks)

Gestational age (weeks)	Number of infants with data	Lowest mean arterial blood pressure (mm Hg; median (IQR))
22	25	21 (18–25)
23	178	21 (19–24)
24	339	22 (20–25)
25	431	24 (21–26)
26	583	24 (21–28)
27	666	26 (22–29)
28	725	27 (24–31)
29	725	29 (25–32)
30	709	30 (27–34)
31	526	31 (27–35)
All	4907	27 (23–31)

Faust K, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F388–F392



¿Cómo nos aseguramos de un buen estado circulatorio entonces?

- Reconocer que por ahora es una evaluación subjetiva
 - Piel, riñón y cerebro
 - Color, perfusión, diuresis, nivel de actividad
 - Parámetros de laboratorio
 - Lactato, pH, BE y Hb

Entrando:

NIRS, Eco funcional, medidas de gasto cardíaco no invasivas



Prevención

- Optimizar el período de transición
 - Ligadura tardía de cordón
 - Ordeñamiento del cordón
 - Optimizar el soporte respiratorio
 - VNI mejor que la VM
 - Minimizar el uso de opioides
 - No usar de rutina en VM
 - CORTICOIDES ANTENATALES



Volumen

- Lo primero que hacemos... Pero
 - No hay hipovolemia en la mayoría de los casos
- No es inocuo y se asocia a DBP, HIV y DAP hemodinámicamente significativo
- Uso juicioso de fluidos



Catecolaminas

- Dopamina:
 - Se usa hace 40 años para subir la PA
 - No hay estudios de dopa vs placebo
 - Hay 11 estudios que se están haciendo de dopa vs otros inótropos
 - Hay 8 estudios de dobuta vs otros inótropos
 - Hay 2 de epinefrina
 - Hay 1 de vasopresina
 - Hay 1 de corticoides profilácticos

Table 1. Mechanism of Action and Dosages of Inotropes^a

Drug Dosage	Vascular			Cardiac		
	Peripheral Vasoconstriction		Peripheral Vasodilation	Contractility		Rate Contractility
	α_1	α_2	β_2	α_1	β_1	β_2
Dopamine, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$						
0.5–2	0	0	0	0	+	0
2–6	0/+	0	++	0/+	++++	++
>6–10	++++	0	+	+++	++++	+
Dobutamine, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$						
2–10	+	0	++	+	++++	++++
1–20	++	0	++++	+++	++++	++++
Epinephrine, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$						
0.01–0.1	++	++	+++	+	++++	++++
>0.1	++++	++++	+	+++	++	++
Norepinephrine, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$						
0.05–0.5	++++	++++	0/+	++	+++	++

^aSpecific dose responses are based on data in children and adults.

Ruoss, J., McPherson, C. & DiNardo, J. Inotrope and Vasopressor Support in Neonates. *NeoReviews* **16**, e351–e361 (2015).



Dopamina

- Aumenta la PA aumentando la RVP lo que puede llevar a disminución de la perfusión sistémica
- La única certeza es que la dopamina es más efectiva que la dobutamina para subir la PA
- Altera los niveles de TSH y T4 en forma reversible



Dobutamina y Epinefrina

- La dobutamina aumenta la contractilidad y el gasto cardíaco izquierdo y el flujo de SVC.
- La epinefrina es tan efectiva como la dopamina en subir la PA y también aumenta el gasto cardíaco derecho e izquierdo
- No hay evidencia a corto o largo plazo de beneficios.



Milrinona

- Mejora la contractilidad y reduce la RV pulmonar.
 - Hay alteraciones de los receptores de la PDE dependientes de la EG y del momento de la transición que hacen pensar que puede no ser un buen inótropo para usar en esta situación
- La dosis de carga se asocia a hipotensión sistémica
- Sólo hay un estudio que no mostró ventajas en el contexto de las primeras 24 horas
- Post ligadura de DAP



Corticoides

- Sube la PA indiscutiblemente en PT
- Incertidumbre respecto de la dosis óptima y efectos a corto y largo plazo
- Ojo con la indometacina

- Se han intentado estudios pero tienen problemas de reclutamiento por la resistencia de los clínicos



Estudios en curso

No es fácil

HIPHOP (hipotension in prematurity, health outcomes protocol) y NICHD tuvieron que ser suspendidos por problemas de reclutamiento 16/120.

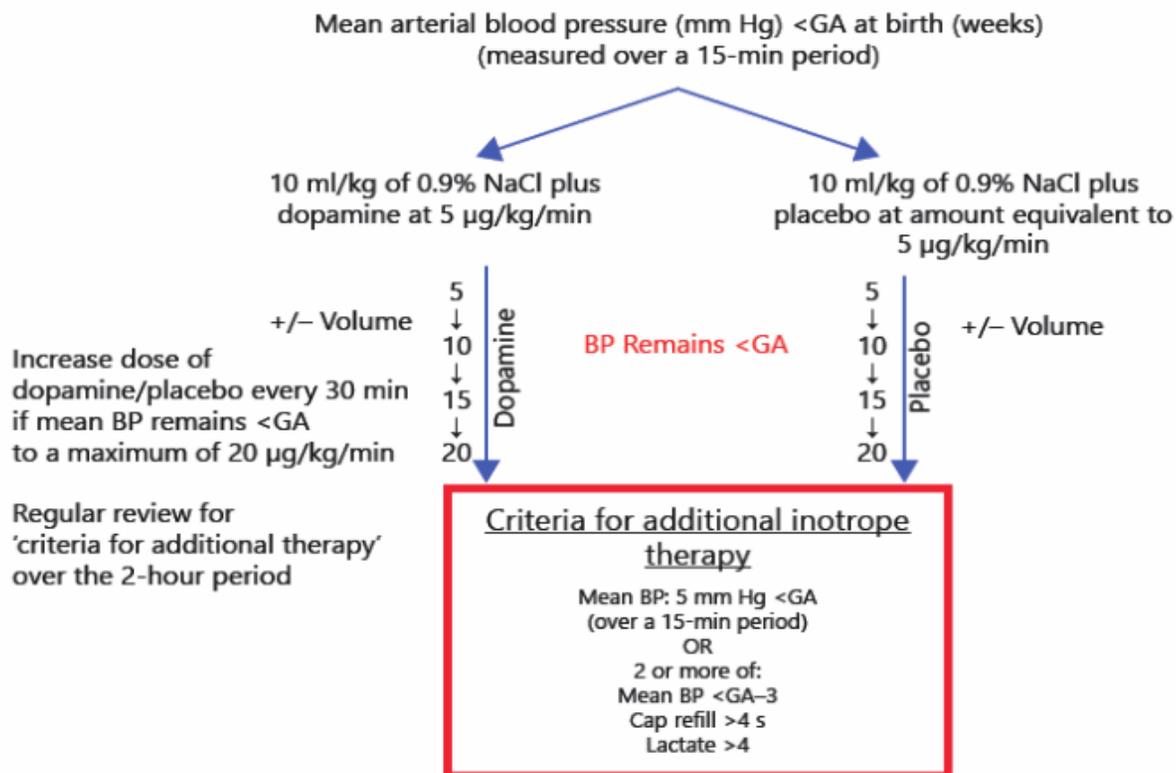
1. HIP compara manejo standard con volumen + dopa vs hipotensión permisiva (placebo) a corto y largo plazo
2. Neocirculation.eu estudia la dobutamina a nivel de SVC
3. TOHOP estudia el NIRS para guiar el uso de inótropos y sus informes preliminares indican un cambio de paradigmas– SaO₂ cerebral



Management of Hypotension in Preterm Infants (The HIP Trial): A Randomised Controlled Trial of Hypotension Management in Extremely Low Gestational Age Newborns

E.M. Dempsey^a K.J. Barrington^e N. Marlow^g C.P. O'Donnell^b J. Miletin^c
G. Naulaers^h P.-Y. Cheung^f D. Corcoran^d G. Pons^j Z. Stranak^k D. Van Laereⁱ
on behalf of the HIP Consortium

^aDepartment of Paediatrics and Child Health, Neonatal Intensive Care Unit, University College Cork, Wilton, and
^bNational Maternity Hospital, ^cCoombe Women and Infants University Hospital Dublin, and ^dRotunda Hospital, Dublin,
Ireland; ^eCentre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Que. and ^fUniversity of Alberta, Edmonton, Alta.,
Canada; ^gUniversity College London, London, UK; ^hKatholieke Universiteit Leuven, Leuven, and ⁱNeonatale Intensieve
Zorgen, UZA, Edegem, Belgium; ^jNational de la Santé et de la Recherche Medicale, Cochin-Saint Vincent de Paul Hospital,
Paris, France; ^kInstitute for the Care of Mother and Child, Prague Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague,
Czech Republic



Gas within approx. 1 h of randomisation
Gas at approx. 2 h or at time of additional therapy
Wean study drug as per protocol



Figure 4. Treatment algorithm for the management of low BP in extremely preterm infants during the first 72 h of life; The HIP (hypotension in preterm infant) Trial. HIP is designed to evaluate two strategies in a randomized controlled trial, and define the efficacy of the most commonly used inotropic medication, dopamine. From Dempsey EM, et al. Neonatol 2014;105:275-81 [22].



Mientras tanto...

- Uso juicioso de volumen e inótrupos sobre todo en las primeras 24 horas
- Ligadura tardía u ordeñamiento
- VNI
- Corticoides antenatales



Y los vasoactivos?

- Estándar de cuidado sugiere el uso de dopamina como primera línea para el manejo de hipotensión e hipoperfusión para todo (transición, sepsis HTPP)
- Pero eso está cambiando
 - Dobutamina para la transición
 - Epinefrina para la sepsis
 - Norepinefrina y vasopresina para la sepsis
 - Milrinona para la HTPP
 - Corticoides precoces y en HTPP

Ruoss, J., McPherson, C. & DiNardo, J. Inotrope and Vasopressor Support in Neonates. *NeoReviews* **16**, e351–e361 (2015).