

AUTORES

Este documento ha sido preparado por los Doctores **Augusto Sola, Sergio Golombek y Diana Fariña** con la colaboración de **todos los participantes del consenso clínico** (lista de participantes al final del documento) y de los dos expertos **“líderes de opinión”**.

El Grupo de Consenso trabajó a lo largo del 2008 bajo la guía y liderazgo de los coordinadores de cada subgrupo y la reunión del Grupo de Consenso se realizó en Mar del Plata durante el Congreso de SIBEN con mucho trabajo posterior por medio de múltiples comunicaciones electrónicas.

Una versión (mucho) más breve y algo diferente se enviará a publicar en una revista con revisión por pares, después de algunas revisiones más en el futuro.

Este documento que se entrega no ha sido revisado por pares, pero sí se ha discutido y evaluado por más de 40 neonatólogos en diferentes versiones preliminares, basándose en más de 300 publicaciones. Es el resultado del esfuerzo y contribución de muchos. Pensamos que es un consenso completo y actualizado en un tema muy complejo, y esperamos que sea de utilidad para que un gran número de recién nacidos con alteraciones hemodinámicas reciban un cuidado más racional y algo más uniforme, sin tanta disparidad.

NOTA: NO SE PUEDE UTILIZAR ESTE MATERIAL, TOTAL O PARCIALMENTE, SIN EL DEBIDO RECONOCIMIENTO Y CRÉDITO A LOS PARTICIPANTES DEL CONSENSO CLÍNICO DE SIBEN. SI SE PLANEA UTILIZARLO PARA ALGUNA PUBLICACIÓN O CAPÍTULO DE UN LIBRO, DEBE HACERSE TAMBIÉN CON PREVIA AUTORIZACIÓN DE LOS TRES DIRECTORES DEL CONSENSO.

El Dr Augusto Sola, en nombre de la Junta de SIBEN y de todos sus miembros, agradece profundamente a la persona que ha contribuido con una significativa donación anónima para pagar todos los costos de realizar esta impresión y poder realizar la distribución en forma gratuita a los profesionales de la salud neonatal. Estos son gestos que movilizan, estimulan y tienen nuestro más profundo reconocimiento y gratitud. ¡Sumar y no restar para mejorar la educación en neonatología! ¡Un inmenso y sentido agradecimiento!

ABREVIACIONES

| | |
|--------|--|
| DAP | Ductus Arterioso Permeable |
| DAP-HS | Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente Significativo |
| RN | Recién Nacido |
| RNT | Recién Nacido de término |
| RNPt | Recién Nacido pretérmino |
| EG | Edad Gestacional |
| PN | Peso al Nacer |
| ECN | Enterocolitis Necrotizante |
| DBP | Displasia Broncopulmonar |
| ROP | Retinopatía del Prematuro |
| INDO | Indometacina |
| IBU | Ibuprofeno |
| HIV | Hemorragia Intraventricular |
| LPV | Leucomalacia Periventricular |
| FSC | Flujo Sanguíneo Cerebral |
| ECO | Ecocardiograma |
| CPAP | Presión Positiva Continua a las Vías Aéreas |
| ARM | Asistencia Respiratoria Mecánica |
| SDR | Síndrome de Dificultad Respiratoria |
| PA | Presión Arterial |
| PAS | Presión Arterial Sistólica |
| PAM | Presión Arterial Media |
| PAD | Presión Arterial Diastólica |
| GC | Gasto Cardíaco |
| RVS | Resistencia Vascular Sistémica |
| RVP | Resistencia Vascular Pulmonar |
| FSS | Flujo sanguíneo sistémico |
| VCS | Vena Cava Superior |
| NIRS | Espectroscopía cercana a rayos infrarrojos |
| SIBEN | Sociedad Iberoamericana de Neonatología |

INTRODUCCION

En el año 2004 se creó la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), con el objetivo principal de contribuir a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos y sus familias en la población iberoamericana. SIBEN es una sociedad nueva, ahora con más de 2.400 miembros de 26 países. Es una sociedad sin fines de lucro de caridad pública, cuya misión es mejorar los resultados neonatales en la región. La visión, objetivos y logros se encuentran en la página web siben.net

Las alteraciones hemodinámicas del recién nacido son muy complejas. El Grupo de este II Consenso Clínico de SIBEN fue integrado por neonatólogos de diferentes países de Ibero-América (Consenso SIBEN, listado al final). Se trabajó durante varios meses con una metodología intensa y colaborativa y el Grupo se reunió en dos ocasiones en Septiembre del 2008 en Mar del Plata, Argentina, durante el V Congreso Iberoamericano de Neonatología (SIBEN).

En los últimos años se ha encontrado que los procesos de consenso médico pueden ser una vía de aumentar la colaboración profesional y también la uniformidad en los cuidados recibidos por los pacientes. La finalidad de los Consensos Clínicos de SIBEN es disminuir la brecha entre el conocimiento y lo que recibe cada recién nacido en la región, disminuyendo así la disparidad en los cuidados recibidos y mejorando los resultados a largo plazo.

El Dr. Augusto Sola inicia la idea de desarrollar "Consenso Clínicos de SIBEN" a partir de comienzos del año 2007. La idea y metodología de estos Consensos Clínicos se encuentra resumida en la página web (siben.net). Para este II Grupo de Consenso Clínico de SIBEN los Dres. Augusto Sola, Sergio G. Golombek y Diana Fariña convocaron a participar a dos expertos en el tema como "líderes de opinión", la Dra Adelina Pellicer Martínez y el Dr. Eduardo Bancalari y a más de 70 médicos de toda la región. Participaron los que se nombran en el cuadro al final del documento. Ellos, junto con los directores e investigadores principales y los dos expertos formaron el "Grupo de Consenso Clínico de SIBEN". Todos los integrantes de este Consenso Clínico SIBEN firmaron antes de participar un acuerdo de confidencialidad, de derechos intelectuales, de autoría y de conflicto de interés, que también se utilizará para los próximos grupos de Consenso de SIBEN que se planean para el futuro.

Los tres directores del Consenso elaboraron un listado de muchas preguntas de relevancia clínica sobre hemodinamia y las dividieron entre diferentes subgrupos de 3-5 neonatólogos de diferentes países. Para responder a las preguntas, cada subgrupo trabajó independientemente revisando en detalle la literatura relacionada a las preguntas asignadas. La problemática local o regional específica también fue investigada por cada subgrupo cuando se lo consideró necesario. Cada subgrupo envió su material, el que fue revisado por los tres Directores y los dos líderes de opinión. Luego se hicieron dos reuniones en Septiembre del 2008 en Mar del Plata, Argentina, durante el V Congreso Iberoamericano de Neonatología (SIBEN). Allí se hicieron las presentaciones de cada subgrupo y se debatió en persona, realizándose luego un "primer y muy extenso borrador" con los documentos iniciales y los aportes de los participantes en Mar del Plata. Desde antes de realizar el Consenso, fue claro que este tema de alteraciones hemodinámicas es de "alta complejidad" y arduo y que en muchos casos no iba a ser posible "consensuar" en forma unánime.

El resultado de estos esfuerzos colaborativos culmina en este documento que estuvo sujeto a 10 revisiones realizadas por muchos de los integrantes del Consenso en diversas etapas. En el manuscrito se presentan los varios temas elaborados por el grupo de Consenso. Para completar el manuscrito se realiza a modo de conclusión una lista abreviada de las recomendaciones y una serie de preguntas realizadas en marzo del 2009.

La bibliografía utilizada por los diferentes subgrupos es muy extensa (más de 300) y se incluye al final, sin citar específicamente en el texto las referencias correspondientes, lo que sí se hará para la versión final que se enviará a publicar.

CONCEPTOS Y DEFINICIONES DE INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

¿CÓMO SE DEFINE/DIAGNOSTICA: NORMOTENSIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO? ¿HAY ALGÚN RANGO DE PRESIÓN ARTERIAL QUE ASEGURE UNA PERFUSIÓN DE ÓRGANOS ADECUADA?

Definir normotensión en el recién nacido prematuro (RNpt) es difícil. El rango fisiológico normal de presión arterial es aquel que asegura adecuada perfusión a órganos vitales. La hipotensión en el prematuro es una complicación frecuente, si bien existe considerable variabilidad en la prevalencia reportada, el umbral estimado para el tratamiento y la naturaleza del tratamiento utilizado. Varios estudios han intentado definir en tablas valores o rangos “normales”, sin embargo tienen serias limitaciones en el diseño (datos retrospectivos; limitado número de pacientes, miden Presión Arterial (PA) invasivas y no invasivas, incluyen niños con peso adecuado y con bajo peso para la edad gestacional (EG), promedian datos aislados en un rango amplio de tiempo, ignoran el aumento de la PA con el aumento de la EG o el aumento de la PA con la edad postnatal.

La PA depende de la EG, del Peso al Nacer (PN), de la Edad Postnatal, de los fármacos o tóxicos maternos y de la vía del parto, entre otros. La PA es mayor a mayor PN y EG. La PA es directamente proporcional al PN y a la EG de tal forma que los RN de bajo peso tienen menor PA que los de peso adecuado a igual EG, por lo cual el PN es un factor independiente de la madurez del RN. La EG explica en mayor medida la variabilidad de la Presión Arterial Media (PAM) observada en las primeras 24 horas de vida en RN

prematuros (RNpt), con un incremento de 1,4 mmHg por cada semana de EG (desde PAM de 27 ± 4 mmHg a las 24-25 semanas EG hasta 39 ± 7 mmHg a las 32-33 semanas EG). En cambio, el PN explica en mayor medida la variabilidad observada entre las 24 a 72 horas de vida, con un incremento de 1 mmHg por cada 100 gramos de peso adicional.

Como vemos, es complejo precisar normalidad ya que el rango fisiológico normal de presión sanguínea, definido como la presencia de flujo sanguíneo orgánico normal, es desconocido en el prematuro y en el RNT. Barrington hace alusión a esto sin conocerse claramente la PA por debajo de la cual alguna intervención terapéutica mejoraría la evolución.

Leflore comenta que la lectura directa de la PA a través de un catéter arterial es el estándar de oro. Si bien este método es invasivo y sólo podrá ser utilizado en ciertas ocasiones, el monitoreo no invasivo de la tensión arterial por método oscilométrico es relativamente confiable aunque su correlación con la medición arterial invasiva es variable.

¿CÓMO SE DEFINE/DIAGNOSTICA HIPOTENSIÓN DEL PREMATURO PEQUEÑO EN LAS PRIMERAS 72-96 HORAS DE VIDA?

La definición de hipotensión continua siendo difícil. Entre las posibles aproximaciones para poder definir la hipotensión arterial estarían:

- PAM < 30 mmHg en cualquier prematuro después de las primeras 72 horas para edades gestacionales menores a 30 semanas. Este concepto es limitado ya que relativiza la importancia de la EG y postnatal. Para un niño de 25 semanas estaría en el percentil 50.
- PAM inferior a la edad gestacional en semanas: concepto que se relaciona con el percentil 10 de algunas tablas. El Joint Working Group de la British Association of Perinatal Medicine ha recomendado este criterio práctico, pero no hay datos publicados que avalen su validez, y además sería de mayor relevancia sólo en las primeras 24 horas de vida postnatal.
- Basado en estudios clínicos que han documentado lesión cerebral, pero no se ha demostrado una relación causa-efecto.
- Basada en estudios clínicos que han demostrado flujo sanguíneo cerebral (FSC) presión-pasivo (pérdida de autorregulación cerebral)

En la práctica clínica habitual, los límites de PA "normal" están definidos según EG y edad postnatal mediante valores que se ubican entre el percentil 5 (ó 10) y el 95 (o 90). Basados en estos datos, el límite inferior de PAM para el primer día de vida es similar a la EG del niño. Sin embargo, para el 3er día de vida, casi el 90% de los prematuros (aún los de 23 a 26 semanas) tendrán una $PAM \geq 30$ mmHg. La definición "más precisa" de hipotensión se refiere al nivel de presión arterial por debajo de la cual se pierde el flujo sanguíneo necesario en los órganos vitales. Como el flujo a los tejidos es difícil de medir en la práctica clínica se utiliza la medida de la presión arterial. Sin embargo, como vimos, los criterios para el diagnóstico de hipotensión no están bien definidos y aunque realmente lo importante desde el punto de vista clínico es la perfusión de los tejidos no está claro cuales son los niveles de presión arterial que resultarían en daño tisular. Existen tablas con valores de presión arterial basados en normativas estadísticas según la edad gestacional y la edad postnatal. No hay datos prospectivos acerca de nivel de PAM de seguridad o umbral de PAM que dicte la necesidad de tratamiento para garantizar una evolución más favorable. Todo lo referente a hipotensión/intervención publicado es retrospectivo. El estudio de Pellicer y col (Pediatrics 2009) es el primer estudio prospectivo y controlado donde hay un criterio definido de hipotensión, un umbral terapéutico, un objetivo de normotensión y un protocolo de intervención claros.

HIPOTENSIÓN DEL PREMATURO PEQUEÑO PASADA LA ETAPA NEONATAL PRECOZ

El aumento de la PAM con la edad postnatal es independiente del PN y EG. La edad postconcepcional es el principal determinante. Cuando este efecto se analiza en un periodo mayor de tiempo, la PA sistólica (PAS) es en promedio 30 mmHg mayor a los 4 meses de edad postnatal comparada con la observada a los 7 días de vida.

Bijana y col encontraron en una serie de 12.552 registros en RN estables que la PA aumentó significativamente con la edad postnatal en RNT y prematuros. El porcentaje de aumento con la edad fue mayor en prematuros que en RNT. La PA aumentó el 26% a los 7 días y el 51% a los 30 días en los más pequeños (< 28 semanas) en relación a un aumento de 12,7% y 22.3% a los 7 y 30 días en los RNT.

Zubrow reportó datos de PA no invasiva en 608 RN internados en una UCIN entre el día 1 y 99 de vida; de los casos incluidos solo 280 eran >36 semanas. Durante los primeros 5 días la PA aumentó progresivamente (PAS: 2,23 a 2,67 mmHg/día y PA diastólica: 1,58 a 2,02mmHg/día) independientemente de la EG y PN. Después del 5to día el aumento fue más gradual (PAS: 0,24 a 0,27 mmHg/día y PA diastólica: 0 a 0,15 mmHg /día).

TABLA

La siguiente tabla y figuras muestran valores sugeridos de PAM (mm Hg) para diagnosticar hipotensión en RN de acuerdo a su PN o EG y Edad Post Natal:

| Peso al nacer | < 1000 g | 1000-1500 g | 1501-2500g | >2500 g |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Edad Gestacional | 23-27 sem | 28-33 sem | 34-37 sem | > 37 sem |
| 1-3 días | PAM < EG | < 30 | < 35 | < 40 |
| 4-7 días | < 30 | < 33 | < 35 | < 45 |
| > 7 días | < 30 | < 35 | < 40 | < 50 |

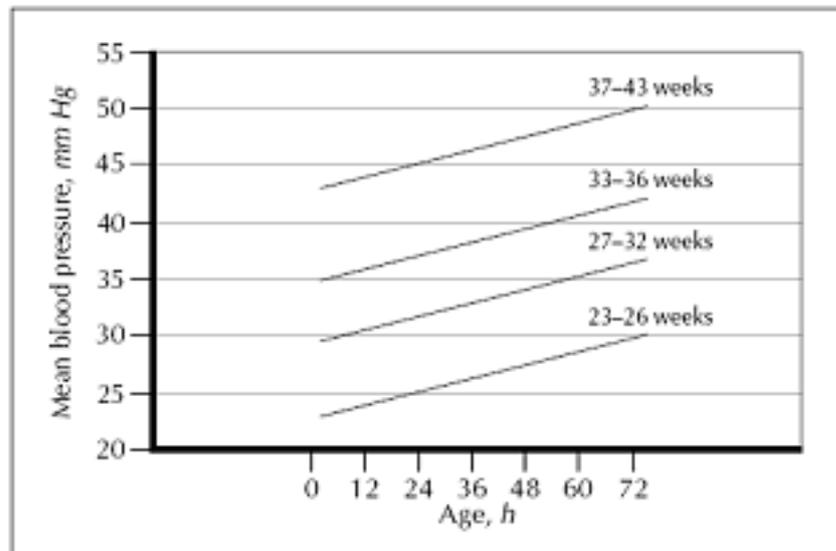
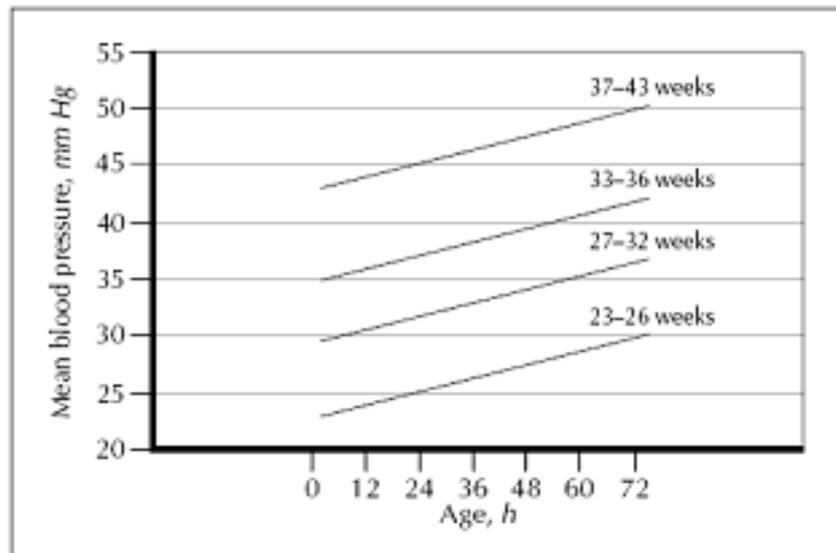


Figura tomada de: Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Current Opinion in Pediatrics* 2001, 13:116-123

Cabe destacar lo siguiente:

- Los datos que afirman como anormal una PAM < 30 mmHg no aclaran si es con Ductus Arterioso Persistente (DAP) abierto o cerrado.
- El DAP está presente desde el nacimiento.
- Las causas de bajo flujo sistémico (y de hipotensión) en las primeras horas de los RNpt son complejas e incluyen: mala adaptación miocárdica a las elevadas resistencias vasculares y presión intratorácica positiva (si el paciente se encuentra con asistencia respiratoria)

¿CÓMO SE DEFINE/DIAGNOSTICA HIPOTENSIÓN EN EL RN DE TÉRMINO?

En RNT sanos frecuentemente se registran PAM \geq 43-45mmHg en el periodo postnatal inmediato y \geq 50 mmHg hacia el 3er día de vida. Kent reporta mediana y rangos de PA normal (Tabla aquí abajo), en 406 RNT sanos (37-42 semanas de EG entre 1 y 4 días de vida) y sin antecedentes perinatales anormales que pudieran influir en los resultados a diferencia de la mayoría de estudios previos.

| Día | PAS | PAD | PAM |
|-----|--------------|--------------|------------|
| 1 | 65 (46-94) | 45 (24-57) | 48 (31-63) |
| 2 | 68 (46-91) | 43 (27-58) | 51(37-68) |
| 3 | 69.5 (51-93) | 44.5 (26-61) | 52 (36-70) |
| 4 | 70 (60-88) | 46 (34-57) | 54(41-65) |

No se observaron diferencias en las mediciones cuando se analizó el peso al nacer ni la talla del recién nacido.

¿ES LA HIPOTENSION IGUAL A SHOCK? ¿A HIPOPERFUSION?

No hay datos que permitan determinar si existe hipoperfusión con determinado rango de PA. Puede existir hipotensión sin hipoperfusión y también puede existir hipoperfusión sin hipotensión.

El volumen minuto o gasto cardiaco (GC) es el volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. La PA es = Flujo (GC) X resistencia vascular sistémica (RVS). El flujo (GC) es dependiente de la precarga, la contractilidad, el volumen sistólico y la postcarga. La caída de la PA puede ser secundaria a bajo GC, baja RVS o a ambos. El 75% de los prematuros con hipotensión presentan GC normal o elevado con baja RVS. El resto presenta bajo GC con aumento de la RVS. La PA en prematuros es más dependiente de la RVS que de la volemia o la contractilidad miocárdica.

La hipoperfusión es frecuente en el primer día de vida; y puede ocurrir en un 20% de los RN según un estudio y hasta en la tercera parte de los RN < 30 sem EG y muchos de los < 27 sem EG, habiendo variabilidad de prevalencia en los estudios realizados por el mismo grupo de autores. De estos niños, la mayoría tendrá registro de PA normal. Los altos niveles de cortisol y catecolaminas post-nacimiento mantienen la RVS elevada, y el miocardio inmaduro puede ser incapaz de mantener la perfusión adecuada de los órganos contra esta postcarga. Algunos estudios agregan que en las primeras 12 h la relación entre PA y flujo es inversa.

Dadas las limitaciones de la PA como parámetro de valoración hemodinámica, en todo RN con PA por debajo del percentil 5 para EG, peso y edad postnatal, se debe evaluar en forma individual su estado hemodinámico: perfusión periférica, llenado capilar, gradiente de temperatura, función miocárdica y presencia de ductus por ecocardiografía, y si se pudiera, el flujo de vena cava superior (VCS) y tal vez el lactato sérico, antes de decidir inicio de tratamiento.

A pesar de la falta de datos contundentes, existen algunas publicaciones que sugieren que la inestabilidad cardiovascular en prematuros afecta la mortalidad y morbilidad; algunos estudios han documentado la falta de autorregulación; estos hallazgos sirven de base para suponer que los niños hipotensos podrían tener peor pronóstico neurológico. Sin embargo, no hay datos concluyentes que permitan corroborar que exista relación entre hipotensión y peor pronóstico. Hasta muy recientemente no había evidencia que el tratamiento de la hipotensión resulte en una mejoría del pronóstico neurológico. Claro que todo depende del nivel de hipotensión. Por ejemplo, pocos (o ninguno) dejarían sin tratar a un RN con PAM de 15 mmHg. Además, estudios aleatorizados y controlados recientes, realizados por Pellicer y col, sí parecen corroborar que el fracaso en la estabilización hemodinámica precoz del prematuro entraña mayor mortalidad y mayor prevalencia de lesión estructural del SNC.

SHOCK

Es un síndrome resultante de hipoperfusión e hipoxia tisular sistémicas, caracterizado por un flujo sanguíneo inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas tisulares de O₂. Se caracteriza por perfusión tisular inadecuada, insuficiente entrega de oxígeno y nutrientes a los tejidos y disfunción celular y muerte si no hay respuesta a los tratamientos utilizados.

La existencia de shock depende del flujo sanguíneo sistémico, del contenido de O₂ de la sangre y de las demandas de O₂. El estado de shock puede ser evaluado usando variables hemodinámicas. El flujo varía directamente con la presión de perfusión e inversamente con la resistencia.

$Q = dP/R$ (Q = Flujo; dP = diferencia de presión; R = resistencia).

Para todo el organismo, esto es: GC = (TAM-PVC)/RVS (4).

Este principio rige para la perfusión de los distintos órganos. Algunos órganos poseen una autorregulación vasomotora que les permite mantener un adecuado flujo en estados de hipotensión, pero dicha autorregulación varía con la edad gestacional y el estado clínico (salud/enfermedad) del RN. En las especies animales sí que ha podido evidenciarse una meseta de autorregulación (flujo sanguíneo cerebral) más estrecha y desplazada hacia la izquierda en función de la madurez del sujeto. En la especie humana, sin embargo, y por razones obvias, los límites de la meseta de autorregulación y el nivel crítico o umbral de presión de perfusión por debajo del cual un flujo efectivo no puede ser mantenido, no son precisos y posiblemente varíen dependiendo de los diferentes estados clínicos y no sólo en relación a la edad gestacional.

El shock ocurre cuando el GC o la RVS son anormales. El GC depende del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico depende de la contractilidad, precarga y postcarga.

El shock puede estar compensado, descompensado o ser irreversible y se lo divide en cinco grandes categorías:

- Cardiogénico (cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia)
- Hipovolémico
- Distributivo (afectación del lecho vascular; sepsis; vasodilatadores)
- Disociativo (o sea, relacionado a cantidad y "calidad" de la hemoglobina y fisiología: bajo contenido de O₂, en ml/dl, mala "entrega" de O₂ a los tejidos, anemia severa, metahemoglobinemia, dishemoglobinemias).
- Obstructivo (restricción de flujo, neumotórax, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, respirador.)

FACTORES DE RIESGO PARA SHOCK NEONATAL

- Accidente de cordón umbilical
- Anormalidades de placenta
- Hemólisis fetal o neonatal severa
- Hemorragia fetal o neonatal
- Infección maternal-fetal
- Anestesia e hipotensión materna
- Asfixia intrauterina o intraparto
- Sepsis neonatal
- Escapes de aire del pulmón
- Sobredistensión pulmonar durante la ventilación con presión positiva
- Arritmias
- Drogas vasodilatadoras
- Alteraciones electrolíticas severas
- Alteraciones endócrinas
- Catéter venoso central (arritmias, derrame pericárdico con solución de alimentación parenteral)
- Cardiopatías congénitas.

Si bien desde un punto de vista fisiológico shock es **hipoperfusión**, sin embargo ambos términos no son sinónimos. Hipoperfusión se define sólo como un inadecuado flujo tisular a los órganos, afectándose uno o múltiples órganos.

El diagnóstico de shock y la evaluación de la respuesta al tratamiento del mismo podría realizarse mediante la monitorización de:

- Signos clínicos
- pH y equilibrio hidroelectrolítico (existe un estudio estimando el pH intracelular mediante tonometría gástrica)
- Evaluación del flujo sanguíneo:
 - ◆ Medición de flujo al órgano (NIRS, técnicas de Doppler)
 - ◆ Medición de flujo en vena cava superior (VCS)
 - ◆ Medidas de entrega/consumo de oxígeno, y no necesariamente estimadores de flujo son:
 - Presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta (generalmente no disponible).
 - PO₂ / Sat O₂ en aurícula derecha: valor limitado, incluso en ausencia de shunts o cortocircuitos.
- Concentración de lactato sérico (ver luego sobre su inespecificidad).
Como vemos, no hay un método único y preciso en la práctica clínica neonatal que pueda ser usado en forma definitiva para confirmar o descartar la presencia de shock antes de sus fases más severas o terminales. Las posibles causas de hipotensión y shock resistente a drogas vasopresoras son la resistencia de los receptores adrenérgicos e insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa.

Ya que existen situaciones donde hay hipoperfusión y shock sin hipotensión arterial, hay tres situaciones diferentes que deben ser tenidas en cuenta:

- Hipotensión sin Shock
- Shock sin hipotensión
- Hipotensión con Shock

Aunque frecuentemente el shock y la hipotensión ocurren conjuntamente, ese no es siempre el caso debido a que la perfusión tisular es también determinada por la resistencia vascular. Cuando el GC es bajo, la vasoconstricción periférica puede mantener la PAM hasta ciertos límites (shock sin hipotensión o shock compensado). En una situación de hipovolemia, los fenómenos compensatorios del RNT pueden mantener niveles normales de presión arterial, por lo cual puede llegarse a la pérdida hasta del 30-40% del volumen circulatorio antes de que se produzca hipotensión clínica, pero esto es menos probable en RNPt. Es decir, en relación con los signos clínicos y las características fisiopatológicas más relevantes del shock, la presión arterial no es realmente el parámetro más importante a tener en cuenta. Queda claro entonces que hipotensión no es igual shock ni a hipoperfusión (**puede haber hipotensión sin hipoperfusión o shock**).

CUADRO**LAS CAUSAS DE HIPOTENSION-HIPOPERFUSION SE RESUMEN EN EL CUADRO SIGUIENTE**

Las causas de hipotensión/ hipoperfusión se resumen en el cuadro siguiente

| Hipotensión y/o flujo sanguíneo sistémico disminuido | Causas |
|--|--|
| 1 ^{er} día postnatal | <ul style="list-style-type: none"> • Adaptación retrasada del miocardio inmaduro al aumento repentino en la resistencia vascular sistémica (disfunción transitoria de miocardio). • Vasodilatación periférica y función del miocardio hiperdinámica sobre todo en RN de MBPN nacidos de madres con chorioamnionitis o que han recibido drogas hipotensoras. • Depresión perinatal con disfunción de miocardio secundaria y/o vasoregulación periférica anormal. • Hipovolemia (poco frecuente) |
| En cualquier momento durante la 1 ^{ra} semana | <ul style="list-style-type: none"> • Ductus arterioso hemodinámicamente significativo. • Mal uso del respirador • Hipocalcemia (poco frecuente) • Insuficiencia suprarrenal relativa y resistencia a vasopresores/inótropos • Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica específica tal como se ve en casos con sepsis y/o enterocolitis necrosante (ECN). |

Como lo expresa Seri, sería importante evaluar las diferentes presentaciones clínicas del shock neonatal y encuadrarlas dentro de lo siguiente:

- a.** El niño de muy bajo peso durante el período postnatal inmediato.
- b.** El niño de muy bajo peso con un DAP hemodinámicamente significativo.
- c.** El niño a término o pretérmino con depresión perinatal.
- d.** El niño a término o pretérmino hipotenso con insuficiencia adrenal relativa.
- e.** El niño a término o pretérmino con un síndrome específico de respuesta sistémica inflamatoria y/o shock séptico.

Resulta claro que las estrategias a seguir serían diferentes en cada uno de estos cuadros.

Lo que no sabemos bien, es si el manejo de la hipotensión en sí se refleja en una disminución de la morbimortalidad.

FLUJO SANGUINEO DE VENA CAVA SUPERIOR (VCS) Y CEREBRO

Se estima que aproximadamente el 80% del flujo de VCS corresponde a sangre que retorna de la circulación cerebral; su medición es una nueva modalidad de estimar el flujo sistémico independiente de los shunts o cortocircuitos atrial o ductal. Evans y Kluckow describieron esta técnica. El bajo flujo en VCS se estipuló como $< 30\text{ml/kg/min}$ a las 5 h y como $< 46\text{ml/kg/min}$ a las 48 h de vida en prematuros. La correlación entre el flujo de VCS y PA fue débil ($r < 0,25$). Esta débil asociación implica que los niños con bajo flujo son frecuentemente no identificados y que muchos RN con PA baja tienen flujo normal. Groves señala que cuando se estima el flujo en VCS por un solo operador la variabilidad intra operador es aceptable y similar a otras mediciones ecocardiográficas; sin embargo, la variabilidad entre más de un observador es muy elevada y por lo tanto es difícil de estandarizar.

Munro describió la curva de autorregulación entre PAM y flujo sanguíneo cerebral (FSC), sugiriendo que por debajo de 30 mmHg se pierde la autorregulación y el FSC es pasivo, pero se trata de un estudio que evalúa la autorregulación estática, no la dinámica y seguimos cuestionándonos cual es la capacidad de autorregulación según el sujeto y circunstancia. Los nuevos estudios de concordancia con NIR-SRS probablemente ayuden.

Dado que la PA es función del flujo y de la resistencia vascular sistémica (RVS), el valor de PA no siempre refleja en forma adecuada el estado de perfusión a los órganos en el RN.

Los integrantes del Consenso concuerdan que el flujo en VCS es difícil de medir y que no está definido el valor de FSC por debajo del cual se produce daño (isquemia).

¿COMO SE DEFINE/DIAGNOSTICA EL ESTADO DE BAJA PERFUSION CON NORMOTENSION?

El daño tisular por compromiso circulatorio ocurre cuando las demandas de O₂ exceden a la entrega. Los mayores determinantes de entrega de O₂ son el Contenido Arterial de Oxígeno (CaO₂) y el GC (o flujo sanguíneo sistémico - FSS). Esto es difícil de medir en el RN. Es claro entonces que puede haber baja perfusión con PA normal. Se debe sospechar hipoperfusión orgánica independientemente del valor de TA en los casos siguientes:

- 1) disminución de los pulsos periféricos;
- 2) relleno capilar enlentecido;
- 3) extremidades frías o moteadas;
- 4) taquicardia;
- 5) ritmo diurético $< 1\text{ ml/k/h}$;
- 6) alteración del estado de conciencia;
- 7) acidosis láctica,
- 8) anormalidad del gradiente de temperatura.

Sin embargo, ninguno de estos hallazgos son específicos.

FISIOPATOLOGÍA DEL CUADRO DE COMPROMISO HEMODINÁMICO

HIPOVOLEMIA ¿COMO SE DEFINE / DIAGNOSTICA?

En el RN de pretérmino con hipotensión el volumen sanguíneo circulante es, en general, normal y hay pobre o nula respuesta a la infusión de volumen.

Cuando hay hipovolemia existe una inadecuada presión de llenado cardíaco ó pre-carga. La misma puede ser absoluta, cuando hay pérdida de volumen del compartimiento intravascular, o relativa, cuando existe vasodilatación (ej: shock séptico) y el volumen sanguíneo es inadecuado para llenar el compartimiento intravascular expandido.

Si la condición es severa, habrá una caída del gasto cardíaco, resultando en hipoperfusión y déficit de oxigenación tisular. En la pérdida pura de volumen, el organismo responderá con liberación de corticosteroides, adrenalina y noradrenalina, lo cual contribuirá a contraer el compartimiento vascular, manteniendo así la presión sanguínea y de llenado, y a incrementar la frecuencia cardíaca y la contractilidad para sostener el flujo sanguíneo sistémico (FSS). Esta respuesta puede ser limitada en el recién nacido enfermo ó inmaduro.

El diagnóstico de hipovolemia es difícil y a menudo requiere de un alto grado de sospecha clínica basada en la historia perinatal y en el estado clínico, actual y dinámico. La hipovolemia "real" es la disminución rápida o progresiva del contenido intravascular. El cuadro de hipovolemia por disminución del contenido puede cursar con palidez, vasoconstricción, hipotensión (o no) y taquicardia (o no) y con enlentecimiento del relleno capilar. Cada uno de estos signos clínicos de compromiso circulatorio son inespecíficos y ninguno de ellos provee un diagnóstico definitivo de hipovolemia "real". De hecho, la mayoría de estos pacientes con estos signos no están hipovolémicos y los signos clínicos reflejan la respuesta hormonal al stress o vasodilatación y alteraciones del continente, sin falta real de volumen. En esta población, altamente vulnerable, la administración de expansores de volumen sin certeza de que ésta sea la razón de los valores tensionales "bajos", puede no sólo no satisfacer el objetivo sino acrecentar la inestabilidad hemodinámica y los riesgos de resultados adversos.

¿COMO SE MIDE Y/O ESTIMA LA VOLEMIA?

En RN no hay en la actualidad manera fidedigna y práctica de medir la volemia. Los siguientes son indicadores de utilidad clínica, pero indirectos e imprecisos:

- Tiempo de relleno capilar y diferencia de temperatura central-periférica: la evidencia sugiere que ambas pruebas son de escasa precisión en el recién nacido.
- Presión arterial: La caída de la presión arterial podría ser un signo relativamente tardío y la relación entre presión y volumen sanguíneos es pobre.
- Frecuencia cardíaca: no existe referencia en la literatura a que un persistente incremento de la frecuencia cardíaca sea marcador de hipovolemia.
- Índice cardio-torácico disminuido (comprobar técnica radiológica correcta y sin hiperexpansión pulmonar)
- Hematocrito/Hemoglobina: la obtención del hematocrito es de utilidad junto al resto de la evaluación.
- Acidosis: no existe en la literatura referencia a que sea un marcador claro de hipovolemia (ésta es quizás una de las indicaciones de corrección de volumen menos sustentadas por la evidencia).
- Presión Venosa Central (PVC) baja: es un indicador de función miocárdica y no hace diagnóstico de hipovolemia.
- Acido Láctico: Niveles elevados del mismo sugieren inadecuada liberación de oxígeno tisular que debe ser interpretado dentro del contexto clínico y hemodinámico global.
- Ecocardiografía: el gasto cardíaco puede ser evaluado mediante ecocardiografía Doppler pero no es claro en qué magnitud podría contribuir la hipovolemia. La medición del diámetro ventricular de fin de diástole izquierdo puede ser útil en casos severos de hipovolemia, donde puede observarse un llenado ventricular exageradamente pobre.

CAUSAS DE HIPOVOLEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

A) HIPOVOLEMIA ABSOLUTA: Pérdida de volumen del compartimiento intravascular. Hay distintas vías de pérdida de sangre que deben ser consideradas en situaciones de sospecha de hemorragia ante o intraparto, dolor o sensibilidad uterina, evidencia de compromiso fetal o embarazo gemelar monocorial:

• **Pérdida de sangre desde la cara fetal placentaria:**

Desprendimiento normoplacentario y placenta previa: generalmente se manifiesta como hemorragia anteparto y puede derivar no sólo en pérdida de sangre materna y superficie funcional placentaria, sino también en pérdida de células rojas fetales. El sangrado fetal de esta causa puede ser agudo, resultando en shock hipovolémico, o lento y crónico, permitiendo algún grado de compensación. Ruptura de Vasa previa: la mayoría de las veces ocurre muy rápidamente y puede llevar al desangrado fetal.

• **Hemorragia feto-materna:**

Aunque el pasaje de células rojas fetales a través de la placenta sucede con relativa frecuencia, la pérdida de un volumen significativo (hemorragia feto-materna), ocurre sólo en un 0.25% de los embarazos y puede producirse antes o durante el trabajo de parto. Requiere de un alto grado de sospecha para el diagnóstico y la demostración de un número significativo de células rojas fetales en la circulación materna.

• **Hemorragia feto-placentaria:**

Ocurre en situaciones donde existe presión externa sobre el cordón umbilical; a medida que la presión en el cordón aumenta, la vena se obstruirá antes que la arteria, y la sangre continuará siendo bombeada hacia la placenta. La circular de cordón ajustada al cuello es un ejemplo clásico, especialmente aquellas que requieren ligadura antes del alumbramiento completo, aunque difícilmente produzca un niño severamente hipovolémico al nacer. La ligadura inmediata del cordón umbilical después del nacimiento, puede truncar la transferencia de sangre desde la placenta al niño, resultando en un déficit de hasta un 25% del volumen sanguíneo normal que queda atrapado en la placenta.

• **Transfusión feto- fetal:**

Se puede producir en embarazos gemelares monocoriales. Generalmente es crónica, por lo tanto el feto transfusor nace anémico pero normovolémico. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de casos de transfusión aguda sobre la base crónica, donde el bebé donante está hipovolémico. Aquí la precisión diagnóstica es crítica.

• **Hemorragia fetal:**

- El sangrado hacia la cavidad uterina por disrupción accidental del cordón umbilical durante una amniocentesis o posterior a cordocentesis.
- El sangrado fetal intracraneano o intra abdominal es infrecuente, y puede ser difícil de detectar.
- La hemorragia puede ocurrir cuando la incisión de una operación cesárea pasa a través de una placenta anterior.

B) HIPOVOLEMIA RELATIVA: no condicionada estrictamente por déficit del volumen intravascular, sino por circunstancias patológicas diversas que lo restringen o lo re-direccionan hacia otros compartimientos, produciendo un estado clínico de múltiples componentes unificados en la denominación de “shock”. El shock es un estado patológico en el cual la liberación de oxígeno a los tejidos es inadecuada para satisfacer las demandas. Por lo tanto dependerá del flujo sanguíneo sistémico, del contenido de oxígeno en la sangre y de la demanda tisular. El balance entre entrega y demanda de oxígeno es difícil de evaluar en la práctica clínica neonatal. Las mediciones de flujo, son sólo una porción de esta ecuación.

Las situaciones clínicas que más frecuentemente pueden llevar a un estado de hipovolemia relativa incluyen:

- Sepsis
- Enterocolitis Necrosante
- Vasodilatación inducida por drogas
- Efectos de la ventilación mecánica sobre el retorno venoso.

A diferencia de la hipovolemia absoluta, donde la causa primaria radica en un compartimiento intravascular deficitario (disminución del contenido), la hipovolemia relativa siempre es secundaria a otras etiologías desencadenantes (modificación del continente). Esto es de suma importancia en el proceso diagnóstico y terapéutico, dado que simultáneamente se debe atender a las fallas multiorgánicas comprendidas en la causa de origen.

Si bien la hipovolemia es poco común en el recién nacido, debe considerarse en casos de hemorragia materna periparto y menos frecuentemente en fugas o pérdidas “a tercer espacio” como en obstrucción intestinal, ECN y Sepsis Neonatal.

La causa fundamental de la hipotensión en los RN no es la hipovolemia absoluta sino mas bien la disfunción miocárdica y la alteración en la regulación del tono vascular (continente). En caso de hipovolemia absoluta si hay hipocarbía el continente se amplía (vasodilatación sistémica) y el miocardio puede tener más disfunción por alteración en la perfusión coronaria.

TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN

El grupo de consenso describe a lo largo de este manuscrito los aspectos relacionados al tratamiento de la hipotensión. Podemos resumir aquí que no hay unanimidad en la práctica clínica de como se debe de tratar la hipotensión y que se usan diferentes estrategias en cada UCIN. Uno de los objetivos de este consenso es disminuir la disparidad en los tratamientos utilizados y enfatizar que es de mucha utilidad seguir una secuencia de evaluación lo más detallada posible antes de iniciar cualquier tratamiento. Para ello se debe valorar con cautela si realmente hay hipotensión y de ser así evaluar la causa y los mecanismos fisiopatológicos diversos que pueden estar interactuando. La posibilidad de hipovolemia es infrecuente (ver más adelante) y el uso de drogas vasopresoras debe ser adecuado a la causa y la necesidad individual. Por último, se podría añadir o no el uso esteroides en situaciones de hipotensión refractaria al tratamiento con drogas vasoactivas (ver luego). Aunque hay evidencia de la asociación entre hipotensión y daño neurológico no hay evidencia de que tratando la PA se mejore el pronóstico neurológico.

EXPANSORES DE VOLUMEN ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO UTILIZARLOS? INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS.

La administración de bolos/expansiones de fluido, en general, ha sido la primera intervención en niños con PA baja, por el convencimiento de que los niños están hipovolémicos. Sin embargo en la mayoría de los niños hipotensos, el volumen sanguíneo circulante es normal y existe una falta de respuesta o pequeña respuesta a la administración de volumen.

Resulta obvio que si hay hipovolemia real hay que corregirla. Como se ha descrito antes hay diversos tipos de hipovolemia, donde queda claramente establecido que en algunos casos de “hipovolemia relativa” el manejo adecuado no es dar volumen sino cambiar el continente. La historia clínica y los antecedentes pueden “mostrar claramente” la presencia de hipovolemia real, como en casos de hemorragia perinatal (ej: abruptio placentae, transfusión gemelo-gemelo, transfusión feto-materna y otras) y de deshidratación y/o hemorragia post natal. Estas son condiciones donde hay que reponer volumen, pero ocurren en forma relativamente infrecuente. El diagnóstico preciso de hipovolemia es, en muchas otras ocasiones, difícil o imposible de realizar en neonatología ya que muchas condiciones que parecen hipovolemia no lo son y el diagnóstico diferencial es extenso.

EL GRUPO DE CONSENSO OPINA EN FORMA DIVIDIDA en los tres puntos siguientes:

1. Diagnóstico difícil o a veces hasta realmente imposible por los métodos actuales
SI=33, NO=9
2. En ausencia de evidencia de pérdida de sangre es difícil realizar el dx de hipovolemia
SI=40 NO=2.
3. El 75% de los integrantes del consenso consideran que el ecocardiograma no es útil para diagnóstico concluyente de hipovolemia.

El mensaje debe quedar claro:

- a) Sobre hidratar al RN, sobre todo al prematuro extremo, es malo;
- b) Salvo antecedentes de hemorragia obstétrica, y aun así, puede o no haber hipovolemia;
- c) Hacer una “prueba” de infundir volumen puede requerirse y eso normalizará la volemia en caso de hipovolemia franca y mejorará el GC al aumentar la precarga.

Los expansores de volumen que se han usado en neonatología incluyen:

1. Albúmina
2. Plasma fresco congelado
3. Solución salina normal
4. Sangre o concentrado de glóbulos rojos
5. Ringer lactato

No hay ensayos controlados comparando el uso de bolos/expansiones de fluidos vs. no bolos en prematuros con compromiso cardiovascular. La comparación de dos tipos diferentes de fluidos ha sido objeto de estudio en 4 ensayos. Un estudio comparó plasma fresco congelado con albúmina en pacientes con PAS menor a 40 mm Hg y no encontró diferencias en el incremento de PAS a 1 y 4 horas post-infusión, sin diferencias clínicas importantes en la evolución. No se reportan datos a largo plazo. Otros tres ensayos han comparado coloides con cristaloides (albúmina al 5% vs. solución salina) y muestran:

- a. No diferencias en el fracaso al tratamiento, hemorragia intraventricular o mortalidad.
- b. El incremento de la PA fue mayor con coloides que con cristaloides, pero no informaron en relación a la evolución de otras variables clínicas.
- c. No diferencias entre los dos fluidos, pero no reportan datos de morbilidad y mortalidad.

El Ringer lactato prácticamente no es utilizado en el recién nacido y la literatura disponible es muy escasa e incompleta, pero tiene potencialmente más efectos colaterales que la solución fisiológica.

En la actualidad no existen otros expansores comprobados de utilidad y sin efectos adversos disponibles para utilizar en neonatología.

Complicaciones y riesgos de la administración de bolos/expansiones de fluidos:

- El uso de expansiones innecesarias se asocia con peor evolución según numerosos estudios controlados y observacionales Incremento de hemorragia intracraneana en RN prematuros que recibieron expansión rápida de volumen.
- Resultado neurológico adverso en prematuros que reciben infusiones de coloides.
- Incremento de la mortalidad en el recién nacido prematuro asociado a la administración de múltiples expansiones de volumen.
- Incremento de la displasia broncopulmonar asociado con bolos de fluidos (exceso de agua y sodio) administrados dentro de los primeros días de vida.

Complicaciones y riesgos del plasma:

- Injuria pulmonar asociada a la transfusión: se debe a la reacción entre el plasma del dador y los neutrófilos del receptor. Se ha reportado en la población general que esto es hipoxemia de aparición aguda dentro de las 6 horas de la transfusión.
- Es la causa más común de muerte asociada a transfusiones (1 cada 5.000 unidades) en la población general
- Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión: dificultad respiratoria, ductus, edema pulmonar.
- Sepsis bacteriana (1:24.000 transfusiones). Es la amenaza mayor de las transfusiones, no se la diagnostica ni se la reporta adecuadamente.
- Patógenos inusuales emergentes (Chagas).
- Reacciones mediadas por citoquinas y otras proteínas del plasma: el factor activador plaquetario induce necrosis intestinal y trombocitopenia en modelos experimentales y contribuye a la patogénesis de la ECN.
- Reacción "injerto contra huésped": alteraciones cutáneas, elevación de enzimas hepáticas, pancitopenia, mortalidad de un 90%. La irradiación de productos sanguíneos a transfundir la previene.

Complicaciones y riesgos de la albúmina:

- La administración de albúmina exógena inhibe la síntesis de albúmina endógena.
- El número necesario para mortalidad por el uso de albúmina es entre 14 y 20 en la población general. (0 sea por cada 14-20 tratados con albúmina hay una muerte adicional).
- Aumento de albúmina, agua y sal intra-alveolar.
- Injuria pulmonar.

Por todo lo anterior, no hay justificación fisiológica para la administración de expansiones en el recién nacido, menos en el prematuro, a menos que existan datos y antecedentes claros que sugieran hipovolemia. En caso de indicarse, no se deberá emplear albúmina ni plasma humano fresco y congelado como expansor de volumen. El plasma fresco y congelado es de utilidad para corregir los niveles de factores de coagulación en RN cuya deficiencia ha sido demostrada. Hay que decidir entre glóbulos rojos y solución salina fisiológica, según el caso. La solución fisiológica no se ha asociado (al menos hasta ahora) con inhibición de síntesis de albúmina endógena ni con muertes ni con injuria pulmonar asociada a la transfusión, si bien el daño pulmonar crónico sí que se asocia al aporte hídrico y de electrolitos que recibe el RNpt durante los primeros días de edad postnatal. Las infusiones de plasma y albúmina deben ser evitadas mientras exista un producto más seguro que logre el mismo o similar efecto terapéutico. Además, ningún estudio con albúmina o plasma (o Ringer lactato) muestra beneficios en variables de importancia sobre la solución salina fisiológica.

El 97% de los integrantes del grupo de consenso considera que es recomendable disminuir la cantidad de bolos de infusión en el RN internado. El 95% considera que NO debe usarse plasma fresco congelado para el tratamiento de la hipotensión.

Es relevante mencionar que existen estudios recientes en adultos que demuestran que las transfusiones son perjudiciales, aumentan la mortalidad, la infección y otras morbilidades.

■ DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN EL RECIÉN NACIDO

La disfunción miocárdica es el estado patológico en el cual el corazón pierde la capacidad de producir el gasto cardíaco necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo. La disfunción miocárdica puede ser por alteración miocárdica primaria o por vaso regulación periférica anómala primaria o predominante.

Los mayores determinantes de la función miocárdica son:

- a) Precarga o volumen tele diastólico ventricular.
- b) Postcarga, que se relaciona con la resistencia que se opone al vaciado ventricular.
- c) Contractilidad cardíaca o capacidad intrínseca del miocardio para contraerse.
- d) Frecuencia cardíaca o número de latidos por minuto (ciclo cardíaco completo).

Sin embargo, la estructura y función miocárdica del recién nacido pretérmino (RNpt), el recién nacido de término (RNT) y el adulto son muy diferentes. La tabla siguiente resume las diferencias y características del miocardio inmaduro.

TABLA

| | | |
|--|---|---|
| <p>Factores que influyen en la contractilidad miocárdica y en la respuesta a cambios en la precarga y postcarga.</p> | <p>Limitada capacidad para manejar incrementos de volumen.</p> | <p>Liberación de calcio marcadamente disminuida.</p> |
| <p>1.Tamaño y forma del cardiomiocito</p> <p>2.Cantidad de elementos contráctiles</p> <p>3.Volumen relativo nuclear de la célula</p> <p>Cambian durante la vida fetal y el período neonatal Contenido de agua y otros componentes celulares. Se modifican de acuerdo a la edad gestacional</p> | <p>1.Incremento de masa tisular no contráctil</p> <p>2.Baja distensibilidad ventricular,</p> <p>3.Gasto cardíaco dependiente de frecuencia cardíaca</p> <p>4.Reducida inervación simpática</p> <p>5.Disminución de contractilidad ante pequeños aumentos en la postcarga.</p> | <p>1.Cardiomiocito inmaduro carece de túbulos transversos.</p> <p>2.Canales de calcio tipo L y canales sarcoplásmicos de liberación de calcio físicamente separados</p> <p>3.Dependiente de la concentración de calcio extracelular para su función</p> |
| <p>Reserva cardíaca en el RN disminuida por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor número de miofibrillas del músculo cardíaco • Aumento de la rigidez de las cámaras cardíacas • Frecuencia cardíaca relativamente alta • Sistema nervioso autónomo inmaduro | | |

El primer día postnatal los RNPt, tienen elevado riesgo de descompensación hemodinámica debido a la incapacidad del miocardio inmaduro para bombear en contra de la resistencia vascular periférica (postcarga) incrementada abruptamente después del parto pero la correlación de esta situación con flujo sanguíneo bajo no se ha reportado. Sin embargo, los RNPt son muy vulnerables a la hipoxemia fetal, a la depresión perinatal y al síndrome de dificultad respiratoria y los RNPt con flujo de VCS bajo tienen peor contractilidad a las 3 horas de vida. Como vimos antes, la presión arterial puede ser normal o inclusive elevada en presencia de bajo gasto cardíaco si la resistencia vascular sistémica es alta. Por otro lado, los marcadores funcionales como el flujo de la VCS medido por ecocardiografía pueden ser de utilidad.

La ecocardiografía "convencional" puede ser de utilidad para conocer mejor la función miocárdica, estimar el flujo sanguíneo pulmonar y sistémico, observar comunicaciones intra cardíacas, extra cardíacas y alteraciones estructurales cardíacas. Esto provee información en tiempo real de la función hemodinámica y de los cambios cardiovasculares en respuesta a la terapéutica instituida. Están descritas múltiples mediciones o estimaciones ecocardiográficas para diagnosticar función miocárdica deficiente, las que se enumeran a continuación:

- Intervalo de tiempo sistólico
- Evaluación de volumen de llenado
- Dimensiones al final de la sístole y diástole de ventrículo izquierdo (fracción de acortamiento)
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (muchos autores no recomiendan utilizarla en el neonato porque para su determinación, al elevar las medidas al cubo, los posibles errores de medida se multiplican)
- Estimación del gasto de ambos ventrículos (Volumen de eyección y gasto cardíaco)
- Patrón de flujo de la aorta en todos sus trayectos.
- Circunferencia y área de acortamiento.
- Medición del promedio de la velocidad de acortamiento de la fibra circunferencial (mVcfs).
- Medición del diámetro del eje largo auricular izquierdo
- Medición del eje corto auricular izquierdo

La contracción miocárdica cae conforme se incrementa la postcarga. Por este motivo, la fracción de acortamiento puede subestimar la función ventricular, por lo cual se ha sugerido utilizar mVcfs que no depende de la carga. La contractilidad miocárdica se estima mediante la relación entre la mVcfs y la presión de pared del ventrículo izquierdo, medición independiente de la precarga.

Otros métodos que se proponen o aún están en estudio, pero no en uso clínico de rutina, son:

- Método modificado Fick-dióxido de carbono (mCO₂F), como técnica promisoría para medir el gasto cardíaco en recién nacidos críticamente enfermos. (no es útil cuando existen cortocircuitos intra o extra cardíacos, situaciones habituales en el recién nacido).
- La ultrasonografía Doppler ha sido utilizada para medir el flujo sanguíneo sistémico (impreciso por diámetros muy pequeños de los vasos, se ha sugerido estimar índices de pulsatilidad y velocidad de flujo máximo o medio.)
- La espectroscopia cercana a rayos infrarrojos (NIRS).
- Se ha reintroducido la medición no invasiva de volumen sistólico y GC por cambios de impedancia torácica, pero todavía hay pocos datos en el RN.
- Eliminación pulmonar de Xenon 133.
- Medición del pH intra mucoso gástrico o tonometría como indicador de perfusión intestinal
- Presión venosa central (PVC)
- Gasometría arterial
- Datos clínicos (tiempo de relleno capilar, gasto urinario, coloración, frecuencia cardíaca, pulsos y temperatura periférica)
- Algunas determinaciones que se realizan con frecuencia en algunos centros pero que no han mostrado asociación con variables clínicas de importancia ni han demostrado valioso poder predictivo son: concentración de lactato sérico, determinación de marcadores bioquímicos para diagnosticar daño miocárdico, tales como fracción MM (CK3) y MB (CK2) de la creatin-fosfoquinasa y la troponina T cardíaca. Pellicer demostró que la troponina I se asocia a hipotensión arterial precoz en el RNpt, la cual normaliza tras corregir esta situación.
- El electrocardiograma de 12 derivaciones por si solo, no resulta útil para evaluar al neonato en estado crítico, excepto en dos circunstancias: evaluar alteraciones del ritmo o la frecuencia cardíaca como la taquicardia supra ventricular, bradiarritmias y bloqueos de rama. También puede detectar alteraciones cardíacas como sobrecarga de cavidades o trastornos de repolarización. Sin embargo, es una prueba poco sensible para detectar compromiso hemodinámico.

LAS CAUSAS DE FALLO HEMODINAMICO POR DISFUNCION MIOCARDICA PRIMARIA O PREDOMINANTE SE RESUMEN EN LA SIGUIENTE TABLA

| DISFUNCION DEL MIOCARDIO POR | CAUSAS |
|---|---|
| Disfunción transitoria del miocardio | Adaptación tardía del miocardio inmaduro al aumento repentino en la resistencia vascular sistémica en el RNP. |
| Función hiperdinámica del miocardio | Sepsis neonatal temprana, madres con fiebre y/o corioamnionitis |
| Disfunción secundaria del miocardio | Depresión perinatal o eventos hipóxico-isquémicos perinatales. Trastornos metabólicos, como hipoglucemia, hipocalcemia e hiponatremia Soporte ventilatorio elevado. Neumotórax a tensión |
| Defectos estructurales cardíacos congénitos con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo | Coartación, estenosis, hipoplasia, otras. |
| Disrritmias cardíacas | Taquiarritmias y bradiarritmias |
| Alteraciones hematológicas | Anemia y policitemia/hiperviscosidad |
| Miocarditis viral o bacteriana | Coxsackie, Parvovirus, Estafilococo |
| Taponamiento cardiaco | Accesos vasculares centrales |
| Errores congénitos del metabolismo | Glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe) mitocondriopatías, anomalías del metabolismo energético, como déficit de carnitina palmitoil transferasa II. Distrofias musculares como la de Duchenne o Becker. |
| Miocardopatía Hipertrófica | Hijo de madre diabética |

Otras causas menos frecuentes o algo mas difíciles de “clasificar” son: Hidrops fetalis inmunológico o no inmunológico, cierre quirúrgico de DAP, por disminución aguda de la precarga lo que lleva a disminución del gasto ventricular izquierdo y del índice de función miocárdico, origen anómalo de arterias coronarias, fibroelastosis endocárdica, rabdomiomas cardíacos y síndrome de QT largo.

TABLA

En la tabla a continuación están resumidas las causas de vasoregulación periférica anómala primaria o predominante.

- Vaso regulación periférica deficiente por inmadurez autonómica.
- Respuesta microvascular local alterada.
- Formación de trombos y/o microtrombos.
- Ductus Arterioso Permeable hemodinámicamente significativo (DAP-HS).
- Insuficiencia suprarrenal relativa.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (múltiples causas).
- Sepsis Neonatal.
- Enterocolitis Necrosante (ECN).
- Malformaciones congénitas arterio-venosas.
- Coartación Aórtica.
- Enfermedad renovascular congénita y eventos tromboembólicos de arteria renal.
- Drogas: a) vasodilatadores (ej. milrinona, prostaglandinas y otras)
b) inhibidores enzimáticos (captopril, enalapril),
c) vasoconstrictores (varios),
d) anestésicos, sedantes y analgésicos,
e) midazolam y
f) diuréticos de asa u osmóticos.

■ DISFUNCION HEMODINAMICA EN CARDIOPATIAS CONGENITAS

Muchas cardiopatías congénitas se diagnostican en forma prenatal. Si bien en los últimos años se ha producido un significativo avance en el diagnóstico y tratamiento de los RN con cardiopatías congénitas, estas constituyen la causa más frecuente de disfunción miocárdica y de insuficiencia cardiaca en el periodo neonatal. Los mecanismos de compensación cardiaca conducen cambios a nivel del corazón produciéndose dilatación, hipertrofia y/o taquicardia y cambios circulatorios que se manifiestan por retención hídrica y vasoconstricción periférica. Los mediadores de estos cambios fisiopatológicos son el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona entre los principales.

■ BASES FISIOPATOLOGICAS

Como vimos en la TABLA anterior, el miocardio de los RNpt y RNT y de niños y adultos es diferente. El RN es más sensible a que pequeños cambios en la postcarga generen disminución significativa de la contractilidad con la consecuente disminución del gasto cardíaco. Cuando hay sobrecarga de presión (aumento de la postcarga), el ventrículo hipertrofia sus fibras, siendo estas menos irrigadas y contráctiles, detectándose una disfunción sistólica. Cuando hay sobrecarga de volumen, el ventrículo intenta manejarla estirando sus fibras musculares, dilatándose y aumentando el volumen diastólico final (precarga). Cuando el exceso de estiramiento hace ineficaz la contracción, hablamos de disfunción diastólica. Las cardiopatías congénitas que producen disfunción miocárdica se muestran en la siguiente TABLA.

TABLA

Cardiopatías congénitas que producen disfunción miocárdica

| Aumento de la postcarga (obstrucciones severas a la salida del flujo sistémico) | Sobrecarga de volumen (aumento de precarga) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis aórtica severa • Coartación aórtica • Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico • Interrupción del Arco Aórtico (Ductus dependiente) | <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatías con cortocircuito izquierda derecha no cianógenas y flujo pulmonar aumentado: <ul style="list-style-type: none"> - Comunicación interventricular - Canal aurículo-ventricular - Ductus arterioso persistente - Ventana aorto-pulmonar • Cardiopatías cianógenas : <ul style="list-style-type: none"> - Transposición de grandes vasos - Tronco arterioso - Drenaje venoso pulmonar anómalo total - Anomalía de Ebstein severa - Atresia Pulmonar • Insuficiencia de las válvulas aurículo-ventriculares o sigmoideas. |

En la estenosis aórtica severa el compromiso hemodinámico dependerá del grado de obstrucción a la eyección del ventrículo izquierdo (VI). La elevación de la presión sistólica en el VI condicionará progresivamente una hipertrofia del mismo, aumentando su presión al final de la diástole y una disminución de la perfusión coronaria. El daño de las fibras miocárdicas y su disfunción, secundarias a la pobre perfusión, las hacen incapaces de mantener un gasto cardiaco adecuado con la consecuente falla cardiaca secundaria, hipotensión y shock cardiogénico que se verá intensificado a medida que se produzca el cierre del ductus arterioso.

En las obstrucciones izquierdas ductus dependientes la constricción ductal y el incremento súbito de la postcarga del VI, sin la capacidad de originar mecanismos compensatorios efectivos pueden asociarse a una disfunción sistólica (VI dilatado e hipoquinético), llevando a una situación de bajo gasto y de shock cardiogénico. Cuando existe comunicación interventricular asociada, el flujo pulmonar será mayor y la insuficiencia cardiaca (IC) se establecerá en forma más temprana después del nacimiento. La hipertensión arterial puede estar presente como respuesta a la activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona reteniendo agua y sodio con incremento de la RVS.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Como vemos, puede haber hipoxemia importante o no y alteración del flujo sistémico o no, según cuál sea la cardiopatía congénita. Las manifestaciones clínicas de la IC en el recién nacido van desde la taquipnea hasta el shock cardiogénico. Puede o no haber hipotensión según el estadio clínico del shock. El reconocer oportunamente esta condición es fundamental para un adecuado pronóstico neurológico del neonato.

EVIDENCIA DISPONIBLE DEL TRATAMIENTO ADECUADO DE LA HIPOTENSION ASOCIADA A INSUFICIENCIA CARDIACA POR CARDIOPATIA CONGENITA

Dividiremos el tratamiento de la hipotensión asociada a IC secundaria a cardiopatía congénita según el tipo de disfunción miocárdica.

DISFUNCION MIOCARDICA POR AUMENTO DE LA POSTCARGA CON OBSTRUCCION DEL TRACTO DE SALIDA IZQUIERDO

La coartación de aorta (CoAo) y la estenosis aórtica severa son casos clásicos. La interrupción del arco aórtico se caracteriza por la discontinuidad absoluta entre la porción transversa del cayado y la aorta torácica descendente. El síndrome de corazón izquierdo hipoplásico es la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida del VI en recién nacidos, caracterizándose por estenosis o atresia mitral crítica, hipoplasia grave del VI que no funciona como bomba y el ventrículo derecho encargado de mantener el gasto cardíaco a través del ductus arterioso. Hay cortocircuito de izquierda a derecha a nivel de las aurículas que puede producir disfunción del ventrículo derecho (VD) y regurgitación tricuspídea significativa. Los conceptos mencionados a continuación son de importancia para las lesiones que obstruyen el tracto de salida izquierdo. En estos casos es fundamental recordar que el problema es el FLUJO sistémico y no la PaO₂. Si no hay flujo sistémico adecuado habrá mala oxigenación tisular sea cuan alta sea la PaO₂. Por lo tanto, un objetivo es evitar el aumento del flujo sanguíneo pulmonar para mantener la perfusión sistémica. En los casos en los cuales se sospeche aumento del flujo pulmonar, hay que permitir hipercarbia e hipoxemia y mantener el hematocrito mayor a 50%, todas medidas que tienden a aumentar la resistencia vascular pulmonar y así el flujo sistémico. La inmensa mayoría de RN con estas anomalías son RNT (escasísimos reportes en RN Pt). En los casos severos, y por la fisiología mencionada, puede ser de alguna ayuda que la PaCO₂ no sea menor de 45-50 mmHg y la PaO₂ no mayor a 45-50 mmHg. Como muchos de estos casos son ductus dependiente en el período neonatal, es importante iniciar y mantener la infusión de prostaglandina E₁ (PGE₁).

El tratamiento, requiere mantener un gasto cardíaco óptimo. La disfunción miocárdica, agravada por el estado de shock, requiere del uso de inotrópicos tipo dopamina y epinefrina (adrenalina). En la mayoría de los casos se deben evitar los vasodilatadores sistémicos (milrinona, nitroprusiato) en el periodo preoperatorio porque pueden disminuir la presión diastólica y la media, y afectar así la presión de perfusión coronaria y porque pueden afectar más al lecho vascular pulmonar que al sistémico y disminuir la perfusión sistémica. La presencia de hipotensión puede presentarse pese a una mayor actividad de renina plasmática y por depleción de volumen. Por lo tanto el uso de vasodilatadores del tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tampoco deben iniciarse sin estar seguros que el corto circuito a través del ductus arterioso de derecha a izquierda es suficiente (con flujo pulmonar "bajo" y suficiente perfusión sistémica para garantizar así una perfusión adecuada a los órganos dístales.)

Si en la fase **postoperatoria** se mantiene shock cardiogénico o disfunción ventricular es necesario usar soporte ventilatorio. Además de dosis bajas de epinefrina (0.1µgr/kg/min) y de inotrópicos (a la dosis mínima eficaz) se podrá iniciar milrinona a infusión continua (0.5 a 1µgr/kg/min), buscando disminuir la postcarga y el consumo de oxígeno del miocardio. Esto puede mejorar la condición al aumentar la contractilidad sin aumentar la frecuencia cardíaca. A medida que mejore el GC se va descendiendo la dosis progresivamente y se pueden utilizar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. De persistir el bajo gasto a pesar de los tratamientos adecuados, se puede considerar ECMO.

DISFUNCION MIOCARDICA POR AUMENTO DE LA PRECARGA

Cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha no cianógenas y flujo pulmonar aumentado como la comunicación interventricular (CIV) y el canal aurículo-ventricular.

Las alteraciones hemodinámicas de la CIV dependen del tamaño del defecto y de las resistencias vasculares pulmonares. La disminución de la perfusión periférica puede agravarse con la activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona como mecanismo compensatorio (retención de agua y sal). En el período neonatal están indicados inotrópicos tipo dopamina a dosis de 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Los diuréticos (por lo general furosemida) pueden tener utilidad pero se debe evitar la hipovolemia y la alcalosis metabólica. Si hay compromiso de la presión arterial, del GC y de la perfusión periférica están indicados los vasodilatadores. La digital no tiene mayor utilidad en el período neonatal inmediato. En el postoperatorio se recomienda dopamina y milrinona si se ha realizado ventriculotomía, en algunos casos se prefiere la dobutamina si se requiere vasodilatación y una acción inotrópica potente. Algunos neonatos pueden requerir epinefrina.

En el canal aurículo-ventricular hay una válvula aurículo-ventricular común y comunicaciones interauriculares del tipo ostium primum, hay cortocircuito de izquierda a derecha y regurgitación en la válvula aurículo-ventricular. Se produce una sobre carga de volumen en el ventrículo derecho (sobrecarga diastólica) con aumento del flujo pulmonar e IC. El canal aurículo-ventricular parcial y el intermedio no suelen requerir tratamiento. En el completo la IC se maneja con dopamina y, si hace falta, con diuréticos y vasodilatadores, pero no en el período neonatal inmediato ya que si no se mide bien la resistencia vascular pulmonar (RVP) y esta cae bruscamente, habrá más hiperflujo pulmonar.

Cardiopatías cianógenas como transposición de grandes vasos, tronco arterioso, drenaje venoso pulmonar anómalo total y anomalía de Ebstein severa.

La transposición de grandes vasos es una lesión caracterizada por discordancia en la conexión entre las dos grandes arterias y los ventrículos. El VD impulsa sangre a la aorta y al sistema, salvo que haya mucho cortocircuito de aorta a pulmonar. A veces la TGV es una lesión "ductus dependiente", pero no necesariamente. Con buen flujo pulmonar, flujo venoso adecuado a la AI, y una buena mezcla entre AI a AD a través del foramen ovale, la condición se estabiliza. Una septostomía con balón suele estabilizar la mezcla y facilitar el descenso o eliminación de PGE₁.

El comportamiento hemodinámico es muy malo si el foramen es restrictivo y no hay CIV (no hay mezcla). El VD permanece hipertrófico, y el VI progresivamente va disminuyendo su grosor. Por ello la cirugía "definitiva" ("switch") se suele hacer antes de 5-7 días para evitar una falla grave del VD al convertirlo en el ventrículo sistémico. Por ello, en algunos casos, en el postoperatorio inmediato puede aparecer una caída del gasto cardíaco que clínicamente se denomina Síndrome de Gasto Bajo (SGB).

Hay que apoyar al ventrículo izquierdo y disminuir la postcarga sistémica. El uso profiláctico de una infusión de milrinona a dosis media (0.54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), sin previa colocación de dosis de carga, fue eficaz en un pequeño grupo de niños para evitar la disfunción cardíaca. La infusión se mantuvo por un máximo de 24 a 36 horas previa reducción progresiva de la dosis. El uso de inotrópicos convencionales puede incrementar el consumo de oxígeno del miocardio, la RVP y la postcarga. Si se emplea dopamina debe ser a mínima dosis (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Lo mismo para epinefrina.

El tronco arterioso es una anomalía en la que un solo vaso arterial se origina en la base del corazón, con una sola válvula semilunar que da origen a la circulación sistémica, pulmonar y coronaria, existiendo mezcla de la sangre sistémica y pulmonar. La sangre que llega al ventrículo derecho y al izquierdo sale por un solo vaso del corazón. Luego del nacimiento, con la caída de la RVP el flujo pulmonar aumenta produciendo un cuadro de congestión y edema pulmonar; la sobrecarga de volumen que ocasiona el aumento del retorno venoso pulmonar lleva a la IC. El tratamiento se basa en el uso de diuréticos, vasodilatadores o inotrópicos. La milrinona podría ser útil ya que favorece la contractilidad miocárdica, disminuye la presión y el volumen al final de la diástole del VI, disminuye la presión de la aurícula izquierda y no aumenta el consumo de oxígeno, pero no hay estudios claros al respecto. El uso de diurético (furosemida o tiazidas) ayuda a disminuir la precarga del VI disminuyendo el edema pulmonar. En el postoperatorio puede presentarse disfunción ventricular derecha por lo que es importante reducir su postcarga empleándose vasodilatadores, nitroprusiato o bajas dosis de isoproterenol asociado a alguna catecolamina.

El drenaje venoso pulmonar anómalo es el drenaje anormal de algunas o de las cuatro venas pulmonares que al no desembocar en la aurícula izquierda, ocasionan el retorno inadecuado de la sangre oxigenada al lado derecho del corazón. Se produce una sobrecarga del VD que puede llevar a IC. Si es necesario soporte con inotrópicos se recomiendan aquellos que no incrementen la presión pulmonar tales como la dobutamina o milrinona.

La anomalía de Ebstein severa es un defecto congénito de la válvula tricúspide (VT) en el que las valvas septal y posterior son displásicas y se encuentran implantadas de manera inadecuada dando lugar a una aurícula derecha anormalmente grande y a un ventrículo derecho hipoplásico (auriculización del VD). Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de alteración de la VT; en casos graves se presenta corto circuito de derecha a izquierda a nivel de la aurícula. En los casos de insuficiencia tricuspídea severa asociada a estenosis o atresia funcional de la válvula pulmonar puede ocurrir colapso circulatorio. La anomalía de Ebstein es una lesión ductus dependiente por lo que se requiere PGE₁ para preservar el flujo pulmonar. En el neonato los principales problemas son la hipoxemia, la IC, y la alta incidencia de arritmias. En estos casos se utiliza además la dopamina a bajas dosis. En períodos iniciales la milrinona, puede reducir “por demás” la resistencia vascular periférica (RVP) y disminuir el flujo pulmonar. Los diuréticos pueden o no estar indicados. Durante el postoperatorio debido a la falla cardíaca derecha se deben mantener asociación de bajas dosis de dopamina y a veces iNO, y tal vez milrinona, especialmente en las primeras 72 horas.

TABLA

La TABLA siguiente resume los medicamentos que se utilizan en alteraciones hemodinámicas neonatales, algunos se presentan en mayor o menor detalle a continuación

| DROGA | EFEECTO | DOSIS | EFECTOS COLATERALES |
|---|--|--|---|
| Dopamina | Incrementa la presión arterial, el gasto cardíaco y la perfusión periférica | Infusión 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (¿Hasta 20?). Ver luego | Taquicardia, arritmias, inhibición reversible de secreción de prolactina y tirotrópina |
| Dobutamina | Inotrópico potente y vasodilatador, cronotrópico positivo | Infusión: 2.5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (hasta 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | Hipotensión, taquicardia. Arritmias. Aumento del consumo de O ₂ del miocardio |
| Epinefrina | Cronotrópico positivo sobre el sistema de conducción, aumenta la RVS y la RVP. Es inotropo-vasodilatador a dosis bajas y el efecto sobre la RVP y sistémica es dosis-dependiente. | Infusión; 0,01 a 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ | Aumenta significativamente el consumo de oxígeno por el miocardio, taquicardia. efecto sobre receptores beta 2 periféricos (músculo esquelético e hígado) estimulando neoglucogénesis y glucógeno lisis |
| Milrinona y otros Inhibidores de la fosfodiesterasa III | Bajo gasto cardíaco de comienzo agudo, post cirugía cardiovascular o shock séptico. No >72 h. Aumento de contractibilidad miocárdica; vasodilatación arterial y venosa periférica. Reducen precarga y postcarga, incrementan velocidad de conducción auricular ventricular y mejoran la función diastólica del ventrículo. | 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ EV en 1 h. Mantenimiento 0,5-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Prematuros: 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 3 horas. Mantenimiento 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. ((Carga 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dosis de mantenimiento 0.5 - 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.) | Hipotensión, taquicardia, arritmias, trombocitopenia y disrritmias. NO se recomienda uso neonatal sin consentimiento informado. |
| Prostaglandinas | PGE ₁ para mantener la permeabilidad del ductus arterioso | Infusión de dosis muy bajas de mantenimiento (0.005-0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) son tan efectiva como las más elevadas (0.01-0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | Apneas, convulsiones, vasodilatación y rash cutáneo, hipocalcemia, hipotensión e hipertermia e hiperostosis. |

| DROGA | EFEECTO | DOSIS | EFECTOS COLATERALES |
|----------------------------------|---|--|---|
| Norepinefrina | Aumento de presión arterial media, diuresis, y descenso del lactato sérico, en shock séptico persistente tras expansión de volemia, y tratamiento con dosis elevadas de dopamina y dobutamina | 0,01 a 0.3 µg/kg/min | Arritmias, taquicardia, muy pocos estudios, no se recomienda. |
| Digoxina | Poca efectividad y mayor riesgo de toxicidad en período neonatal. | | No se recomienda en neonatos críticamente enfermos. |
| Furosemida | Diurético, Reduce la precarga y disminuye la presión capilar pulmonar | 1mg/Kg/dosis (cada 6-12 h) (hasta un máximo de 6mg/Kg/dosis). | Alcalosis metabólica, hipokalemia, hipocloremia, hipovolemia, audición |
| Inhibidores de enzima convertasa | Impiden la conversión de angiotensina I a angiotensina II | Captopril 0.01 a 0.05 mg/kg/dosis c/ 8-12 h por vía oral. Enalapril 0.01 mg/kg/dosis c/24 h por vía EV. | Oliguria, insuficiencia renal aguda, hipotensión. Estimulan retención de sodio y agua. |
| Corticoides | Terapia alterna en casos de hipotensión refractaria a drogas. (Efecto: Se usa menos de otras drogas) . No existe evidencia para tratamiento habitual de la hipotensión primaria o refractaria en <37 semanas y 28 días de edad. | Hidrocortisona: entre 1 a 6 mg/kg/dosis. (c 4-12 h) Dexametasona 0,25 mg/kg, una sola dosis | Hiper glucemia, hipertensión, hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal, retención de líquidos, aumento de infecciones, hipertrofia miocárdica. |
| Adenosina | Taquicardia supra ventricular paroxística. | 50 µg/kg EV en 1-2 seg. Aumentar de a 50 µg/kg c/2 min hasta ritmo sinusal. (Max 250 µg/kg) | Dilatación, disnea, irritabilidad, breves. Arritmias, apnea. La cafeína disminuye su efecto. |
| Propranolol | Bloqueador de receptores beta. Uso en taquiarritmias, taquicardia supra ventricular, hipertensión, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tetralogía de Fallot | Oral 0,25 mg/kg/dosis cada 6 h; hasta 3,5 mg/kg/dosis. EV: comenzar con 0,01 mg/kg c/6 h | Bradycardia, bronco espasmo, hipoglucemia. Hipotensión y "síndrome de abstinencia", más raros |

| DROGA | EFEECTO | DOSIS | EFECTOS COLATERALES |
|-----------------------|--|---|--|
| Isoproterenol | Estimulante de receptores beta, simpaticomimético. Aumenta gasto cardíaco en shock al aumentar frecuencia cardíaca y disminuir postcarga | 0,05-0,5 µg//kg/ min, Máximo 2 µg/g/kg/ min | Taquicardia. Vasodilatación severa. Hipoxemia si aumenta shunt intra pulmonar. Hipoglucemia (Estimula secreción de insulina.) |
| Morfina | Analgésico de elección sobre otros opioides y de mejores propiedades sedantes que los sintéticos (fentanilo/ sufentanilo). | 0,05-0,2 µg/kg EV durante al menos 5 min. O bien IM o SC. | Hipotensión en RN con escasa reserva hemodinámica y dependientes de altos niveles de catecolaminas endógenas. Potencial liberadora de histamina. |
| Fentanilo | Opioide sintético. Potente analgésico pero de limitada acción sedante. | Dosis en bolo: precaución por riesgo de hipotensión severa. | Hipotensión, rigidez torácica, no libera histamina. |
| Relajantes musculares | Reducen trabajo miocárdico y consumo de oxígeno. No-despolarizantes, antagonistas competitivos de acetilcolina para unirse a los receptores de la placa motora terminal. Pancuronio, de inicio y duración más prolongados. No es liberador de histamina ni causa bloqueo ganglionar. | Vecuronio y Pancuronio: 0,1 mg/kg EV, cada 1-3 horas (rango: 0,03 - 0,15 mg/kg) | Vecuronio asociado a fentanilo puede producir severa bradicardia, que revierte con atropina. Pancuronio puede producir taquicardia y aumento presión arterial debido a la demora en el reingreso de noradrenalina a los sitios receptores. |

Estos fármacos son utilizados muy frecuentemente en recién nacidos, y sin embargo los estudios controlados y aleatorizados son escasos. Las drogas inotrópicas deben seleccionarse en base a sus propiedades farmacológicas y a la alteración hemodinámica específica a corregir. Para ello es importante conocer los efectos de cada una de las drogas vasoactivas. La interacción con receptores específicos, los efectos cardiovasculares y los estudios controlados deberían guiar el uso clínico de inotrópicos; lamentablemente existen muy pocos estudios controlados sobre drogas inotrópicas en neonatos. Es una responsabilidad de los neonatólogos realizar estudios éticos con estos fármacos que son rutinariamente utilizados. La mayoría de los estudios utilizan la presión arterial como indicador principal del efecto de drogas inotrópicas. Sin embargo, como se menciona antes, no existe evidencia de una asociación positiva entre la presión arterial y el volumen de flujo sanguíneo sistémico reflejado por el gasto cardíaco, flujo en VCS y en aorta descendente por ecocardiografía, al menos en las primeras 48 horas de vida. Otros indicadores tales como flujo sanguíneo, perfusión tisular y entrega de oxígeno reflejan con mayor veracidad el estado hemodinámico. Es más, la información en relación al riesgo/beneficio a largo plazo es aún anecdótica. Para contestar a la pregunta de cuando está indicado usar drogas vasoactivas un tema clave es intentar definir lo que es hipotensión y shock. Un gran número de recién nacidos fundamentalmente prematuros reciben soporte cardiovascular en los primeros días de vida y las tasas son muy variables entre unidades, fundamentalmente por prácticas clínicas diferentes. Muchos neonatólogos tratan únicamente en base a cifras numéricas de PA, mientras que otros requieren la presencia de signos clínicos o de métodos auxiliares antes de intervenir. La pregunta que aún queda sin responder es si los niños con hipotensión, pero que tienen adecuada perfusión y cesión de oxígeno tisular, requieren algún tratamiento.

A continuación el grupo de consenso resume algunos aspectos salientes de algunas de las drogas listadas en la TABLA ANTERIOR. La mayoría de los agentes presores / inotropos usados en la etapa neonatal pertenecen al grupo de las catecolaminas y comenzaremos con ellos.

DOPAMINA

Sus efectos a nivel de los diferentes sistemas dependen de la dosis. A dosis bajas (0.5 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) aumenta la perfusión renal, mesentérica y coronaria. Con dosis en el rango intermedio (3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se evidencian los efectos inotrópicos. Dosis altas (10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) producen vasoconstricción. Los efectos farmacodinámicos referidos se basan en poblaciones de adultos sanos. Se recomienda iniciar con dosis bajas y ajustar hasta alcanzar la respuesta hemodinámica y renal deseada. Los ensayos clínicos en RN muestran un efecto negativo sobre el gasto ventricular izquierdo y efecto variable sobre gasto ventricular derecho y flujo en VCS, sin mejoría en la contractilidad. En cuanto al flujo órgano-específico, las dosis bajas de dopamina no inducen cambios en la perfusión cerebral; sin embargo, estudios realizados en prematuros con hipotensión (PAM < edad gestacional) han mostrado un aumento de la perfusión y oxigenación cerebral en relación al aumento de PAM inducido por la epinefrina y la dopamina (circulación cerebral presión-pasiva). Un estudio aleatorizado donde la variable principal de evaluación es la perfusión cerebral y el tamaño de la muestra ajustado para una potencia adecuada, independientemente de la dosis (baja = 2,5, ó alta = 10) la respuesta es uniforme: el aumento de PAM produce cambios en la perfusión cerebral (que se monitorizan de forma continua y se evalúan pre y durante infusión y con las escaladas sucesivas de droga (en caso de ser necesario para normaliza la PAM). El aumento de la diuresis observado con dopamina puede ser debido también a la inhibición de la prolactina.

Efectos hemodinámicos documentados de la dopamina en RNT y RNPt

Es la escasa investigación sistemática existente en la población neonatal a pesar de su amplio uso.

La dopamina afecta a los tres determinantes mayores de la función cardiovascular (precarga, postcarga, y contractilidad cardíaca), pero es mediante el aumento del GC y de la resistencia vascular periférica que ejerce su efecto más importante sobre el estado hemodinámico en neonatos gravemente enfermos. Diferentes estudios controlados y aleatorizados llevados a cabo en el RNPt han mostrado la eficacia de la dopamina para elevar la presión arterial y mejorar la perfusión sistémica. También ejerce un efecto diurético importante en el recién nacido tanto de término como prematuro.

La dopamina es **MÁS EFECTIVA QUE ADMINISTRAR VOLUMEN.**

La dopamina se emplea para incrementar la presión arterial, el gasto cardíaco y la perfusión periférica en neonatos con shock refractario o en la insuficiencia cardíaca congestiva y en el SDR del prematuro de muy bajo peso, cuando existe hipotensión arterial sin hipovolemia. Hay acuerdo uniforme en estudios randomizados de su indicación en prematuros.

Efectos en flujo sanguíneo y endócrinos de la dopamina

En RN prematuros normotensos con oliguria y/o relleno capilar prolongado en los primeros dos días de vida, la dopamina a dosis bajas o moderadas causa aumento de la presión arterial y de la diuresis, así como disminución del índice de pulsatilidad en las arterias renales, hecho que se interpreta como un efecto vasodilatador a nivel regional, en grado mayor cuanto mayor el grado de vasoconstricción inicial en las arterias renales, pero no altera el flujo sanguíneo mesentérico ni de las arterias cerebrales. Esto es algo diferente de estudios en animales en desarrollo que demuestran acción hemodinámica escasa o ausente de la dopamina sobre los lechos vasculares renal y mesentérico. Por medio NIRS se ha puesto en evidencia que los pacientes hipotensos presentan una autorregulación del flujo sanguíneo cerebral deficiente y que la elevación de la PA con dopamina se acompaña de un aumento del flujo sanguíneo así como del volumen sanguíneo cerebral.

En un estudio en 18 prematuros hipotensos con DAP la relación presión media pulmonar/ presión media sistémica disminuyó o se mantuvo igual en 9 pacientes y aumentó en los otros 9. La impredecibilidad de la respuesta sobre la presión en la arteria pulmonar hace que la dopamina deba utilizarse con sumo cuidado y con frecuente reevaluación de sus efectos.

En el sistema cardiovascular plenamente maduro, la dopamina actúa sobre los receptores dopaminérgicos D1 a bajas dosis produciendo vasodilatación coronaria y aumento del flujo al miocardio. Estudios en animales y humanos adultos muestran aumento del flujo sanguíneo esplácnico pero no hemos encontrado estudios en neonatos en relación al flujo sanguíneo hepático.

Independientemente de los efectos cardiovasculares descritos, la dopamina ejerce acción directa renal en el RN lo que produce aumento en la excreción de sodio, fósforo y agua libre. Puede incrementar el umbral hipóxico de las células tubulares renales durante episodios de hipoperfusión e hipoxemia y también parece potenciar el efecto diurético de la furosemida y de la teofilina. Aunque tiene el potencial teórico de atenuar los efectos adversos de la indometacina, la información en la literatura es contradictoria. La dopamina también induce un incremento en la secreción de renina la cual ejerce un rol importante en el aumento de la filtración glomerular y de la postcarga. Finalmente, a pesar de activar el sistema renina angiotensina, la secreción de aldosterona no cambia con la administración de dopamina.

La dopamina se asocia con reducción de los niveles de TSH, T4 y prolactina en RN de muy bajo peso al nacer. Estos efectos son reversibles al suspender la infusión de dopamina. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar si la supresión pituitaria iatrogénica puede tener consecuencias a largo plazo. Se recomienda posponer el tamizaje para hipotiroidismo hasta después de que se haya suspendido la administración de dopamina.

Es interesante recalcar que los efectos observados en algunos estudios observacionales sobre la diuresis en respuesta a la administración de dopamina podrían estar mediados, en parte por la mejora en el estado cardiovascular, y en parte por la inhibición de la prolactina. En estudios observacionales pequeños la dopamina ha mostrado efectos positivos sobre la diuresis, pero en estudios controlados no parece ser así.

Farmacocinética de la dopamina en la Etapa Neonatal

Es muy variable en el RN, resultando en concentraciones plasmáticas diferentes en diferentes individuos a igual dosis de infusión. Esto se debe a la variabilidad en el metabolismo enzimático y en la variación en la afinidad y densidad de los receptores, lo cual conduce a una marcada variación interindividual a la acción de la dopamina. Aproximadamente 25% de la infusión de la dopamina es convertida en adrenalina, lo que contribuye a la acción cardiovascular de esta droga.

La dopamina libre o no conjugada es distribuida desde el plasma a sitios de acción en tejidos periféricos. La dopamina es primariamente metabolizada en el hígado, riñones y endotelio pulmonar por la catecol-o-metiltransferasa y en menor grado en las terminaciones nerviosas por la monoaminooxidasa. La sulfoconjugación plasmática reversible y la excreción renal en forma intacta son dos factores importantes que contribuyen a la variabilidad individual reportada en la eliminación de dopamina libre. En pacientes críticamente enfermos y en shock, el sistema circulatorio comienza a desensibilizarse a las catecolaminas endógenas y exógenas, debido a disminución del número de receptores adrenérgicos, a insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa, a alteración en la producción de óxido nítrico, prostaciclina y otros mediadores vasodilatadores, a inactivación de los baro receptores y a depleción de catecolaminas endógenas y del almacenamiento de vasopresina. A medida que el proceso avanza, es necesario aumentar la dosis de dopamina para ejercer la misma respuesta cardiovascular. La infusión prolongada de inotrópicos se ha asociado con disminución de respuesta de los receptores y taquifilaxia. Por lo tanto, la dosis de dopamina debería ser ajustada según los efectos farmacodinámicos y no basada únicamente en las dosis recomendadas (infusión 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). En la etapa neonatal sólo excepcionalmente se emplea a dosis superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, aunque no se conoce con certeza si a estas dosis puede producir constricción de las arterias renales. A pesar de que muchos neonatólogos no superan la dosis máxima recomendada (20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), no hay evidencia que altas dosis de dopamina, con o sin adrenalina adicional, tengan un efecto vasoconstrictor nocivo. El límite superior de la dosis no está bien definido. A altas concentraciones, la actividad sobre el receptor alfa causa vasoconstricción de todos los lechos circulatorios sin embargo estudios en animales recién nacidos que recibieron 32 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dopamina no han detectado un aumento en la resistencia vascular renal. Del mismo modo, en neonatos cercanos al término hipotensos y oligúricos, una dosis de 30 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mejoró la diuresis y aumentó la frecuencia cardíaca; esto sugiere que los efectos vasoconstrictores alfa esperables a altas dosis no predominan y podrían no afectar la perfusión renal en todos los neonatos.

La dosis - respuesta de dopamina en relación al aumento de la presión arterial en recién nacidos parece comenzar con 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La dosis recomendada de dopamina varía de 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, si bien, la dosis usual al iniciar el tratamiento es 2,5 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión continua y modificar según respuesta clínica. Una dosis entre 2 y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumenta el flujo renal, mientras que de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ también aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, tal vez debido al efecto ino-cronotrópico cardíaco. Las dosis altas, aún superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, pueden deprimir el miocardio en RNPt. No recomendamos el uso de dosis superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Si bien la literatura es algo contradictoria en cuanto a bajas dosis de dopamina y el aumento de la natriuresis, la filtración glomerular y la presión arterial en los RN hipotensos y también de los efectos dopaminérgicos de la dopamina en el RN, el 95% de los integrantes del grupo de consenso acuerda que es recomendable emplear la menor dosis necesaria, con una dosis inicial de 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, y la dosis que resulte en una respuesta clínica adecuada. Al aumentar la dosis, es conveniente hacerlo en forma escalonada cada 20 minutos de a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por vez y es preferible no superar 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No se sabe con certeza si la dosis dopaminérgica de dopamina en realidad es la dosis terapéutica.

Combinaciones de dopamina con otras drogas vasoactivas

Los estudios disponibles sobre el uso combinado de las mismas en esta etapa del desarrollo son muy escasos.

La adrenalina demostró normalización de la presión arterial y mejoría en la diuresis en un grupo de prematuros hipotensos que no respondieron a expansores de volumen y dopamina. Sin embargo, se asoció con mayor grado de acidosis metabólica. La dobutamina podría ser agregada para disminuir la dosis de dopamina y mejorar la disfunción miocárdica que puede estar presente en algunos neonatos con hipotensión. Sin embargo, esta no parece ser un mecanismo habitual de hipotensión en las primeras horas de vida extrauterina en prematuros. Por lo tanto estaría indicada como segunda droga sólo cuando existe evidencia de disfunción miocárdica.

La administración de hidrocortisona a recién nacidos prematuros y de término que recibían altas dosis de dopamina para mantener valores de presión arterial mínimamente aceptables produjo una mejoría de la presión arterial sin compromiso de la función miocárdica y del flujo sanguíneo renal y cerebral con menor necesidad de soporte vasopresor.

Monitorización

Todo neonato bajo tratamiento con dopamina debe ser monitorizado continuamente para evaluar su frecuencia cardíaca y la presión arterial. Además se hará una evaluación periódica de la diuresis y de la perfusión periférica. En caso de administración por vía periférica se evaluará el sitio de infusión cada hora como mínimo para evaluar la presencia de palidez o de infiltración en la zona de administración.

Vías de administración (central versus periférica)

La dopamina debe administrarse preferentemente por vía central. Si esto no es posible puede administrarse por vena periférica pero con gran precaución (riesgo de extravasación con daño tisular) y nunca por catéter arterial umbilical. Debe administrarse con bomba de infusión, diluida en dextrosa al 5 o al 10%. Puede mezclarse con dobutamina, pero no con otros componentes como los de la alimentación parenteral. Solo excepcionalmente, si no hay posibilidades de canalizar otras venas, se puede utilizar a través de una "Y" con la infusión de nutrición parenteral.

Complicaciones o efectos colaterales

Además del daño tisular secundario a la isquemia que se produce por la extravasación de la dopamina, a nivel cardiovascular pueden presentarse taquicardia, arritmias (sobre todo a dosis elevadas), ensanchamiento del complejo QRS, bradicardia, anormalidades de la conducción e hipertensión arterial. A dosis elevadas puede haber disminución de la diuresis con azoemia. Se han descrito también síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos así como una supresión reversible de la secreción de prolactina y tirotrópina.

En un estudio prospectivo comparativo aleatorizado en RN Pt de muy bajo peso (<32 semanas ó <1501g) tratados con dopamina o con epinefrina se observó mayor incidencia de DAP en el grupo tratado con dopamina, pero sin que esta diferencia fuera significativa.

Cuando se administra conjuntamente con fenitoína puede exacerbar la bradicardia y al hipotensión arterial.

Los potenciales efectos a largo plazo sobre la evolución del neurodesarrollo y la función inmunológica de las alteraciones inducidas por la dopamina a nivel neuroendocrino no han sido investigados en el pretérmino, ni en el neonato a término. Esto hace necesario que se establezcan estudios de seguimiento apropiados para evaluar resultados a mediano y largo plazo.

Disponibilidad / costo

De modo general puede decirse que en casi todas las unidades de cuidados intensivos neonatales de los países de Iberoamérica que fueron consultados (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, España México, Panamá, Paraguay, Perú, Aproximadamente tiene un costo entre 6 a 10 dólares, por cada frasco que contiene 200 mg en 5ml (1ml=40mg). Obviamente se comercializa con diferentes nombres según los laboratorios que la producen.

Contraindicaciones

Fecocromocitoma, taquiarritmias, hipovolemia. Debe administrarse con precaución en la hipertensión pulmonar persistente neonatal porque en algún caso podría incrementar la presión en la arteria pulmonar Portugal, Puerto Rico, Uruguay, Venezuela) se dispone regularmente de ampollas de dopamina.

Al final del documento se presenta una tabla “simple” para preparación de soluciones, dilución, concentración y dosis.

DOBUTAMINA

Fue descubierta por Dr. Ronald Tuttle. Este fármaco es un agente sintético desarrollado en 1971, creado con el fin de tratar a pacientes con severa falla cardíaca. No causa liberación de noradrenalina y, a diferencia de la dopamina no afecta el nivel de catecolaminas plasmáticas y es un agonista selectivo α - 1 adrenérgico. En RN se comenzó a utilizar como alternativa a la dopamina para tratamiento de la hipotensión. Tiene efecto inotrópico pero no tiene efecto α - 2 ni efecto vasodilatador renal y coronario (efectos dopaminérgicos). Puede aumentar flujo renal glomerular, al aumentar el gasto cardíaco. Se utiliza preferentemente para mejorar el gasto cardíaco después de operaciones o durante estados de shock. La dobutamina es más efectiva para mejorar la función cardíaca pero seguramente menos la PA.

La mayoría de los estudios randomizados controlados que han comparado la dopamina con la dobutamina para el tratamiento de la hipotensión en el RN, concluyen que la dopamina es más efectiva que la dobutamina en mejorar la presión arterial. Sin embargo la dobutamina podría ser considerada como droga de primera línea en caso de disfunción miocárdica documentada. En un estudio randomizado se demostró que la dopamina era mas efectiva que la dobutamina en aumentar la presión arterial media (PAM) en recién nacidos prematuros RN < de 32 semanas por aumento de la resistencia vascular, mientras que la dobutamina inducía un aumento de la PAM por aumento del gasto cardíaco, sin alteración de la resistencia vascular. Además la dobutamina tiene la ventaja que puede ser administrada por una vena periférica sin los problemas potenciales de la dopamina.

La dobutamina es una catecolamina sintética con un peso molecular de 301.38 g/mol y tiene una estructura similar a la dopamina pero con una sustitución aromática grande del grupo amina lo que determina su actividad primaria hacia los receptores B-1. Su formula es $C_{18}H_{23}NO_3$ y su nombre bajo el sistema IUPAC es 4-[2-[3-(4-hidropentil)-1-metil-propil] aminoetil] benzeno-1,2-diol. Dentro de la estructura química esta contenido un átomo de carbono asimétrico, por lo que hay 2 enantiómeros de la droga, siendo la preparación disponible una mezcla racémica de enantiómeros (+) y (-) en relación 1:1.

Sin embargo, la afinidad hacia el adrenoreceptor de los 2 isómeros es diferente. La (-) dobutamina es agonista alfa 1 selectiva y la (+) dobutamina tiene un potente efecto estimulante beta 1 y 2. Además el metabolito 3-O Metildobutamina, tiene efecto antagonista alfa 1. La interacción de los enantiómeros de la dobutamina y el metabolito activo, junto con su acción sobre los receptores, determinan el patrón de respuesta cardiovascular a la dobutamina. Dosis y rango terapéutico, farmacocinética y farmacodinamia

No se conoce cuál es la dosis óptima de dobutamina para el tratamiento del recién nacido prematuro hipotenso. Probablemente esto se relacione a las amplias variaciones en las concentraciones plasmáticas y a las diferencias en la tasa de eliminación plasmática entre individuos para una dosis determinada de la droga.

Numerosos estudios reportan el efecto de la dobutamina sobre el miocardio en infusión continua a dosis de 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en RN. Con dosis de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se observa incremento del 25% GC. A altas dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se evidencia un aumento del flujo sistémico en un 35% (por medición de flujo en vena cava superior).

Parece razonable comenzar con infusiones de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, que corresponde a niveles séricos de 50 ng/ml, e ir en aumento hasta conseguir el efecto deseado pudiendo llegar a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en aquellos recién nacidos muy inmaduros que persisten con signos de bajo flujo sistémico.

Comparando medidas de GC pre y post infusión existe un modelo lineal de primer orden en la población pediátrica y neonatal. A dosis de 5-7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, el GC aumenta significativamente, con niveles plasmáticos de 49 y 68 nanogramos /ml respectivamente. El nivel plasmático medio o la mínima concentración necesaria para cambiar el GC ha sido calculada en aproximadamente 40 ng/ml; sin embargo, existen diferencias interindividuales significativas e impredecibles. Además, hay una correlación deficiente entre la concentración plasmática y la respuesta de la presión arterial. El aclaramiento de la droga es 75 a 90 ml/kg/min (rangos de 30 a 170 ml/kg/min) y la vida media es de 2 minutos; ambos con amplias variaciones independiente de la edad gestacional, peso al nacer o nivel plasmático de la dobutamina. Las principales vías de metabolismo son por medio de metilación y conjugación. Su metabolismo hepático esta dado por la catecol-o-metiltransferasa y por glucuronización a metabolitos inactivos (conjugados de dobutamina) y un metabolito activo, la 3-o-metil dobutamina. Se elimina 70% por orina, el resto por bilis y heces.

La dobutamina es compatible con: cloruro de sodio a 0,9%; dextrosa a 5% ó 10% y solución de Lactato de Ringer (también con dextrosa al 2.5% en cloruro de sodio al 0.45% o dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0.9%). La solución preparada puede ser conservada durante 48 horas en refrigerador o 6 horas a temperatura ambiente. Estas soluciones deben ser utilizadas en infusión de no más de 24 horas.

Mecanismo de acción de la dobutamina.

La dobutamina es un agente cardioselectivo estimulador potente de receptores β_1 . Su mecanismo de acción se asemeja a un agonista selectivo de los receptores β_1 con mínimos efectos a nivel de los receptores adrenérgicos alfa 1 y β_2 , con agonismo β por el (+) isómero y el agonismo alfa por el (-) isómero que es menos potente. Debido a su mayor afinidad por receptores β_1 incrementa la contractilidad miocárdica y aumenta el volumen sistólico con escasos efectos cronotrópicos. Su actividad primaria produce comparativamente menores efectos, hipertensivos, arritmogénicos y vasodilatadores. Diversos estudios describen el mecanismo de acción sobre el corazón, mejorando el GC y el volumen de eyección del ventrículo izquierdo, con actividad inotrópica positiva. Su administración produce aumentos y disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar con disminución de las presiones de llenado ventriculares.

TABLA

La TABLA siguiente describe los efectos hemodinámicos y en otros órganos de la dobutamina.

- 1) Incrementa la automaticidad del nodo sinusal, facilita la conducción nodal aurículo-ventricular y la conducción intraventricular.
- 2) Efecto inotrópico positivo (receptores adrenérgicos). Aumenta el gasto cardíaco
- 3) Vasodilatación periférica (por aumento del estímulo beta); disminución de postcarga.
- 4) No tiene efectos dopaminérgicos sobre el riñón, pero puede aumentar la diuresis por aumento del gasto cardíaco.
- 5) Posible aumento del flujo pulmonar.
- 6) No aumenta la resistencia vascular sistémica. Aumento leve del 10% de presión sistólica a dosis altas.
- 7) En RN < 30 semanas en las primeras 24 horas de vida produce un aumento mayor en el flujo en VCS que la dopamina
- 8) Aumento significativo del volumen minuto en RN de 24 - 33 semanas 20 minutos después del comienzo de infusión de dobutamina y durante las 10 horas posteriores.
- 9) Aumenta la perfusión intestinal (arteria mesentérica) y renal. (Doppler color.
- 10) Aumento de velocidad de flujo sistólico y diastólico en arteria cerebral anterior y disminución del índice de pulsatilidad.
- 11) No afecta niveles de T4, TSH, Prolactina y hormona del crecimiento ni circulación coronaria.

Osborn y col observaron que los RN que recibieron dobutamina a las 24 horas tenían menor presión media en la vía aérea (MAP) y mayor PA y mayor GC derecho comparado a dopamina, pero un 40% de RN falló en aumentar y mantener el flujo sistémico con ambas drogas.

Indicaciones de la dobutamina

La dobutamina está indicada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca asociada a aumento de la frecuencia cardíaca y de la resistencia vascular sistémica o cuando se necesita la acción inotrópica en RN con hipoperfusión y bajo gasto cardíaco. Es útil en los casos de bajo débito, como post cirugía cardíaca, cardiopatías congénitas durante el periodo perioperatorio, valvulopatías y cardiopatías no obstructivas, RN post asfixia con función miocárdica disminuida, estados de shock de origen tóxico-infeccioso, RN con antecedentes de corioamnionitis y síndrome de respuesta inflamatoria asociado a dopamina para tratar la hipotensión y RN muy inmaduros que presentan hipotensión en las primeras 12 horas de vida con bajo flujo sistémico. La dobutamina es administrada por infusión intravenosa continua, de preferencia por vía central pero puede ser usada por vía periférica.

Reacciones adversas y contraindicaciones

Los efectos adversos son la taquicardia y arritmias, hipertensión, que disminuyen con la disminución de la dosis. La infusión EV puede asociarse a flebitis y ocasionalmente necrosis tisular. La hipokalemia es un efecto adverso secundario al secuestro de potasio intracelular por la estimulación de los receptores pero esto no ha sido reportado en RN. Las contraindicaciones son la estenosis subaórtica hipertrófica, la hipersensibilidad a los sulfitos y la fibrilación auricular.

Interacción de la dobutamina con otras drogas

El uso de dobutamina con halotano puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. El nitroprusiato, por su parte, puede ser utilizado con la dobutamina para aumentar el gasto cardiaco mientras se reduce la presión de la arteria pulmonar. La utilización junto con dopamina se asocia con un mayor aumento del GC y de la perfusión renal que con la dobutamina sola.

Se recomienda que la dobutamina no se mezcle con otros medicamentos en la misma solución. Nunca se debe usar junto con otros medicamentos o diluyentes que contengan bisulfito de sodio o etanol. No mezclar con bicarbonato, aminofilina, fenitoína, dexametasona, furosemida, indometacina, midazolam, aciclovir ni cefipime.

TABLA FORMAS FARMACEUTICAS DE DOBUTAMINA EN IBEROAMERICA

| PAIS | FORMA FARMACEUTICA | COSTO ESTIMADO |
|-----------|---|----------------|
| CHILE | DOBUTREX: (Novartis) Frasco ampolla de 20 ml, Clorhidrato de dobutamina equivalente a 250 mg de dobutamina base. DOBUTAMINA (Sanderson), DOBUJECT (Wyeth), DUBUCOR (BAYER): ampolla de 5 ml, clorhidrato de Dobutamina 250 mg. (50 mg/ml) DUBUXIN (Lab. BEHRENS): Clorhidrato de Dobutamina equivalente a Dobutamina 250 mg, Metabisulfito de Sodio 4,8 mg, vehículo c.s.p. 20 ml. Caja con 1 frasco ampolla de 250mg / 20ml. E.F. 31.920 | |
| ARGENTINA | E.M.C Dobutamina: 12,5 mg/ml fco amp.x 1 x 20ml | 10 U\$S |
| | Dobutamina Richet: 250 mg` fco amp 1x20ml | 20 U\$S |
| | Dobucard (dobutamina) importado 250mg fco amp 1x 20ml | 20 U\$S |
| | Duwig (Dobutamina) 250 mg fco 25 AMP x 20 ml c/u | 700 U\$S |
| PANAMA | Dobutamina Bedford 250 mg en 20 ml | 6 U\$S /amp |

| PAIS | FORMA FARMACEUTICA | COSTO ESTIMADO |
|----------|---|----------------------|
| PERU | DOBUTREX (Eli-Lilly) fco vial 250/50ml (agotado) | 13.5 U\$S |
| | DOBUTAMIL (Novafarma) fco vial 250 mg/ amp 20 ml | 5.69 U\$S |
| | DOBUTAMINA (Sanderson) fco amp 250 mg/ 20 ml caja amp. x 50 | \$10.25 cada ampolla |
| | DOBUTAMINA Clorhidrato (Farmadist) amp 250 mg/ 20ml por 10 la caja | \$47.45 cada ampolla |
| | | |
| PORTUGAL | Dobutamina: 12,5 mg/ml x1amp x 20ml Cordopa Forte 200 mg /5ml x 1 ampolla 5 ml | |

Al final del documento se presenta una tabla “simple” para preparación de soluciones, dilución, concentración y dosis.

Beneficio en seguimiento medio-largo plazo

En el año 2003 Subhedar y Shaw publicaron los resultados de un meta-análisis sobre la eficacia de dopamina versus dobutamina para el tratamiento de la hipotensión con seguimiento a largo plazo. Se incluyeron 5 estudios. Ninguno de los 3 estudios que evaluó mortalidad a los 28 días, encontró pruebas significativas en la comparación de ambas drogas con respecto a la mortalidad. Tampoco hubo efecto significativo en leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular grado 3 o 4.

Resultado neurológico a largo plazo: ninguno de los estudios del metanálisis evaluaron este resultado.

En otro estudio se muestra que a los 3 años no hubo diferencia significativa en parálisis cerebral, sordera, ceguera y otras discapacidades en los RNPT que se trataron con dopamina y dobutamina.

EPINEFRINA

Es uno de los inotrópicos más potentes, y en general se reserva su uso para casos severos de shock cardiogénico, colapso cardiovascular agudo e insuficiencia cardiaca refractaria al manejo con otros agentes. Estimula los receptores adrenérgicos alfa y beta, aumenta la frecuencia cardiaca, la contractilidad, el automatismo y la velocidad de conducción del miocardio y aumenta la resistencia vascular sistémica (por constricción arteriolar). Ha sido estudiada muy poco en estudios prospectivos aleatorizados y controlados.

Estudios experimentales de efectos hemodinámicos de la epinefrina

Los estudios animales muestran que la epinefrina es eficaz para incrementar la presión arterial y que su efecto sobre las resistencias vasculares y sistémicas es dosis dependiente (a mayor dosis, mayor resistencia vascular). A bajas dosis (0.2-0.8 mcg/kg/min), la epinefrina es un potente inotrópico y un vasodilatador sistémico y pulmonar. El gasto cardiaco aumenta con dosis de 0.2 mcg/kg/min, con incremento progresivo hasta una dosis de 1.6 y desciende o empeora con una dosis elevada de 3.2 mcg. La presión arterial también se incrementa de forma progresiva, siendo significativo su aumento desde una dosis de 0.8 µg/kg/min. A dosis más bajas las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares disminuyen. La relación resistencia vascular pulmonar/ resistencia vascular sistémica se reduce con epinefrina entre 0.8-1.6 µg/kg/min. Con dosis entre 1.6 y 3.2 µg/kg/min aumenta la presión arterial pulmonar (aumento de un 35 %). En resumen, la epinefrina produce aumento de presión arterial y pulmonar y del gasto cardiaco con dosis entre 1 y 3.2 µg/kg/min. Su efecto sobre el flujo regional a nivel mesentérico y renal es vasodilatador a bajas dosis (< 0.8), sin vasoconstricción en la circulación renal o mesentérica durante normovolemia o hipovolemia.

Sin embargo, con dosis moderadas y altas (por encima de 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) la epinefrina causa vasoconstricción con incremento de la resistencia vascular mesentérica y renal y puede causar isquemia renal o mesentérica en animales normo o hipovolémicos. Con dosis altas (hasta 3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) también causa disminución del flujo sanguíneo hepático y de la entrega de O₂ hepático, con elevaciones significativas en los niveles de lactato plasmático.

En un modelo de cerdos neonatales sometidos a hipoxia y re oxigenados, la comparación de epinefrina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con dopamina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) combinada con 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de epinefrina mejoran la frecuencia cardíaca y afectan la presión arterial pulmonar en forma similar. La epinefrina reduce de forma significativa las presiones en arteria pulmonar a dosis de 0.2, 0.4 y 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pero la presión de la arteria pulmonar no se vio afectada por la dopamina. El flujo sanguíneo regional y la liberación de oxígeno no fue diferente con la administración de epinefrina sola o en combinación con dopamina. El flujo sanguíneo y el consumo de O₂ coronario se incrementan en forma significativa con las dos medicaciones. El consumo corporal total de O₂ se incrementa, pero en menor grado que el transporte sistémico de O₂. La extracción de O₂ mesentérica y sistémica no se vio afectada por ninguna de las dos drogas

En otro estudio experimental en cerditos neonatales de 1 a 3 días, se evaluaron los efectos de la dopamina entre 2 y 32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y de la epinefrina 0.2 a 3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La dopamina no tuvo efecto significativo en el flujo arterial hepático y la resistencia vascular mesentérica y no produjo cambios significativos en los niveles de lactato ni en la liberación tisular de O₂. Sólo con 32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se observó un efecto en la presión arterial pulmonar.

Estudios de epinefrina en neonatos

En ensayos clínicos aleatorizados y ciegos acerca de los efectos sobre la PAM y perfusión y oxigenación cerebral de la dopamina (2.5, 5, 7.5, y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o epinefrina (0.125, 0.250, 0.375, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en prematuros con hipotensión arterial en las primeras 24 h de vida, se observó que el 96.3% de pacientes tratados con dopamina y en el 93.7 % tratados con epinefrina normalizan la PAM con dosis dentro del rango señalado, si bien hay una tasa de fracaso tardío (recurrencia de hipotensión dentro de las primeras 96 h de vida) del 40% . Ambos vasopresores -inotropos produjeron cambios similares en la hemodinámica cerebral, consistentes en un aumento de la hemoglobina oxigenada cerebral (estimador del flujo sanguíneo cerebral) y del volumen sanguíneo cerebral, con independencia de la dosis máxima utilizada. Los cambios en el patrón de perfusión cerebral se correlacionaron con los cambios en la PAM, señalando un flujo cerebral presión-pasivo.

En este estudio se reporta que dosis bajas de epinefrina y bajas/moderadas de dopamina incrementan por igual la PA pero no se mide GC ni flujo en VCS, lo que no permite determinar si este incremento de PA estuvo acompañado de un aumento de flujo sanguíneo sistémico. En resumen, los efectos sobre la perfusión y oxigenación cerebral de la epinefrina son similares a la dopamina. Sin embargo, la epinefrina parece presentar mayores efectos secundarios, generalmente limitados a las primeras horas de su infusión. La epinefrina mostró un mayor efecto cronotrópico que la dopamina, con efecto equivalente sobre la PA. Probablemente en relación con la estimulación del receptor beta-2 esplácnico y del músculo esquelético, induciendo la neoglucogénesis y glucógeno lisis, la epinefrina causó mayores efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado (mayor tasa de hiperglucemia y necesidad de insulina) y mayor incremento del lactato sérico.

En estos estudios no se observaron diferencias en el grupo tratado con dopamina o epinefrina en el seguimiento a corto o largo plazo.

En un estudio de un grupo de RN > 1750 g la dopamina y la epinefrina causaron incremento significativo en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La dopamina causó una caída del 10 % en el gasto cardiaco secundario a la disminución en la fracción de eyección, comparado con incremento del 10 % con epinefrina debido a incremento en la fracción de eyección, sugiriendo que en estos RN la epinefrina tiene mayor efecto en la contractilidad cardiaca. A dosis bajas (< 0.5 µg/kg/min) la epinefrina incrementó la presión arterial y aumentó la presión a nivel de la arteria pulmonar. Estos datos necesitan ser corroborados por otros estudios.

En un estudio retrospectivo en 31 RN de muy bajo peso (EG media de 26 s y peso medio de 690 g) con hipotensión sistémica que no respondían a la administración de dopamina hasta 15 µg/kg/min se administró una dosis de epinefrina entre 0.05 y 2.6 µg/kg/min, pero algunos niños recibieron también hidrocortisona. La dopamina pudo ser entonces disminuida hasta una dosis de 2-4 µg/kg/min. Como efecto adverso el déficit de base se incrementó de forma significativa después del comienzo de la epinefrina, con acidosis metabólica más severa.

Un estudio evaluó el uso de dexametasona para tratamiento de la hipotensión arterial en una población en tratamiento con epinefrina. La epinefrina resultó en incremento significativo en la presión arterial, 15 mmHg en el grupo tratado con dexametasona y 13 mmHg en el grupo sin dexametasona, no demostrándose diferencias clínicas de importancia con el uso de dexametasona.

Aspectos prácticos del uso de epinefrina en RN

No hay datos en la literatura sobre farmacodinamia y rangos terapéuticos en el paciente neonatal. El rango de dosis recomendada se basó en estudios farmacodinámicos en adultos sanos. Parecería recomendable comenzar con infusión continua inicial de 0,05 - 0,1 µg/kg/min y ajustar hasta lograr la respuesta deseada, con un máximo de 1 mcg/kg/minuto. La droga viene en ampollas oscuras de 1 ml con 1 mg de adrenalina y es de bajo costo. Durante la infusión se debe realizar vigilancia continua de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. La vía de administración es preferiblemente la vía central, para evitar los efectos deletéreos de la extravasación. (Observar con frecuencia el sitio de infusión endovenosa para detectar infiltración si se usa por vía periférica). Es compatible con soluciones de Dextrosa al 5 y 10% y solución fisiológica. Es incompatible con aminofilina, bicarbonato de sodio y hialuronidasa. Siempre se debe administrar con una bomba de infusión y cambiar las soluciones cada 8 horas. Parecería que tratar la acidosis metabólica mejora su eficacia.

Complicaciones o efectos colaterales de la epinefrina

- Taquicardia
- Arritmias cardiacas, extrasístoles ventriculares.
- Taquicardia ventricular.
- Isquemia renal.
- Isquemia de extremidades con necrosis.
- Hipertensión grave con hemorragia intracraneal.
- Aumento del consumo de oxígeno por el miocardio.
- La infiltración subcutánea puede causar isquemia y necrosis de tejidos.
- Incremento en los niveles plasmáticos de lactato.
- Aumento significativo de los niveles de glucemia.
- Mayor déficit de base y menor bicarbonato.

El incremento en la glucemia y en los niveles de lactato podrían estar en relación con el aumento de la neoglucogénesis debido a la estimulación de los β adrenoreceptores a nivel hepático y de músculo estriado.

Estudios a largo plazo

Hay muy pocos estudios que evalúen el impacto del soporte cardiovascular en el neurodesarrollo

Los hallazgos son variables. En un análisis retrospectivo, el uso de soporte cardiovascular en RN de muy bajo peso en las primeras 72 horas de vida se asoció con más morbilidad y con más probabilidad de retraso en el desarrollo motor, hipoacusia y muerte.

Los estudios que reportan la evolución a largo plazo de los pacientes que recibieron soporte cardiovascular en base a un bajo flujo en VCS señalan que éste es un factor independiente de pronóstico adverso, con una mayor incidencia de muerte, morbilidad, y trastornos del neurodesarrollo, con independencia del tratamiento administrado para su normalización, dopamina o dobutamina.

Tan solo un estudio controlado evalúa de forma prospectiva la evolución a largo plazo de los pacientes tratados con vasopresores-inotropos por presentar hipotensión arterial precoz. A pesar de una menor madurez y menor peso al nacimiento, y un mayor grado de enfermedad, la tasa de parálisis cerebral, retraso severo del neurodesarrollo o evolución adversa combinada (muerte, parálisis cerebral o trastorno del neurodesarrollo severo) fue similar en el grupo estudio (hipotensión + soporte cardiovascular) y en el control (no hipotensión y no soporte cardiovascular en primeras 96 h de vida). El análisis multivariante no mostró asociación entre el uso de soporte cardiovascular y los hallazgos de ecografía cerebral. Los autores destacan el cuidadoso manejo de los fármacos cardiovasculares según el protocolo de este estudio así como la principal limitación del mismo (tamaño muestral no calculado en base al neurodesarrollo a los 2 años). Los autores comentan que la pregunta de si aumentar la presión arterial sistémica puede mejorar los resultados debe aún ser estudiada.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III Milrinona y Amrinona

Son derivados de las biperidinas. Su efecto se observa entre los 5 -15 min de iniciada la infusión endovenosa. Incrementan las concentraciones intracelulares del adenosin monofosfato cíclico (cAMP), lo cual hace que aumente la concentración del ion calcio intracelular y sea mayor la contractilidad miocárdica y la relajación de la capa muscular de los vasos causando vasodilatación. Por ello aumenta la contractilidad miocárdica, mejora el índice de oxigenación y tiene efectos cardiotónicos y vasodilatadores pulmonares. La milrinona está indicada en situaciones de bajo gasto cardíaco asociado a mala función diastólica y aumento de la postcarga, tiene mínimos efectos en la frecuencia cardíaca y en el consumo de oxígeno. Estaría contraindicada en enfermedad valvular aórtica, pero en una revisión se ha utilizado recomendando su uso a dosis mínima. Es útil en síndrome de gasto bajo (SGB) post cirugía, como se menciona antes y también en disminución aguda de la función cardíaca, como en miocardiopatías y en insuficiencia cardíaca refractaria a los tratamientos convencionales. La dosis de carga se administra en una hora, pero en los recién nacidos menores de 30 semanas de gestación se indica en tres horas. La velocidad de infusión se ajusta de acuerdo a la respuesta hemodinámica. A una dosis terapéutica de 0,25 µg/kg/min como dosis de mantenimiento en RNT con hipertensión pulmonar persistente, no se ha observado hipotensión, sepsis ni tampoco trombocitopenia o taquiarritmias como sí se ha observado a 0,50 µg/kg/min. La dosis máxima es de 1 µg/kg/min. La dosis de ataque en RNT sépticos o en período post operatorio de cirugía cardíaca, sería de 0,75 µg/kg/min, para luego dejar una dosis de mantenimiento de 0,25 µg/kg/min.

La milrinona y agentes nuevos como levosidamandán requieren más estudios en el recién nacido. Hay múltiples trabajos descriptivos con beneficios en el período post operatorio de cirugías cardíacas, ya sea la milrinona sola o combinada con Óxido Nítrico (iNO). En otros, se han demostrado sus benéficos resultados cuando no es posible usar iNO o se carece de él; o su uso combinado con Sildenafil. El uso de la milrinona en la hipertensión pulmonar persistente puede ser de alguna utilidad en las unidades que carecen de iNO, pero aún faltan estudios con grupos controles que lo respalden. Además, la milrinona ocasiona disminución de la RVS, con lo cual podría ocasionar incremento de los cortocircuitos de derecha a izquierda extra pulmonares (foramen oval y ductus arterioso).

Su uso en RN Pt extremo requiere de más estudios para probar la eficacia en el soporte circulatorio, pero con grupos controles, así como también la comprobación de la presencia o no de los efectos secundarios. Los estudios son principalmente descriptivos o con número bajo de pacientes neonatales y debemos responder la pregunta ¿se justifica hoy en día el uso de la milrinona en la práctica clínica del día a día? En recién nacidos prematuros y en forma profiláctica la respuesta sería NO, en base al artículo de Paradisis y col donde se concluye que la eficacia y seguridad no queda establecida aún. Para su uso terapéutico en niños prematuros, no se encontró ningún artículo que pudiera apoyar hoy su utilización rutinaria.

Un efecto colateral importante es la hipotensión. A la dosis de milrinona de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ un 45% tiene hipotensión y un 25% al recibir 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Esto podría ser debido en parte a la acumulación de milrinona a las 24 horas de edad a esa dosis.

Varios estudios se refieren a pacientes pediátricos y no específicamente a neonatos, aunque incluyen neonatos. La única posible indicación entonces sería en pacientes cardíacos posterior a cirugía. Sin embargo solo existen casos reportados, sin estudios controlados serios con datos de mayor seguridad y de su eficacia.

Vía de administración y complicaciones o efectos colaterales de la milrinona

En relación con la mejor forma de administración, no hay datos que indiquen una preferencia. Como su uso sería en pacientes con enfermedad cardíaca congénita durante postoperatorio, lo más indicado, sería la vía central. Una incompatibilidad importante es con furosemida endovenosa con la que hay una interacción química inmediata, evidenciada por la formación de un precipitado cuando se inyecta en la misma vena donde se infunde la milrinona.

La seguridad y la efectividad en RN no han sido establecidas. Además algunos efectos colaterales son conocidos:

- Hipotensión
- Arritmias en pacientes con falla cardíaca congestiva.
- Disminución del tiempo de conducción del nódulo AV.
- Degeneración-fibrosis miocárdica y hemorragia endocárdica que afecta principalmente los músculos papilares del ventrículo izquierdo y lesiones vasculares coronarias, caracterizadas por un edema peri arterial e inflamación (estudios animales).
- Hipokalemia: Al mejorar la función cardíaca se incrementa la diuresis requiriendo una reducción de la dosis de diuréticos. La pérdida de potasio secundaria a la mayor diuresis, puede predisponer al RN a arritmias cardíacas.
- No debe usarse en pacientes con obstrucción aórtica o pulmonar severa. Puede agravar la obstrucción del tracto de salida en la estenosis subaórtica hipertrófica.

No hay estudios de efectos adversos o beneficio en seguimiento a mediano o largo plazo.

También, desafortunadamente, los estudios neonatales y pediátricos de combinaciones con otras drogas vasoactivas son muy escasos y no es posible establecer si la combinación con otras medicaciones inotrópicas es más benéfica o si los efectos secundarios de la milrinona son más marcados.

Por todo lo anterior este grupo de consenso considera que en la actualidad la milrinona sólo debería utilizarse, si se usa, como último recurso, con la aprobación de los padres, “por compasión” y reconociendo que no sabemos si con ello beneficiamos o dañamos al RN. La milrinona en el postquirúrgico de cirugía cardiovascular también debe usarse sólo después de solicitar consentimiento informado.

TABLA

Disponibilidad y costo de la milrinona

Es una droga disponible fácilmente pero muy costosa. La tabla provee información al respecto.

| PAIS | PREPARADO | COSTO EN DOLARES |
|-----------------------------------|---|------------------|
| URUGUAY | COROTROPE® (Sanofi - Aventis), 1 mg/ml, ampolla de 10 ml | 400 |
| MEXICO | PRIMACOR® (Sanofi-Synthelabo), 3 frascos ampolla 20 mg | 700 |
| VARIOS PAISES DE LATINOAMERICA | SIMILAR AL ANTERIOR | 200 - 600 |
| ESTADOS UNIDOS | VARIOS | 400 - 800 |

INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTASA

El sistema renina-angiotensina es estimulado RN con IC. En pacientes con sobrecarga de volumen o aumento de la precarga estas drogas pueden ser efectivas en mejorar la hemodinámica ya que disminuyen el flujo pulmonar y sistémico y el corto circuito existente; la respuesta será mayor si el corto circuito está asociado a una mayor resistencia vascular sistémica. Los neonatos son más susceptibles a los efectos colaterales. Debe evitarse su uso en pacientes con hipovolemia efectiva o recibiendo diuréticos, por el riesgo de desencadenar una caída en el filtrado glomerular.

CORTICOIDES

Están siendo utilizados en hipotensión refractaria, pero sin estudios suficientes que avalen esta práctica. En general, este grupo de consenso no recomienda su uso como terapia de primera línea a menos que se demuestre insuficiencia adrenal, o hasta que se cuente con la suficiente evidencia en ensayos controlados.

TIPO DE CORTICOIDE, DOSIS E INTERVALO TERAPEUTICO

Dexametasona

La evaluación del efecto de dexametasona en la presión arterial, en estudios retrospectivos en los que se había usado con indicaciones diferentes, demostraron un aumento de la PA y la disminución de la necesidad de vasopresores después una sola dosis de dexametasona. Un solo estudio prospectivo controlado usando dexametasona (una sola dosis) demostró también un aumento de la presión arterial y disminución de la necesidad de vasopresores La dosis que se usó en estos estudios es de 0.25 mg/kg, una dosis.

Hidrocortisona

Varias publicaciones describen el aumento de la presión arterial y disminución de la necesidad de vasopresores después de administrar hidrocortisona. Tres ensayos aleatorios controlados evalúan los efectos de hidrocortisona en la presión arterial. En el primero el tratamiento con hidrocortisona fue menos efectivo que con dopamina El segundo demostró que la profilaxis con hidrocortisona redujo la necesidad de vasopresores el primer y segundo día de vida. En un estudio más reciente los prematuros con hipotensión refractaria al tratamiento con vasopresores fueron asignados de forma aleatoria a recibir hidrocortisona o placebo. El grupo tratado mostró un aumento de la presión arterial y la disminución de la necesidad de vasopresores

Las dosis de hidrocortisona usadas en estos estudios son las dosis equivalentes a la producción de cortisol basal y de estrés (6 - 25 mg / m² / día) y oscilan entre 2 mg/kg/día y 10 mg/kg/d. El intervalo es de 4-6 horas y de 12 horas en los ensayos más recientes. El tiempo medio de respuesta que se describe en estos trabajos es aproximadamente entre 6 y 12 horas.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE CORTICOIDES

En la mayoría de los estudios retrospectivos o prospectivos no controlados y en los estudios controlados se demuestra que el uso de esteroides es efectivo para aumentar la presión arterial como medida de rescate en pacientes que están previamente tratados con esteroides. Su efectividad para prevenir hipotensión está evaluada solo en los dos primeros días de vida. Sin embargo el uso de hidrocortisona resulta menos efectivo que la dopamina como tratamiento primario de hipotensión. Aunque el uso de esteroides ha demostrado ser eficaz como tratamiento de rescate para hipotensión hay que tener en cuenta los posibles efectos adversos. El uso de dexametasona se ha asociado con retraso del crecimiento y del desarrollo neurológico. Un estudio reciente con hidrocortisona no demostró disminución del crecimiento por lo cual las dosis bajas de hidrocortisona son preferibles al uso de las altas dosis de dexametasona. Otro efecto potencialmente grave es el riesgo de perforación intestinal que se ha descrito con el uso de hidrocortisona especialmente cuando se ha administra concomitantemente con indometacina. Otras complicaciones como hiperglucemia generalmente son agudas y de resolución rápida después de la suspensión de los esteroides.

No hay estudios prospectivos que evalúen los beneficios a mediano y largo plazo del uso de esteroides para el tratamiento de la presión arterial y esto es preocupante. Hay una revisión de la Cochrane que concluye que no hay evidencia suficiente para el uso rutinario de esteroides en el tratamiento de hipotensión neonatal primaria o refractaria. La hidrocortisona puede ser tan efectiva como la dopamina y una dosis única de dexametasona puede ser efectiva en tratar RNPt con hipotensión refractaria tratados con epinefrina. Sin embargo son muy pocos estudios y hay ausencia absoluta de la seguridad a largo plazo de estos tratamientos.

Valor del cortisol sérico para la prescripción y monitorización de la respuesta

Ng no encontró correlación entre los valores de presión arterial con los niveles de ACTH o cortisol en el día 14 de vida. Los niveles de cortisol en el día 7 estaban inversamente correlacionados con la gravedad de la enfermedad y se correlacionaron con la presión arterial. Los RN que tienen el cortisol bajo e hipotensión responden bien al tratamiento con esteroides pero hay muchos prematuros con niveles bajos de cortisol que no tienen hipotensión. Pellicer no encuentra asociación entre el nivel sérico de cortisol en el 1º y 3º día de vida y el riesgo de desarrollar hipotensión arterial precoz (o su respuesta al tratamiento) en el RN de bajo peso.

¿Cuándo estaría indicado usar corticoides en hipotensión neonatal?

- Situación fisiopatológica del shock resistente a drogas cardiovasculares.
- Valor del cortisol sérico para prescripción y monitorización de la respuesta.
- Tipo de corticoide, dosis, intervalo terapéutico.
- Eficacia y seguridad.
- Evidencia de beneficio en el seguimiento medio-largo plazo.

SEDACION Y ANALGESIA

La sedación y/o analgesia, al disminuir los requerimientos para el sistema cardiovascular, resulta una herramienta de uso frecuente como adyuvante en el tratamiento del fallo hemodinámico. Sin embargo, hecho la sedación-analgesia puede desencadenar o agravar el fracaso hemodinámico.

Fentanilo

Con una duración de acción más corta que la morfina, menos liberador de histamina y por lo tanto menor efecto vasodilatador e hipotensor. Posee alto grado de liposolubilidad, permitiendo una rápida penetración a través de la barrera hemoencefálica. Su efecto opioide dura entre 30 y 45 minutos, aunque la depresión respiratoria persiste considerablemente más. Es el más apropiado para cuadros de hipertensión pulmonar persistente.

Midazolam

Es una benzodiacepina hidrosoluble de corta acción, utilizada como sedante para procedimientos o asociado a opiáceos para potenciar su acción en pacientes con asistencia respiratoria y bloqueo neuromuscular. Ante cuadros de bajo gasto cardíaco e hipoperfusión esplácnica puede verse reducido su metabolismo hepático y acumularse. En infusión EV continua, a altas dosis, y sobre todo en conjunción con drogas narcóticas, puede tener efecto sobre la vasculatura periférica produciendo hipotensión. Uno de sus preservativos es el alcohol bencílico al 1%, por lo que su uso es desaconsejado en niños prematuros por su potencialidad tóxica. Se asocia con más mortalidad y mucha mayor incidencia de alteraciones severas del neurodesarrollo. Tiene graves efectos tóxicos potenciales al impactar negativamente al cerebro en desarrollo y por ello el grupo de consenso desaconseja su utilización en neonatos.

Relajantes musculares

Los RN con escasa reserva cardiorrespiratoria son los más beneficiados con esta terapéutica y la parálisis y sedación profunda son importantes en RN con labilidad secundaria a hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca severa con requerimiento de soporte inotrópico intenso o para facilitar la asistencia ventilatoria mecánica en casos muy graves. Estas drogas no tienen propiedades sedantes ni analgésicas y nunca deben ser administradas solas ante procedimientos invasivos. El vecuronio y el atracurium, son relajantes de inicio y duración de acción intermedia. Son drogas seguras para administrar en pacientes hemodinámicamente comprometidos. Su corta acción y alto costo hace que se utilicen preferentemente en infusión continua.

Oxígeno

El oxígeno debe ser utilizado juiciosamente en el neonato con enfermedad cardíaca congénita ya que favorece el cierre de ductus arterioso, disminuye la RV pulmonar y aumenta la RVS. Puede así aumentar el flujo sanguíneo pulmonar a expensas del sistémico y ser perjudicial. El neonato con sospecha de enfermedad cardíaca congénita o con cardiopatía confirmada asociada a alguna enfermedad pulmonar puede recibir oxígeno suplementario para mejorar la saturación de oxígeno a 80 a 85% y no mucho más, pero cada caso debe ser evaluado en detalle en forma individual.

OTRAS CAUSAS DE INESTABILIDAD HEMODINAMICA

a) Efecto de ventilación mecánica sobre hemodinamia

El inicio de la asistencia ventilatoria mecánica, sea cual fuere la patología por la que es indicada, es para mejorar la insuficiencia ventilatoria y de oxigenación y la entrega de oxígeno a los tejidos. Los cambios en el volumen pulmonar alteran la tonicidad autonómica y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Si los volúmenes y/o presiones son altos pueden comprimir el mediastino, el corazón y sus respectivos circuitos de entrada y salida. La sobre expansión pulmonar aumenta la RVP y la presión en la arteria pulmonar, dificultando la eyección ventricular derecha y disminuyendo el retorno venoso. Esto puede producir hipotensión, hipoperfusión y oliguria, y ser “confundido” con hipovolemia o aún shock. En estos casos, dar dopamina, dobutamina, epinefrina o corticoides es “mala praxis”. Por supuesto que si es imprescindible usar presiones altas para mantener el pulmón abierto produciendo deterioro cardiovascular, esto podría beneficiarse con el uso de ciertas drogas. Por otro lado, la disminución del volumen pulmonar induce colapso alveolar e hipoxia, estimulando el aumento del tono vasomotor pulmonar por el proceso de vasoconstricción pulmonar hipoxémica. Las maniobras de reclutamiento alveolar, como presión positiva al final de la espiración (PEEP) y presión positiva continua (CPAP) pueden revertir la vasoconstricción pulmonar hipoxémica y reducir la presión en la arteria pulmonar. La respiración espontánea y los esfuerzos inspiratorios espontáneos disminuyen la presión intratorácica (PIT) y aumentan el retorno venoso. Cuanto mayor sea la caída de la PIT mejor será el retorno venoso y por eso no es conveniente usar parálisis muscular de rutina. La presión en la aurícula derecha refleja la presión del retorno venoso sistémico.

Esta puede cambiar rápidamente durante el ciclo respiratorio debido a los cambios concomitantes de la PIT. La presión positiva inspiratoria (PPI) aumenta la PIT y la presión en la aurícula derecha disminuyendo así el gradiente de presión del retorno venoso con consecuente caída del flujo venoso y por lo tanto del gasto cardíaco. Esto es peor en estados de hipovolemia, dado que mínimos efectos de sobre distensión pueden disminuir dramáticamente el retorno venoso.

La interrelación continua y dinámica de los sistemas respiratorio y cardiovascular hacen que sea imprescindible monitorizar y evaluar permanentemente las variables hemodinámicas, que se modifican sensiblemente en respuesta a las conductas y modalidades terapéuticas de la ventilación asistida.

El efecto de la presión media en la vía aérea en el shunt de derecha a izquierda en hipertensión pulmonar del recién nacido no ha sido completamente estudiado. Si bien en algunos casos el aumento de la presión media en la vía aérea puede disminuir el flujo sanguíneo pulmonar, no hay datos concluyentes que el aumento de la presión media empeore la hipertensión pulmonar, ya que en algunos casos disminuye la resistencia vascular pulmonar. En casos de ductus permeable con shunt de izquierda a derecha, aumentar la presión media en la vía aérea para aumentar la resistencia vascular pulmonar puede ser contraproducente ya que el efecto puede ser el opuesto, disminuyendo la resistencia vascular pulmonar, aumentando el shunt de izquierda a derecha y el hiperflujo pulmonar.

También hay mayor incidencia de fracaso en la estabilización cardiovascular entre los pacientes sometidos a ventilación de alta frecuencia vs ventilación convencional (asociación estadística, no causa-efecto) y habría mayor necesidad de volumen e inotropos con ventilación de alta frecuencia, en base al menor flujo en VCS y no en base a la presión arterial.

Esto es una clara demostración de la necesidad de individualizar y evaluar en detalle a cada RN antes de proceder en forma rutinaria.

b) Efectos de Hipocapnia e Hiperapnia

La PaCO₂ es un potente vaso regulador. La hipocapnia induce vasodilatación sistémica e hipotensión, así como disminución de FSC (vasoconstricción cerebral) y, si es persistente, la hipocapnia favorece el desarrollo de LPV. La hiperapnia, por otro lado, induce vasoconstricción sistémica que puede ocasionar inadecuado flujo sanguíneo sin hipotensión. La fluctuación puede ser muy deletérea.

La hipocapnia disminuye la entrega de oxígeno al cerebro a través de vasoconstricción cerebral. La hipocapnia disminuye la pO₂ venosa y el consumo de oxígeno cerebral, mientras que aumenta el metabolismo de la glucosa y la generación de lactato. Los efectos de la disminución de perfusión cerebral por vasoconstricción durante períodos severos y prolongados de hipocapnia se pueden agravar por necesidades energéticas cerebrales más altas, aumento de la excitabilidad neuronal con posible liberación de exotoxinas como el glutamato, y disminución de la entrega de oxígeno debido a su mayor afinidad a la hemoglobina con hipercapnia. Cuando hay hipotensión la isquemia inducida por hipocapnia es peor, y puede iniciar la destrucción de la sustancia blanca, que se potencia por la depleción de antioxidantes y producción de lipopolisacáridos y citoquinas (interleukina-1 y factor de necrosis tumoral). La restauración de una presión de CO₂ a valores normales puede resultar en vasodilatación cerebral, la cual puede precipitar o contribuir a hemorragia intraventricular. Esto es de más riesgo aún en casos de producirse hipercapnia, que aumentaría marcadamente el flujo cerebral y también la posibilidad de injuria oxidativa y de reperfusión.

Por la baja tolerancia cerebral a la hipoxia, la hipocapnia podría potencialmente causar daño cerebral permanente. La hipocapnia severa ha sido asociada a mal pronóstico neurológico y a déficits auditivos en niños. Existe una correlación entre el grado y duración de la hipocapnia con el aumento del riesgo de hemorragia intracraneana, leucomalacia periventricular y parálisis cerebral. Evitar hipocapnia es necesario e imprescindible. Sin embargo, esto no es lo mismo que permitir hiperapnia, ya que hay consecuencias adversas de la acidosis hipercápnica descrita en estudios animales y humanos, como la hemorragia intraventricular, la retinopatía severa, peor seguimiento a largo plazo y mayor mortalidad. Además, la hiperapnia induce vasodilatación cerebral que puede producir edema intraparenquimatoso y aumentar la presión intracraneana, particularmente peligrosa en la encefalopatía hipóxico-isquémica.

El aumento del flujo sanguíneo cerebral asociado a hipercapnia contribuye en la patogénesis de la hemorragia intraventricular en el niño prematuro.

El efecto de la PaCO₂ es complejo y a veces transitorio, ya que cuando se equilibra el pH intracelular cede el efecto. Este grupo de consenso considera en forma unánime que en RN hipotensos es fundamental evitar la hipocapnia. Si bien no está precisamente definido a qué llamamos hipocapnia e hipercapnia, en principio habría que intentar evitar PaCO₂ por debajo de 45 mmHg y por arriba de 55 mmHg, además de evitar rápidas fluctuaciones.

c) Hipocalcemia

La contractilidad de la célula muscular cardíaca depende del aumento del Ca⁺⁺ intracelular por encima de un cierto umbral, y la relajación sucede cuando el Ca⁺⁺ cae por debajo de este umbral. Dos son las principales regiones donde se produce el flujo de Ca⁺⁺: a) la membrana sarcolémica (respuesta lenta) y b) la liberación de los depósitos internos, el retículo sarcoplásmico (liberación rápida y recaptura). El retículo sarcoplásmico, se encuentra escasamente desarrollado en el feto, y puede no diferenciarse claramente en el miocardio fetal menor de 30 semanas. Su maduración se completa en la etapa postnatal temprana. Por lo tanto, a menor edad gestacional hay mayor dependencia del calcio extracelular para la contracción. La gran cantidad de calcio necesaria para la misma proviene del espacio extracelular en el feto y recién nacido. Por ello, los niveles adecuados de calcio iónico, la forma fisiológicamente activa del calcio en el organismo, son esenciales para una función contráctil normal del músculo cardíaco, el músculo liso vascular y el músculo esquelético. Mantener niveles séricos de calcio iónico normales es especialmente crítico en recién nacidos sometidos a cirugía cardiovascular, en aquellos con hipertensión pulmonar persistente con requerimiento de asistencia ventilatoria, y los que reciben drogas vasoactivas. Los RN con defectos cono-troncales y anomalías del arco aórtico tales como el tronco arterioso, presentan un riesgo aumentado de hipocalcemia secundaria a potencial hipoparatiroidismo y síndrome de Di George. También aumenta el riesgo de hipocalcemia la transfusión de grandes volúmenes de sangre citratada (aunque actualmente se utilizan otros anticoagulantes que no interfieren tanto en el metabolismo del calcio a nivel celular). Los diuréticos de asa promueven aumento de la excreción tubular renal de calcio, incrementando las pérdidas urinarias. La alcalosis respiratoria con moderada a severa hipocapnia y pH elevado, y la alcalosis metabólica reducen los niveles de calcio iónico al promover su unión a las proteínas séricas. El monitoreo rutinario del calcio iónico y su corrección terapéutica, debe ser un estándar de cuidado en el recién nacido críticamente enfermo y comprometido hemodinámicamente.

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

Monitorización no invasiva de la presión sanguínea

La técnica más utilizada de monitorización no invasiva de la PA en el RN, es la medición por oscilometría no invasiva. La misma ofrece medidas de la presión arterial sistólica, media, diastólica y de la frecuencia cardíaca. La medición se realiza con un manguito de presión conectado a un monitor que emplea una minicomputadora que controla una bomba de aire, y una válvula que controla el inflado y el desinflado del mango. Un transductor de presión conectado a la tubuladura del manguito actúa como sensor de las pulsaciones de presión transmitidas al manguito por la arteria cuando se infla. El sistema infla el manguito hasta un nivel o punto por encima del cual no se detectan pulsaciones. Luego el manguito se comienza a desinflar hasta el nivel de la presión sistólica, el pulso arterial es transmitido al manguito (el valor de la PAS es asignada al valor en el cual el manguito detecta las pulsaciones). El valor de la PAM es determinado por el nivel más alto detectado de las pulsaciones en la presión más baja del manguito. El valor de la PA diastólica se determina por la presión más baja del manguito antes de que se detecten las pulsaciones arteriales basales. La frecuencia cardíaca se calcula en base al valor promedio del intervalo entre las pulsaciones. La alta sensibilidad de esta técnica permite que sea utilizada en las extremidades distales del RN.

Equipamiento

Se utiliza un monitor de PA no invasiva para neonatos, manguitos de presión con tamaños apropiados y diferentes medidas de 1 a 5 para RN, que puede incluir una tubuladura simple o doble.

Consideraciones Técnicas

Con precaución debe elegirse el tamaño apropiado de manguito (Cuadro de abajo) el cual debe abarcar el 45% al 70% de la longitud del miembro; una incorrecta medida puede registrar valores erróneos de PA (tamaños grandes registran valores bajos, mientras que tamaños pequeños registran valores elevados de PA). Los RN deben permanecer quietos durante las mediciones. Cada RN debe usar un manguito propio y no compartirlo, para un correcto control de las infecciones intrahospitalarias.

TABLA

| MANGUITO N° (tamaño) | DIAMETRO DEL MIEMBRO (cm) |
|----------------------|---------------------------|
| 1 | 3-6 |
| 2 | 4-8 |
| 3 | 6-11 |
| 4 | 7-13 |
| 5 | 8-15 |

Complicaciones

Entre las complicaciones se encuentran: registros inexactos por movimientos del equipo o por inapropiada medida del manguito; infecciones intrahospitalarias por usos múltiples de los manguitos en diferentes RN; presiones no detectadas en RN con convulsiones o temblores; mediciones no realizadas por escapes de aire en los manguitos de PA, y/o mangueras, y/o conexiones; malfuncionamiento de las alarmas del sistema; e isquemia, púrpura o neuropatías por tomas muy frecuentes y repetidas de la PA.

Ventajas/Desventajas

Entre las ventajas se encuentra que es un método no invasivo, por lo tanto no requiere el acceso vascular arterial. Sus beneficios se observan en RN que no se encuentran críticamente enfermos. La principal desventaja es que este método no brinda mediciones continuas y confiables en RN críticamente enfermos. En general brinda mediciones mas elevadas (del orden 3-5 mmHg) que la monitorización invasiva.

Las limitaciones de la PA no invasiva son

- Un error medio 5 ± 8 mm Hg
- No se pueden hacer mediciones repetidas muy frecuentes (al menos más de 2 minutos de separación entre medidas y conviene promediar valores)
- Si las primeras dos lecturas difieren en más de 5 mm Hg, hacer tomas adicionales hasta que la diferencia sea \leq a esta cifra
- Movimientos del paciente
- Arritmias cardiacas (medir la PA cinco veces y promediar)
- Cambios rápidos de presión
- Shock Grave
- Hipotermia
- Frecuencia cardiaca extrema (<50 ; > 220)
- Edema importante de la extremidad
- PA no invasiva sobreestima la medida con respecto a la PA invasiva
- Hewlett-Packard da valores de presión más bajos para todas las presiones y valores demasiado bajos en niños más grandes
- Criticare y Dinamap dan valores demasiado altos en niños más pequeños
- Dinamap es menos adecuado en rangos de PA baja y tiende a sobrevalorar la PA en niños hipotensos

Monitorización invasiva

Es el procedimiento de elección en el RN grave y en el RN de extremo bajo peso. La presión arterial o venosa del sistema vascular puede ser medida por vía de un catéter introducido en una arteria o vena, y esto se denomina medición invasiva de la PA o de la presión venosa central (PVC). Entre las indicaciones se encuentran: RN muy pequeños o inestables, con hipotensión severa o shock; RN con cirugía o procedimientos mayores que puedan causar o exacerbar la inestabilidad vascular; RN con patología quirúrgica grave, como cardiopatías congénitas, hernia diafragmática congénita, etc; Monitoreo de RN en ventilación mecánica agresiva con parámetros elevados o ECMO.

Consideraciones Técnicas

La mediciones deben realizarse directamente de un catéter introducido en la arteria umbilical (posición proximal o distal) o de una arteria periférica (generalmente la radial) y debe ser conectado a un transductor de PA, mediante una tubuladura que conduce la presión de los fluidos. El transductor de PA, es un dispositivo que convierte las fuerzas mecánicas (presión) en señales eléctricas. Existen catéteres con micro transductores en sus extremos que no precisan de tubuladuras con líquido en su interior para transmitir la presión. El monitor de PA procesa la señal eléctrica generada por el transductor y la convierte en unidades de presión arterial en milímetros de mercurio o en kilopascales. Parte de este procesamiento implica la detección de la PA sistólica, media y diastólica. El equipamiento consta de un monitor multiparamétrico neonatal, una bomba de infusión mecánica, líquidos para ser infundidos en las tubuladuras, adecuados tamaños de los catéteres y conectores, kit o equipo para monitoreo de la PA con transductor integrado desechable y con dispositivo de lavado continuo. Es preciso familiarizarse con el monitor y con el procedimiento de calibración de la presión a 0 (cero). Siempre calibrar el sistema a la altura de la aurícula.

Complicaciones

Entre las complicaciones se encuentran: defectos en el transductor; conexiones defectuosas o roturas que causan filtraciones, lecturas bajas de PA, o retroceso de sangre en la vía; presencia de aire en el circuito; funcionamiento defectuoso de la bomba de infusión con el consecuente taponamiento del circuito; transductor descartable defectuoso; lecturas erróneas por armado incorrecto del transductor, en el nivel de referencia del paciente o por desplazamiento del nivel de programación; problemas asociados con los catéteres como: formación de trombos e infección; punta de catéter que choca contra la pared del vaso con aplanamiento de la onda; pérdida de sangre por abertura del sistema; y sobrecarga de fluidos por lavado de la vía.

Ventajas/Desventajas

Representa el estándar de oro para la medición de la PA en el RN, además de brindar mediciones continuas de la PA.

Ventajas

- Lectura continua y precisa de la tensión arterial
- Detecta cambios sutiles
- Refleja la respuesta rápida hemodinámica a intervenciones terapéuticas, manipulaciones o agresiones
- Permite el manejo más adecuado del RN enfermo.

La principal desventaja, la presenta por ser un método invasivo y requerir la colocación de un catéter arterial con riesgo de complicaciones.

Problemas Onda arterial amortiguada

- Formación de trombos o restos de sangre
- Burbujas grandes en el catéter
- Punta del catéter junto a la pared del vaso, catéter obstruido o espasmo arterial
- Angulaciones en las alargaderas, extensiones o prolongadores o en el catéter
- Catéter y alargaderas demasiado largas o estrechas
- Secuencia incorrecta en llaves de paso/llaves de tres vías y perfusiones añadidas
- Transductor y/o amplificador defectuoso

Presión falsamente baja

- Nivel del transductor más alto que el corazón
- Conexiones flojas

Monitorización de la presión venosa central.

La Presión Venosa Central (PVC) mide la presión de llenado de la aurícula derecha (precarga) por lo tanto la misma debe ser medida con un catéter situado en las proximidades de la aurícula derecha o en territorio que incluya la cavidad torácica. Su utilidad clínica es variable pero sólo es útil si recordamos la curva de Starling en la función cardíaca. La PVC no es para diagnosticar el estado de la volemia sino que es de utilidad para estimar el grado de suficiencia cardíaca, sea cual sea la volemia de ese momento. Si la PVC es normal o baja no necesariamente hay hipovolemia y es señal de una buena función miocárdica. Si se decide administrar volumen, la monitorización continua de la PVC permitirá evitar comprometer la función cardíaca (aumento progresivo de PVC) e inducir insuficiencia congestiva. Si la PVC es alta y se decide dar infusión de volumen, es fundamental administrarlo muy lentamente sin inducir más aumento de la PVC y peor función cardíaca.

Indicaciones

RN en estado crítico con condiciones hemodinámicas y cardíacas inestables.

METODOS

Transductor electrónico de presión.

Cuando se usan sensores de presión estos pueden ser utilizados de igual modo que los de la TA y medir la PVC en forma continua. En general, estos aparatos dan las cifras en mmHg y si se desea convertir a cmH₂O, el factor de conversión es que 1 mmHg es 1.6 cmH₂O.

Se debe programar el monitor de presión a modo PVC y luego se programan las alarmas. Asegurarse que el catéter no tenga sangre que pueda causar obstrucción para la lectura de la PVC. Luego se conecta el transductor colocado apropiadamente a nivel de la línea axilar media, se cierra la llave de tres vías, se abre la válvula del transductor al aire, se calibra a CERO, se cierra la válvula al aire y se abre la válvula de tres vías, y en unos segundos el valor numérico debería de aparecer en el monitor.

Se pueden utilizar catéteres de 1, 2 o 3 lúmenes. Se utiliza generalmente la vena umbilical u otras venas como la yugular externa, interna, subclavia o femoral.

También se puede hacer una determinación única o intermitente mediante una técnica manual por medio de una regla centimetrada colocándose el cero a nivel de la línea media axilar. Se eleva el catéter venoso y si la PVC es baja se cuida claramente que no vaya a ingresar aire al RN. No se debe infundir ningún líquido mientras se realiza la medición. La columna de fluido o sangre fluctúa con los movimientos del tórax, se deja que baje la columna hasta que se estabilice (evitando que vaya a ingresar aire) y eso es la PVC.

TABLA

La PVC desciende con cada inspiración y los rangos normales descritos de PVC son

| | cmH ₂ O | mmHg |
|--------|--------------------|--------------|
| BAJA | < -2 a -4 | < 0 |
| NORMAL | entre -2 y 6 | entre -3 y 5 |
| ALTA | > 8-12cm | > 8 |

El valor bajo o normal indica buena función miocárdica y no quiere decir que haya hipovolemia. Los valores bajos de PVC reflejan presión baja en la aurícula derecha, y esto es normal o puede también ser por disminución del retorno venoso al corazón derecho o por algunas formas de choque distributivo (séptico, anafilactoide o neurogénico). También pueden resultar lecturas de presión bajas debido a obstrucción del sistema por coágulos de sangre, burbujas de aire o por contacto con la pared del vaso sanguíneo.

Los factores que influyen en los valores de la PVC incluyen al volumen sanguíneo, tono vascular, funcionamiento cardíaco, incrementos de la presión intratorácica o intra abdominal, y terapia con drogas vasopresoras. En RN críticamente enfermos, que reciben ventilación mecánica o requieren líquidos endovenosos para mantener la PA, pueden aparecer mediciones de la PVC de 15 cmH₂O o más.

Los valores altos indican que la función cardíaca no es adecuada, pero para nada descarta hipovolemia. Puede verse en RN normovolémicos, hipervolémicos o hipovolémicos. La espiración y la ventilación con presión positiva pueden aumentar la presión intratorácica y la PVC. En casos muy infrecuentes en neonatos la sobre hidratación que excede la función cardíaca normal aumentará la PVC.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son la que ocurren con un catéter venoso y pueden ser mecánicas o locales:

Complicaciones mecánicas

- Obstrucción y rotura de la vena (cualquier catéter venoso central)
- Perforación miocárdica (cualquier catéter venoso central)
- Arritmias cardíacas:
- Taponamiento cardíaco por derrame pericárdico
- Neumotórax, derrame pleural y hemotórax
- Tromboembolismo aéreo y pulmonar
- Parálisis hemidiafragmática
- Edema pulmonar.

Complicaciones locales

Flebitis; infecciones; y necrosis de la zona de colocación del catéter.

Estado ácido base: ¿Qué es Acidosis Patológica?

Sólo unos breves comentarios de este tema y sin entrar en los detalles del uso innecesario de bicarbonato.

La acidosis metabólica es una alteración del estado ácido base que resulta de una acumulación de acidosis orgánica. Las secuelas en el periodo neonatal son raras después de un nacimiento con pH de cordón umbilical mayor a 7.0 ó déficit de base menor a 12 mMol/L. El pH y déficit de base de cordón son pobres predictores de morbilidad. En una serie de 14.000 neonatos, King y col identificaron pH <7.0 en 58 neonatos (0.4%). Estos niños habían nacido a las 35 semanas de gestación o más. Ninguno de los niños que fueron seguidos estrechamente desarrolló manifestaciones clínicas de encefalopatía hipóxico isquémica. Dos neonatos fueron admitidos a la UCIN por hipoglucemia. Esto sugiere que neonatos con una adecuada condición clínica al nacimiento y libres de disturbios cardiopulmonares no requieren admisión a UCIN o investigación detallada solo en base a un pH bajo. En contraste, la combinación de pH bajo al nacimiento con otro hallazgo clínico anormal, se convierte en fuerte predictor de secuelas. Perlman y Raiser demostraron que una combinación de pH <7.0, requerimiento de intubación y Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5 tuvo un valor predictivo positivo (VPP) de 80% para el desarrollo de convulsiones. Williams y su grupo, mediante un análisis de regresión múltiple, encontraron que el pH tiene una sensibilidad de 73.8% para predecir convulsiones. Se sabe que la correlación entre el pH y la concentración de hidrogeniones, sino logarítmica. El cambio en la concentración de iones hidrógeno asociado con un descenso en el pH de 7.0 a 6.9 es casi el doble de la asociada con una caída en el pH de 7.3 a 7.2. En menos de 60 minutos post parto de una muestra arterial o venosa de cordón puede caer más de 0.2 unidades lo que explica porque las muestras que no se manejan adecuadamente no son de ninguna utilidad.

Monitorización de la presión venosa central.

Valores normales del estado ácido base en sangre de cordón

La mayoría de datos actuales están relacionados a neonatos a término. Muchos factores influyen sobre los valores gasométricos y ácidos base de sangre de cordón: paridad, presentación podálica, modo de parto, edad gestacional, y otros. El análisis pareado de muestras arteriales y venosas puede dar indicios de la etiología de la acidosis. Diferencias amplias en el pH, PO₂, PCO₂ ocurren en la compresión de cordón. Diferencias pequeñas pueden verse en patologías con disminución de la perfusión placentaria como en el caso de desprendimiento prematuro de placenta. Johnson y col, demostraron que una diferencia veno-arterial del pH mayor a 0.15 unidades puede ser usada para diferenciar entre ambas situaciones.

El análisis de gases sanguíneos de cordón umbilical es recomendado en especial en RN con depresión neonatal inmediata al nacimiento. Si no es posible es recomendable dentro de la primera hora de vida, pero la interpretación será muy diferente. Para una interpretación óptima del pH de la sangre de cordón, debe tomarse una muestra arterial y venosa lo antes posible después del nacimiento. Se extraerá de un segmento de cordón doblemente clampeado para aislarlo de la placenta. Así, el pH se mantendrá relativamente constante a la temperatura de la habitación por una hora.

Analizadores de gases en sangre

Los analizadores portátiles de gases arteriales y de otros productos metabólicos, tienen una adecuada correlación en sus resultados con los analizadores convencionales. apadea y col demostraron una correlación buena a satisfactoria entre los resultados del I-stat y el Radiometer ABL (electrolitos, glucosa, urea, pH, gases arteriales y creatinina). Sin embargo la correlación fue pobre para el hematocrito.

Monitorización de Lactato

La determinación de los niveles de lactato es variable como índice pronóstico de morbimortalidad en adultos, niños y más aún en RNT y RNPt.

Una de las consecuencias de la hipoxia tisular es frecuentemente el desarrollo de acidosis láctica. La relación Lactato/piruvato (L/P) podría ser de ayuda. La elevación de la relación L/P indicaría metabolismo anaeróbico. La hiperlactacidemia acompañada de una relación L/P normal indicaría aumento de la formación de lactato debido a una excesiva formación de piruvato (glucólisis acelerada) o a una disfunción de la piruvato deshidrogenasa. La utilidad de la relación L/P ha sido recientemente valorada en una serie de pacientes críticos. La especificidad del lactato como marcador pronóstico podría incrementarse con la determinación simultánea de la L/P, pero el piruvato es técnicamente difícil de medir. El lactato de cordón umbilical se correlaciona con el pH y el déficit de base. Un estudio de 4.045 muestras de cordón umbilical mostró que el lactato fue similar al pH y al déficit de base en su capacidad para predecir Apgar bajo. Un punto de corte en el 95 percentil (no proporcionado) predijo mortalidad con muy baja sensibilidad (43%) y una especificidad de 95%. Otros trabajos han mostrado que el lactato es un mejor predictor que el pH y el déficit de base para el desarrollo de convulsiones y muerte en asfixia perinatal. No se ha estudiado mucho el beneficio adicional de usar piruvato en combinación con lactato para predecir resultados. El lactato es oxidado a piruvato una vez que es restaurada una adecuada oxigenación celular. En un estudio en neonatos de alto riesgo nacidos a término y pretérmino la combinación de lactato alto (>4.1 mMol/L) y alta relación lactato/piruvato (>22) predijo encefalopatía neonatal con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 95.4%. Sin embargo, la capacidad para predecir resultados a largo plazo, como neurodesarrollo anormal y muerte, estuvo por debajo de 50%.

El lactato sanguíneo del cuero cabelludo fetal es una medición técnicamente más fácil de obtener que el pH, aunque no se ha aceptado de manera generalizada. En general la acidosis metabólica severa asociada con hipoxia responde a la terapia con bicarbonato, pero no hay estudios que demuestren beneficios a largo plazo. Sin embargo una acidosis metabólica asociada con errores innatos del metabolismo puede responder parcialmente a la terapéutica con bicarbonato, si la causa subyacente no es tratada.

En 1997, Hatherill y colaboradores estudiando lactantes con cardiopatías complejas reportan que los niveles iniciales de lactato sérico > 6 mMol/L postcirugía predicen mortalidad con una sensibilidad de 78%, especificidad del 83% y un valor predictivo positivo de apenas el 32%. Concluyen que las concentraciones iniciales de lactato tienen muy mal valor predictivo positivo para mortalidad por lo que la medición de rutina de lactato no puede justificarse en la práctica clínica. Charpie y colaboradores sugieren que las mediciones seriadas de lactato sanguíneo pueden ser un mejor predictor de muerte o requerimiento de ECMO en neonatos sometidos a cirugía cardíaca compleja pero no se sabe cuan útil es para mejorar la práctica actual en cuidados intensivos.

El nivel de lactato en pacientes que cursan con shock séptico tiene algún valor predictivo para predecir mal pronóstico, complicaciones y muerte si en la admisión es >5 mMol/l, pero no pueden guiar la terapia ni su interrupción.

Las causas de elevación del lactato en sangre son

- Hipoxia e isquemia tisular
- Sepsis
- Asfixia
- Cardiopatías cianóticas congénitas,
- Convulsiones neonatales (que provocan una rápida disminución de la concentración de glucosa cerebral y un aumento de lactato cerebral.)

Toma de muestras

El lactato es medido en muchos analizadores de gases arteriales pero puede aumentar rápidamente como resultado de la glucólisis (hasta 70% en un plazo de 30 minutos a 25° C). Esto lleva a errores frecuentemente. Es fundamental el procesamiento inmediato de las muestras de sangre tomadas por cateterismo o punción percutánea.

Monitorización ecocardiográfica

Ecocardiografía funcional en la valoración del estado hemodinámico y monitorización del efecto del tratamiento.

Los dos parámetros determinantes en la llegada del oxígeno a los tejidos son la concentración arterial de oxígeno y el flujo sanguíneo sistémico. Por lo tanto la medición de este último es esencial para establecer si la demanda de oxígeno es menor o mayor que la oferta del mismo a los diferentes órganos. La medición del flujo sanguíneo sistémico no es simple. La ecocardiografía ventricular con Doppler puede orientar, siempre y cuando no haya ningún cortocircuito.

Para evitar esto, la medición del flujo VCS, que representa el flujo a la parte superior del cuerpo, se estableció como método indicativo del flujo sistémico a órganos vitales como el cerebro. La presencia de un bajo flujo en VCS en el primer día de vida se ha correlacionado con varios índices importantes de morbimortalidad neonatal en el prematuro. Aunque se han escrito varios artículos al respecto, su empleo a nivel clínico está limitado por su costo y fundamentalmente por la necesidad de entrenamiento específico y disponibilidad de equipos.

La evaluación ecocardiográfica 'convencional' es importante también para establecer la función cardíaca y el beneficio de las estrategia terapéuticas, ya que en algunos casos su utilización podría llevar a una hipotensión paradójica en presencia de una hipertrofia ventricular izquierda.

También se puede medir el efecto de los agentes inotrópicos en el gasto cardíaco izquierdo.

El uso de varios parámetros clínicos combinados podría ser la solución para estudiar la eficacia de diversas medidas terapéuticas tendientes a disminuir las alteraciones hemodinámicas que podrían variar el pronóstico a largo plazo.

Otra técnica que podría en el futuro ser importante para medir consumo de oxígeno por los tejidos y por lo tanto estabilidad hemodinámica es la espectroscopía de luz cercana al infrarrojo y de resolución espacial (NIRS-SRS). Constituye un instrumento de valoración complementaria tanto de la perfusión como del consumo de oxígeno a nivel tisular. Los equipos comerciales actualmente disponibles se basan en asunciones que hace que los valores obtenidos, por ejemplo en la saturación de la hemoglobina tisular, sean relativos, si bien son consistentes. Hay ya varios estudios de validación de esta técnica al compararla con datos de saturaciones venosas mixtas en donde los datos no son tan precisos, pero la tendencia existe. Otros sí encontraron buena correlación. Posiblemente, la información derivada de estos monitores nos permita guiarnos en el manejo de procesos clínicos, como la valoración de la repercusión hemodinámica del ductus o su tratamiento y de estados con compromiso circulatorio mesentérico y sistémico importante. En las unidades de cuidado intensivo y en los quirófanos, la medición de oxigenación cerebral con bajos niveles en NIRS-SRS, es un mejor predictor de daño neurológico (en forma de lesiones cerebrales isquémicas) que las medidas tradicionales. Se utiliza con frecuencia en centros de investigación y no tanto en la clínica de rutina en la actualidad.

METODOS Y TABLAS "SIMPLES" PARA PREPARACION DE SOLUCIONES, DILUCION, CONCENTRACION Y DOSIS DE ALGUNAS DROGAS. DE A. SOLA EN "DIALOGOS EN NEONATOLOGIA: APRENDIENDO DE LAS PREGUNTAS", EDITORIAL EDIMED, BUENOS AIRES, 2009.

***Cálculos para preparar solución de dopamina**

Es fundamental comenzar con dos conceptos bien claros:

A) Preparar una solución final con una concentración perfectamente conocida de dopamina en mcg/ml de solución.

B) Conocer la tasa de infusión en ml/kg/hora (y luego en ml/hora) de la solución final para administrar la dosis deseada en µg/kg/min.

Para ello es fundamental seguir los pasos siguientes y ver la tabla al final.

1. Establezca que concentración de dopamina quiere en la solución final. Por ejemplo 800 µg/ml
2. Establezca en qué volumen total lo quiere. Por ejemplo 30 ml de solución total.
3. Mire bien qué solución está disponible en su hospital. Por ejemplo ampollas de dopamina 40 mg/ml (que es lo mismo que 40.000 µg/ml)

Ahora, con todo esto decidido, haga las siguientes cuentas.

CANTIDAD de droga a agregar en un volumen de solución de infusión final deseado, se determina así:

Concentración final deseada de dopamina (en mg/ml) x el volumen total de líquido deseado (ml) = Y

El VOLUMEN (ml) de la droga a agregar en un volumen de solución de infusión final deseado, así: CANTIDAD de droga a agregar ..(Y)..

Concentración en la ampolla (mg/ml)

• 800 mcg/ml es igual a 0,8 mg/ml, que es la concentración de dopamina quiere en la solución final.

• Usted eligió 30 ml de solución total (que debe ser compatible, p.ej. D5%).

Para que en 30 ml haya 800 µg/ml (0,8 mg/ml) de dopamina debe haber 0,8 mg/ml X 30 ml = Agregar 24 mg de dopamina en los 30 ml de solución total.

(¡Si me equivoco en este cálculo los RN van a sufrir!)

• 24 mg de dopamina de una solución de 40 mg/ml son 0,6 ml

(¿Correcto? (24 mg/40 mg/ml)

Entonces, agregamos 0,6 ml a 29,4 ml de solución compatible y tendremos una solución de infusión total de 30 ml, con una concentración de 800 µg/ml.

Si quiere una solución final más concentrada, por ejemplo con 1.600 µg/ml

(para dar menos volumen por día), la cantidad a agregar de la ampolla de dopamina con 40 mg/ml para preparar una solución total de 30 ml es 1,6 X 30 = 48 mg de dopamina. Esto es 1,2 ml de la ampolla de dopamina 40 mg/ml ¿Correcto?).

Agregaremos los 1,2 ml a 28,8 ml de solución compatible y tendremos una solución de infusión de 30 ml, con 1.600 µg/ml.

Y así, de la misma manera y usando los puntos 1-3 arriba, podrá hacer las matemáticas que desee según lo que desee para los RN en su unidad (¡Sin equivocarse!)

Sugiero que se pongan bien de acuerdo en su servicio que concentración de dopamina en mcg/ml de solución es más conveniente para los RN que ustedes cuidan y que se usen sólo una o dos (máximo tres) soluciones, para evitar errores.

RECUERDE: UNA VEZ PREPARADA, LA SOLUCIÓN DILUIDA NO PUEDE USARSE POR MAS DE 24 HORAS.

La titulación de la dosis de DOPAMINA y la tasa de infusión de la solución de dopamina quedará determinada según la concentración en $\mu\text{g/ml}$ por usted elegida. La siguiente tabla es de utilidad una vez que usted sabe muy bien la concentración de dopamina en $\mu\text{g/ml}$ en la solución final.

| Concentración de solución final ($\mu\text{g/ml}$) | Dosis elegida ($\mu\text{gkg/min}$) | Tasa de infusión en ml/kg/hora (Luego deberá convertir en ml/hora según el peso de cada RN tratado) |
|--|---------------------------------------|---|
| 800 | 2,5 | 0,19 |
| | 5 | 0,38 |
| | 7,5 | 0,56 |
| | 10 | 0,75 |
| | 20 | 1,5 |
| 1000 | 2,5 | 0,15 |
| | 5 | 0,3 |
| | 7,5 | 0,45 |
| | 10 | 0,6 |
| | 20 | 1,2 |
| 1600 | 2,5 | 0,094 |
| | 5 | 0,19 |
| | 7,5 | 0,28 |
| | 10 | 0,38 |
| | 20 | 0,76 |
| 2000 | 2,5 | 0,075 |
| | 5 | 0,15 |
| | 7,5 | 0,23 |
| | 10 | 0,3 |
| | 20 | 0,6 |

***Cálculos para preparar solución de dobutamina**

Es fundamental comenzar con dos conceptos bien claros

C) Preparar una solución final con una concentración perfectamente conocida de dopamina en mcg/ml de solución.

D) Conocer la tasa de infusión en ml/kg/hora (y luego en ml/hora) de la solución final para administrar la dosis deseada en $\mu\text{g/kg/min}$.

Para ello es fundamental seguir los pasos siguientes y ver la tabla al final.

1. Establezca que concentración de dobutamina quiere en la solución final. Por ejemplo 800 $\mu\text{g/ml}$
2. Establezca en qué volumen total lo quiere. Por ejemplo 30 ml de solución total.
3. Mire bien qué solución está disponible en su hospital. Por ejemplo ampollas con concentración de 12,5 mg/ml (que es lo mismo que 12.500 $\mu\text{g/ml}$)

Ahora, con todo esto decidido, haga las siguientes cuentas:

CANTIDAD de droga a agregar en un volumen de solución de infusión final deseado:
Concentración final deseada de dopamina (en mg/ml) X el volumen total de líquido deseado (ml)= "Y" mg

El VOLUMEN (ml) de la droga a agregar en un volumen de solución de infusión final deseado:

CANTIDAD de droga a agregar ..(Y)..

Concentración en la ampolla (mg/ml)

• 800 Ug/ml es igual a 0,8 mg/ml

• Usted eligió 30 ml de solución total (que debe ser compatible, p.ej. D5%). Para que en 30 ml haya 800 Ug/ml (0,8 mg/ml) de dobutamina debe haber $0,8 \times 30 = 24$ mg de dobutamina en los 30 ml de solución total. (¡Si me equivoco en este cálculo los RN van a sufrir!)

• 24 mg de dobutamina de una solución de 12,5mg/ml son 1,9 ml ¿Correcto?
($24 \text{ mg} / 12,5 \text{ mg/ml}$)

Entonces, agregamos 1,9 ml a 28,1 ml de solución compatible y tendremos una solución de infusión total de 30 ml, con una concentración de dobutamina de 800 Ug/ml.

Si quiere una solución final más concentrada, por ejemplo con 1.600 Ug/ml (para dar menos volumen por día), puede hacer las mismas cuentas, siempre teniendo muy en cuenta que concentración de dobutamina (mg/ml) hay en la ampolla que le da la farmacia. Y así, de la misma manera y usando los puntos 1-3 arriba, podrá hacer las matemáticas que desee según lo que desee para los RN en su unidad (¡Sin equivocarse!)

Sugiero que se pongan bien de acuerdo en su servicio qué concentración de dobutamina en mcg/ml de solución es más conveniente para los RN que ustedes cuidan y que se usen sólo una o dos (máximo tres) soluciones, para evitar errores.

RECUERDE: UNA VEZ PREPARADA, LA SOLUCIÓN DILUIDA NO PUEDE USARSE POR MAS DE 24 HORAS.

La titulación de la dosis de DOBUTAMINA y la tasa de infusión de la solución de dobutamina quedará determinada según la concentración en $\mu\text{g/ml}$ por usted elegida para la solución final. La siguiente tabla es de utilidad una vez que usted sabe muy bien la concentración de dobutamina en mcg/ml en la solución final.

| Concentración de solución final ($\mu\text{g/ml}$) | Dosis elegida ($\mu\text{g/kg/min}$) | Tasa de infusión en ml/kg/hora (Luego deberá convertir en ml/hora según el peso de cada RN tratado) |
|--|--|---|
| 800 | 2,5 | 0,19 |
| | 5 | 0,38 |
| | 7,5 | 0,56 |
| | 10 | 0,75 |
| | 20 | 1,5 |
| | 2,5 | 1,5 |
| 1000 | 5 | 0,15 |
| | 7,5 | 0,3 |
| | 10 | 0,45 |
| | 20 | 0,6 |
| | 20 | 1,2 |
| 1600 | 2,5 | 0,094 |
| | 5 | 0,19 |
| | 7,5 | 0,28 |
| | 10 | 0,38 |
| | 20 | 0,76 |
| | 20 | 0,76 |
| 2000 | 2,5 | 0,075 |
| | 5 | 0,15 |
| | 7,5 | 0,23 |
| | 10 | 0,3 |
| | 20 | 0,6 |
| | 20 | 0,6 |

***Cálculos para preparar solución de Isoproterenol**

Es fundamental utilizar los conceptos descriptos antes para dopamina y dobutamina y hacer bien las cuentas.

Ejemplo:

- La concentración de isoproterenol que usted desea en la solución final es 10 mcg/ml, que es igual a 0,01 mg/ml.
- Usted eligió un volumen total de 50 ml de solución (que debe ser compatible, p.ej. D5%).
- Para que en 50 ml haya 10 $\mu\text{g/ml}$ (0,01 mg/ml) de isoproterenol, debe haber 0,01 mg/ml X 50 ml = 0,5 mg de isoproterenol.
(¡Si me equivoco en este cálculo los RN van a sufrir!)
- 0,5 mg de isoproterenol de una ampolla que contiene 0,2 mg/ml son 2,5 ml de isoproterenol (¿Correcto? (0,5 mg/0,2 mg/ml))
- Entonces, agregamos 2,5 ml a 47,5 ml de solución compatible y tendremos una solución de infusión total de 50 ml, con una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$.

Si quiere una solución final más concentrada, podrá hacer las matemáticas que desee según lo que desee para los RN en su unidad (¡Sin equivocarse!). Vea la tabla abajo y verá que en general, si hay problemas de mucho líquido conviene concentrar a 20 $\mu\text{g/ml}$

Sugiero que se pongan bien de acuerdo en su servicio qué concentración de isoproterenol en mcg/ml de solución es más conveniente para los RN que ustedes cuidan y que se usen sólo una o dos (máximo tres) soluciones, para evitar errores.

RECUERDE: UNA VEZ PREPARADA, LA SOLUCIÓN DILUIDA NO PUEDE USARSE POR MAS DE 24 HORAS.

La titulación de la dosis de ISOPROTERENOL y la tasa de infusión de la solución de isoproterenol quedará determinada según la concentración en $\mu\text{g/ml}$ por usted elegida. La siguiente tabla es de utilidad una vez que usted sabe muy bien la concentración de isoproterenol en $\mu\text{g/ml}$ en la solución final.

| Concentración de solución final ($\mu\text{g/ml}$) | Dosis elegida ($\mu\text{g/kg/min}$) | Tasa de infusión en ml/kg/hora (Luego deberá convertir en ml/hora según el peso de cada RN tratado) |
|--|--|---|
| 10 | 0,05 | 0,3 |
| | 0,1 | 0,6 |
| | 0,5 | 3 |
| | 1 | 6 |
| | 2 | 12 |
| 15 | 0,05 | 0,2 |
| | 0,1 | 0,4 |
| | 0,5 | 2 |
| | 1 | 4 |
| | 2 | 8 |
| 20 | 0,05 | 0,15 |
| | 0,1 | 0,3 |
| | 0,5 | 1,5 |
| | 1 | 3 |
| | 2 | 6 |

EPINEFRINA / NOREPINEFRINA: HACER los mismos cálculos para determinar tasa de infusión en ml/kg/hora y en ml/hora según el peso de cada RN tratado, tomando en cuenta la concentración final de la solución y la dosis elegida (de 0,1 a 0,5 o hasta 1 $\mu\text{g/kg/min}$).

(La epinefrina viene en ampollas oscuras de 1 ml con 1 mg de adrenalina)

RESUMEN DE ASPECTOS IDENTIFICADOS POR EL GRUPO DE CONSENSO PARA LA PRACTICA CLINICA

Con base en la revisión de la literatura hasta la actualidad, este grupo puede consensuar lo siguiente de relevancia en la práctica clínica cotidiana:

1. La fisiología cardiovascular en el neonato es tan diferente que las respuestas a intervenciones no pueden ser extrapoladas de las del adulto o niño mayor.
2. Muchos RN con hipotensión arterial definida en base a definiciones estadísticas, pueden tener una entrega tisular de oxígeno normal y por ello no requieren intervención.
3. Los RN que tienen shock requieren una valoración e intervención individualizada.
4. No existe en la literatura una definición “precisa” de disfunción miocárdica en el recién nacido. Se puede definir como el estado patológico en el cual el corazón pierde la capacidad para mantener el débito cardíaco necesario para mantener las funciones vitales.
5. La disfunción miocárdica y otros aspectos hemodinámicos en el RN representan una de las áreas en neonatología en las que hay poco consenso y por ello hay mayor discrepancia en las estrategias diagnósticas y de manejo.
6. Las manifestaciones clínicas que sugieren disfunción miocárdica, son variables: palidez tegumentaria, aspecto marmóreo o reticulado, relleno capilar lento, taquicardia, oliguria, ritmo de galope, hipotermia distal, hepatomegalia y a largo plazo, déficit de crecimiento.
7. El diagnóstico y tratamiento de la disfunción miocárdica representa un desafío, debido a la heterogeneidad en la etiología y a la carencia de guías estandarizadas.
8. La radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia e hiperflujo pulmonar y/o edema pulmonar en algunos casos.
9. Con el advenimiento de la tecnología moderna, el electrocardiograma es utilizado infrecuentemente, excepto en casos de disrritmias, bloqueos de rama o Síndrome de QT largo.
10. Para el diagnóstico ecocardiográfico se considera una fracción de eyección ventricular menor del 60% y fracción de acortamiento menor del 28% (23-40%, Percentiles 10-90); estos valores son considerados igual para RNpt y RNT. En cuanto a la estimación de diámetros diastólicos y sistólicos ventriculares son variables. En una revisión de dos años se encontró que el promedio normal fue: diámetro diastólico >1.6 cm y diámetro sistólico >0.9 cm para RNpt y para RNT: diámetro diastólico >2.3 cm y sistólico >1.7 cm.
11. Lamentablemente en muchas salas de Cuidados Intensivos Neonatales de países económicamente emergentes, no se cuenta con ecocardiógrafo.
12. Existen grandes diferencias en la fisiología cardiovascular del neonato y del paciente pediátrico. Las estrategias terapéuticas y de diagnóstico probadas en el adulto no deben ser extrapoladas al neonato.
13. Las cifras tensionales bajas (hipotensión arterial) son, quizás, el parámetro de menor solidez para predecir alteraciones cardiovasculares y flujo sistémico en el neonato. Sin embargo, ES el valor más objetivo que debemos seguir midiendo y usando para decidir qué hacer con nuestros pacientes. Medir PA es importante y necesario. La PA, a pesar de sus limitaciones, es después de todo el patrón por el que nos guiamos para detectar y manejar a los RN hemodinámicamente inestables. Hasta que se cuente con otros métodos más adecuados es muy importante medirla continua y adecuadamente.
14. La PVC elevada, representa mala función miocárdica o tal vez mal uso del respirador. (La PVC normal o baja NO diagnostica hipovolemia ni precarga baja, sólo que la función miocárdica es “suficiente”) Actualmente, el tratamiento de la hipotensión arterial en RN continúa siendo guiado por datos obtenidos de la evaluación clínica y de la monitorización continua de FC, TA, y valores de laboratorio así como de la evaluación subjetiva de la perfusión periférica y función de ciertos órganos. La ecocardiografía funcional es un instrumento que requiere una especialización, pero es un adyuvante muy valioso.
15. Los rangos de normalidad de PA en el RNpt no están claramente definidos.
16. La medición de la PA no es siempre precisa con todos los métodos utilizados.

17. Cuando hay hipotensión hay que ser “escépticos” sobre todo si los métodos de monitorización no son óptimos y si hay signos de perfusión adecuada, adecuada diuresis, ausencia de acidosis y buena vitalidad.
18. Los factores que influyen en la medida de la tensión arterial son el ambiente, el paciente, la técnica y los instrumentos de medición
19. Puede haber hipoperfusión con normotensión o hipertensión.
20. La PA baja no es el “mejor indicador” clínico de hipoperfusión, pero por ahora no hay otros de utilidad práctica.
21. Hipoperfusión NO es igual a hipovolemia.
22. La volemia aún no se puede medir en neonatos en la práctica clínica.
23. En la mayoría de los casos que se sospeche hipovolemia o que se confirme por antecedentes clínicos de hemorragia perinatal: Administrar: a) solución fisiológica a pequeños volúmenes 5 (10) ml/kg; o b) Glóbulos rojos a velocidad y cantidad variable (10-40 ml/kg en 1-3 horas) según la presencia clínica de shock (o no), el estimado del volumen de hemorragia y/o el hematocrito, recordando que el hematocrito puede ser normal o casi normal cuando se obtiene inmediatamente después de una hemorragia aguda.
24. El plasma humano NO debe ser empleado como expansor de volumen y no mejora la evolución de la sepsis ni del shock séptico.
25. La administración de albúmina exógena es de riesgo e inhibe la síntesis de albúmina endógena.
26. Si se ha confirmado pérdida de sangre, reponer volemia con glóbulos rojos.
27. La expansión de volumen debe usarse con mucha cautela y no es superior a los inotrópicos. De hecho la revisión de Cochrane muestra que la dopamina es más efectiva que expansiones con albumina. Claro que si el shock es hipovolémico hay que reponer volumen lo antes posible, y antes de dar drogas.
28. En los casos de anemia fetal crónica e hidrops generalmente NO hay hipovolemia. Para elevar el hematocrito hacer exsanguino transfusión parcial lenta e isovolumétrica.
29. La mayoría de los RN que en las 1as 12 h de vida tiene bajo flujo no tiene hipotensión.
30. En las 1as 12 h de vida puede ser significativa la prevalencia de bajo flujo en VCS. (Un 20% o hasta 1/3 de los RN < 30 semanas y muchos de < 27 semanas).
31. El bajo flujo sistémico se ha asociado con: < EG, ventilación mecánica con alta presión media en vía aérea, DAP de gran tamaño, mala contractilidad miocárdica, hipercarbia, drogas e hipovolemia.
32. La FC y PA no son los únicos/principales parámetros en los que debemos guiarnos en la valoración del estado hemodinámico; de hecho, hay que interpretarlos en el contexto global junto a otros datos clínicos y de laboratorio.
33. Los cuidados dirigidos al desarrollo favorecen la estabilidad del recién nacido, evitando el estrés y las fluctuaciones de la PAM.
34. El grupo desea enfatizar sobre la importancia de hipoperfusión tisular y la confusión al tratar de diagnosticar hipoperfusión tisular midiendo PA. Al fin lo que SI es importante es la perfusión tisular que entre otras cosas es muy diferente en diferentes órganos y varía en su regulación dependiendo de la madurez del recién nacido.
35. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones la PA sigue siendo la medición más práctica, económica, objetiva, continua y no invasiva para ayudarnos a detectar y guiar el manejo del shock.
36. No contamos con métodos clínicos fieles para evaluar perfusión y oxigenación tisular en los diversos órganos. Por ello debemos seguir midiendo PA entendiendo sus limitaciones. No podemos deshacernos de un método aunque tenga limitaciones mientras no tengamos otro que sea superior.

Para finalizar este documento del grupo de Consenso SIBEN, presentamos unas preguntas presentadas por escrito luego de finalizada la reunión. El 82% de los participantes envió sus respuestas completas, las que se resumen a continuación (con algunos muy breves comentarios).

1. La disfunción miocárdica y otros aspectos hemodinámicos en el recién nacido representan una de las áreas en neonatología menos consensuadas y con mayor discrepancia en estrategias diagnósticas y consecuentemente en tratamiento apropiado.

SI ► 98%

2. Se contraindica el uso de goteo de midazolam en el neonato:

SI ► 80% (a aquellos que lo utilizan, recomendando leer bien la literatura disponible.

A. Sola)

3. PaCO₂ alta: peores resultados de sobrevida y seguimiento:

SI ► 50%

NO ► 33%

“Depende” ► 14%

(La literatura disponible demuestra que esto es SI en RNPT pequeños. Es cierto también que la hipocarbía y las fluctuaciones son nocivas. A. Sola)

4. Es muy difícil o imposible diagnosticar hipovolemia en el RN:

SI ► 66%

NO ► 33%

(La literatura disponible demuestra que esto es un desafío el estar seguro de este diagnóstico en la mayoría de los casos en los que se ha administrado infusiones de volumen. Varios aspectos relacionados a esto se encuentran en este documento.

A. Sola)

5. ECO EN HIPOVOLEMIA: SI ► 45%

NO ► 45%

(La literatura disponible demuestra que esto es un desafío. Varios aspectos relacionados a esto se encuentran en este documento. A. Sola)

6. Dar albúmina: NO ► 90%

(La literatura disponible demuestra que esto NO es de beneficio y puede ser perjudicial. Varios aspectos relacionados a esto se encuentran en este documento. A. Sola)

7. PLASMA: NO ► 73% SI ► 19.5% (la mitad de estos respondieron que se usa en alteraciones de la coagulación).

(La literatura disponible demuestra que esto NO es de beneficio y puede ser muy perjudicial. Varios aspectos relacionados a esto se encuentran en este documento. A. Sola)

8. LACTATO RINGER: SI ► 43%

NO ► 55%

(La literatura disponible es escasa pero en general no debería utilizarse y menos de rutina. Algun caso excepcional podrá ser. Varios aspectos relacionados a esto se encuentran en este documento. A. Sola)

9. Corticoides: Cuándo? SI ► 76%

NO ► 24%

La mayoría respondió que los emplea en hipotensión refractaria, sólo dos en insuficiencia suprarrenal demostrada. (“Cuidado” con su indicación y recordar los efectos adversos a largo plazo. Varios aspectos se encuentran en este documento.

A. Sola)

10. Usar Dopamina, Dobutamina, Epi si no hay catéter venoso central/vía periférica:

SI ► 36%

NO ► 57%

(Varios aspectos se encuentran en este documento. No lo recomienda de rutina la literatura ni la mayoría del consenso. A. Sola)

11. NUNCA Usar Dopamina, Dobutamina, Epinefrina EN ARTERIAS:

SI (nunca) ► 72% NO ► 26%

(Hay miembros del Consenso que emplea inotrópicos por arteria ya sea de rutina o en casos especiales. No lo recomienda la literatura ni la mayoría del consenso. A. Sola)

12. Usted mide PVC (VENA UMBILICAL? OTRO?). ¿Cuándo?

SI ► 52% NO ► 45%

Las respuestas de cuando emplean PVC incluyen: postquirúrgico de cirugía cardiovascular, hidrops, inestabilidad hemodinámica severa; hipotensión persistente con mala función miocárdica. (Varios aspectos se encuentran en este documento. No se recomienda de rutina pero en esos casos es de utilidad clínica. A. Sola)

13. PVC “BAJA” no es sinónimo de hipovolemia sino de buena función miocárdica:

SI ► 59.5% NO ► 31%

2 respondieron “depende” y 2 no saben

(Varios aspectos se encuentran en este documento. La PVC “baja” NO es sinónimo de hipovolemia. A. Sola)

14. PVC alta (> 6-10) no descarta hipovolemia. Puede haber hipovolemia con mala función cardíaca, o PVC puede estar alta por transmisión de presión del respirador y haber hipovolemia – de acuerdo:

SI ► 93% (Varios aspectos se encuentran en este documento. La PVC “alta” NO descarta hipovolemia. A. Sola)

15. Usted usa Milrinona?: ¿CUANDO? Necesita “CONSENTIMIENTO INFORMADO”?

SI ► 55% NO ► 43%

La mayoría la emplea en el postquirúrgico de cirugía cardiovascular; en la hipertensión pulmonar, para bajar la presión pulmonar si no hay óxido nítrico o en bajo gasto. Sólo uno pide consentimiento informado, el resto no.

(Varios aspectos se encuentran en este documento. La literatura NO apoya esta práctica en neonatología y de usarla sería necesario el consentimiento informado. A. Sola)

16. Usted usa Furosemida en infusión continua:

SI ► 48% NO ► 52%

(Varios aspectos se encuentran en este documento. La literatura hasta la actualidad NO apoya esta práctica en neonatología. A. Sola)

17. ¿Usted mide LACTATO en su práctica clínica? : SI ES SI: ¿QUE VALOR ES ANORMAL PARA UD? ¿QUE SIGNIFICA?

SI ► 38% NO ► 62%

Los valores anormales varían desde > 1,5 mMoles/l; > 2; >3; >4. La mayoría coincide que evalúa hipoxia tisular, algunos agregan para diagnosticar acidemias. (Varios aspectos se encuentran en este documento. La literatura hasta la actualidad NO apoya esta práctica de rutina en neonatología. A. Sola)

NOTA: NO se puede utilizar este material, total o parcialmente, sin el debido reconocimiento y crédito a los participantes del Consenso Clínico de SIBEN. Si se planea utilizarlo para alguna publicación o capítulo de un libro, debe hacerse también con previa autorización de los tres directores del Consenso.

DIRECTORES DEL II CONSENSO SIBEN: Augusto Sola, Sergio Golombek, Diana Fariña,
"LÍDERES DE OPINION": Adelina Pellicer Martínez, Eduardo Bancalari.

MIEMBROS DEL GRUPO DE CONSENSO (por país):

| | | |
|----|-------------|----------------------------|
| 1 | Argentina | Susi Rodríguez |
| 2 | Argentina | Gustavo Goldsmit* |
| 3 | Argentina | Guillermo Zambosco* |
| 4 | Argentina | Carmen Vecchiarelli |
| 5 | Argentina | Ines Garcia Fiorini |
| 6 | Argentina | Judith Dachevsky |
| 7 | Argentina | Diego Natta |
| 8 | Argentina | Gonzalo Mariani* |
| 9 | Argentina | Cecilia Garcia |
| 10 | Bolivia | Marcela Montaña |
| 11 | Brasil | Ernani Miura* |
| 12 | Brasil | Jose Maria Perez* |
| 13 | Brasil | Clovis Weissheimer |
| 14 | Brasil | Renato Procianoy |
| 15 | Brasil | Rita Silveira-Procianoy |
| 16 | Colombia | Hernando Baquero* |
| 17 | Colombia | Juan Gabriel Piñeros |
| 18 | Colombia | Javier Torres |
| 19 | Colombia | Sandra Spósito |
| 20 | Colombia | Clara Galviz |
| 21 | Costa Rica | Ada Nidia Oviedo Barrantes |
| 22 | Costa Rica | Oscar F. Segreda Rodriguez |
| 23 | Chile | Monica Morgues |
| 24 | Chile | Agustina González |
| 25 | Chile | Álvaro González |
| 26 | Chile | Aldo Bancalari |
| 27 | Cuba | Fernando Domínguez* |
| 28 | Ecuador | Carlos Ríos |
| 29 | El Salvador | Miguel Majano |
| 30 | España | Fernando Cabañas* |
| 31 | España | Eva Valverde Nuñez |
| 32 | México | Arturo Vargas Origel |
| 33 | México | Lourdes Lemus* |
| 34 | México | Gabriel Lara Flores* |
| 35 | México | Victoria Lima |
| 36 | Nicaragua | Francisco Martínez Guillèn |
| 37 | Panamá | Paul Gallardo Sosa |
| 38 | Paraguay | Jose Lacarrubba |
| 39 | Paraguay | Ramón Mir |
| 40 | Paraguay | Elizabeth Céspedes |
| 41 | Perú | Mario Lee* |
| 42 | Perú | Julio Tresierra |
| 43 | Perú | Ylia Espinosa |
| 44 | Perú | Carmen Davila |
| 45 | Perú | Jaime Zegarra |
| 46 | Puerto Rico | Maribel Campos Rivera |
| 47 | Portugal | Hercilia Guimaraes |
| 48 | Uruguay | Daniel Borbonet |
| 49 | USA | Marta Rogido (NJ) |
| 50 | USA | Carlos Fajardo (AZ)* |
| 51 | USA | Teresa del Moral (FL) |
| 52 | Venezuela | José Lugo Perales |
| 53 | Venezuela | Ingrid Rangel |
| 54 | Venezuela | Rafael Godoy |

* Se desempeñaron como coordinadores de subgrupos. Los diferentes subgrupos fueron integrados por 4-5 miembros de diferentes países.

NOTA: NO se puede utilizar este material, total o parcialmente, sin el debido reconocimiento y "crédito" a los participantes del Consenso Clínico de SIBEN. Si se planea utilizarlo para alguna publicación o capítulo de un libro, debe hacerse también con previa autorización de los tres directores del Consenso.

REFERENCIAS UTILIZADAS

- Al Nemri AM, Ignacio LC, Al Zamil FA, Al Jarallah AS. Rare but fatal complication of umbilical venous catheterization. *Congenit Heart Dis.* 2006; 1:180-183.
- Al-Salam Z, Johnson S, Abozaid S, Bigam D, Cheung PY. The hemodynamic effects of dobutamine during reoxygenation after hypoxia: a dose-response study in newborn pigs *Shock.* 2007 Sep;28(3):317-25. *Am J Surg.* 1979 Apr;137(4):497-506.
- Ammary AN, Schulze KF. Uses and abuses of sodium bicarbonate in the neonatal intensive care unit. *Current Opinion in Pediatrics* 2002;14:151-156.
- Anca IA, Acs B, Popp AS, Ciomărtan T, Predescu D, Iagăru N, Ritivoiu M, Brezan F. Cardiac failure in the newborn. Diagnostic pitfalls. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007; 111: 912-917.
- Armstrong L, Stenson B. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F430-F434.
- Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M et al. Mean arterial pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990; 117: 607–614.
- Bafani E, Shukla AC, DiNardo JA. Unrecognized anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery as a cause of ventricular fibrillation after patent ductus arteriosus ligation in an infant. *Anesth Analg.* 2007;104: 81-83.
- Baigorri Gonzales F y Lorente Balanza. Oxigenación tisular y sepsis. *Med Intensiva* 2005; 29 (3) : 178- 84
- Bailey JM. Hoffman TM. Wessel DL. Nelson DP. Atz AM. Chang AC. Kulik TJ. Spray TL. Akbary A. Miller RP. Wernovsky G. A population pharmacokinetic analysis of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Journal of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics.* 31(1):43-59, 2004 Feb.
- Baker CF, Barks JD, Hydrocortisone administration for the treatment of refractory hypotension in critically ill newborns. *J Perinatol.* 2008 Jun;28(6):412-9.
- Barrington KJ Hypotension and shock in the preterm infant. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2008; 13: 16-23
- Barrington KJ, Allen RG, Dewald JW Renal vascular effects of epinephrine infusion in the halothane-anesthetized piglet. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994 Apr;72(4):394-6.
- Barrington KJ. Dempsey EM. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications.[see comment][comment]. *Journal of Pediatrics.* 148(3):289-91, 2006 Mar.
- Barrington KJ: Hypotension and shock in the preterm infant. *Sem Fetal Neonatal Med* (2007): 1-8
- Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3)
- Bassler D. Choong K. McNamara P. Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biology of the Neonate.* 89(1):1-5, 2006.
- Batton B. Batton D. Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *American Journal of Perinatology.* 24(2):107-15, 2007.
- Bauer K, Linderkamp O, Versmold HT. Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993;69:521-522
- Bernard AC et al. Intraoperative transfusion of 1U to 2U of packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *Journal of the American College of Surgeons.* 2009;208:931-937.
- Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, Menke JA. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:593-597.
- Bhutta AT, Ford JW, Parker JG, y cols.: "Noninvasive cerebral oximeter as a surrogate for mixed venous saturation in children". *Pediatr Cardiol* 2007; 28:34–41
- Bigam D. LBarrington., K.J., Jirsch D. WCheung., P.-Y. Effects of a Continuous Epinephrine Infusion on Regional Blood Flow in Awake Newborn Piglets *Biol Neonate* 1998;73:198-206
- Bignall S, Bailey PC, Bass CA, Cramb R, Rivers RP, Wadsworth J. The cardiovascular and oncotic effects of albumin infusion in premature infants. *Early Hum Dev* 1989;20:191-201.

- Bijana Pejovic, Amira Peco Antic, Jelena Marinkovic. Blood pressure in non critically ill preterm and full term neonates. *Pediatr Nephrology* 2007; 22 : 249-257.
- Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Int Care Med* 1998; 24:147-151.
- Bouchier D. Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal* 76(3):F174-8, 1997.
- Buckley NM, Brazeau P, Frasier ID. Cardiovascular effects of dopamine in the developing swine. *Biol Neonate* 1983; 43:50-60.
- Calligaro I, Burman C: Pharmacology considerations in the neonate with congenital heart disease. *Clinics in Perinatology* 2002; 28
- Campbell M; Costeloe K. Measuring Intramucosal pH in Very Low Birth Weight Infants *Pediatric Research*. 50(3):398-404, September 2001.
- Carcillo JA, Fields AI & Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-1378
- Casanova D, Bardot J, Magalon G. Emergency treatment of accidental infusion leakage in the newborn: report of 14 cases. *Br J Plast Surg*. 2001 Jul;54(5):396-9. Comment in: *Br J Plast Surg*. 2002 Jan;55(1):89.
- Cayabyab R, McLean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *J Perinatol*. 2009 May;29 Suppl 2:S58-62.
- Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, JA Carcillo. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998;102:e19-24
- Chang A, Atz A, et al: Milrinone systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995;23:1907-14.
- Charpie J et al. Serial blood lactate measurements predict early outcome nafter neonatal repair or pallation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:73-80.
- Cheryl I, Garganta MD et Smith WE. Metabolic evaluation of the sick neonate. *Seminary in Perinatology* 2005; 29 :164-172
- Cheung PY, Abozaid S, Al-Salam Z, Johnson S, Li Y, Bigam D. Systemic and regional hemodynamic effects of high-dose epinephrine infusion in hypoxic piglets resuscitated with 100% oxygen. *Shock*. 2007 Oct; 28(4):491-7.
- Cheung PY, Barrington KJ, Pearson RJ, Bigam DL, Finer NN, Van Aerde JE. Systemic, pulmonary and mesenteric perfusion and oxygenation effects of dopamine and epinephrine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:32-7.
- Citak A, Karabocuoglu M, Utsel R, et al. Central venous catheters in pediatric patients subclavian approach as the first choice. *Pediatr Int* 2002;44(1):83-6.
- Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84: F34-F37.
- Clark SJ, Yoxall CW, Subhedar NV. Right ventricular performance in hypotensive pre-term neonates treated with dopamine. *Pediatr Cardiol*. 2002 Mar-Apr;23(2):167-70. *Clin Ther*. 2006 Sep;28(9):1366-84.
- Cloherty JP, Stark AR: Drugs in common usage in intensive neonatal care units. In: *Manual of Neonatal Care*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998. p.698
- Corral E, Pérez N, Gutiérrez C, Marzouka E. Non-immune hydrops fetalis associated with familial thalassemia: intravascular transfusion. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1994; 59: 224-230.
- Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S.. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):99-106 Comment in: *J Pediatr*. 1992 Oct;121(4):663-4.
- Cunningham S, Symon A, Elton R et al. Intrarterial blood pressure reference ranges , death and morbidity in very low birth infants during the first seven days of life . *E Hum Dev* 1999; 56: 151-165
- Dasgupta S J; Gill AB: Hypotension in the very low birthweight infant : the old , the new, and the uncertain *Arch. Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88 450-454
- De Boode WP, Hopman JCW, Daniels O, Van Der Hoeven HG, Djien Liem K. Cardiac output measurement using a modified carbon dioxide Fick method; a validation study in ventilated lambs. *Pediatr Res*. 2007; 61: 279-283

- De Sweit M, Fayers P, Shinebourne E. . Blood pressure in the first year of life : the Brompton study. *Pediatrics* 1980; 65: 1028-1035
- Dempsey EM, Barrington KJ Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *Journal of Perinatology* 2007; 27: 469–478
- Dempsey EM, Barrington KJ. Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *J Perinatol* 2006;26:677-81
- Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Jul;94(4):F241-4.
- Dempsey EM, Barrington KJ. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2009 Mar;36(1):75-85.
- Denkler KA, Cohen BE. Reversal of dopamine extravasation injury with topical nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Nov;84(5):811-3.
- Dent CL.: “Cerebral oximetry—Preventing brain injury after the Norwood procedure”. *Neonatal Intensive Care* 2006; 19:54–4
- Díaz Góngora, G: Insuficiencia Cardíaca. *Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia.* Panamericana.2003.pg. 127-139.
- Dipiro J, Talbert R, Yee G. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* Appleton & Lange. Stamford, Connecticut. 4TH ed. 1999; 153-167.
- Dorfman A T. et al Critical Heart Disease in the neonato: Presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatrics Crit Care Med* 2008;9:193 – 202.
- Driscoll DJ, et al. Hemodynamic effects of dobutamina in children. *Amer J of cardiol* 1979; 43:581-85.
- Driscoll DJ, Gillette PC, Lewis RM, et al. Comparative hemodynamic effects of isoproterenol, dopamine, and dobutamine in the newborn dog. *Pediatr Res* 1979; 13(9):1006–9.
- Driscoll DJ. Use of inotropic and chronotropic agents in neonates. *Clin Perinatol* 1987; 14(4): 931– 49. *Early Hum Dev.* 2005 May;81(5):429-37
- Efirid MM. et al. A randomized –controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weigh infants. *J Perinatol* 2005;25:119-124.
- ELGAN Study Investigators Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):273-80. Comment in: *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):396-7.
- Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1992;67 (10 spec No.):1185-1188
- Engle W, Le Flore J- 2002... Hypotension in the Neonate *NeoReviews Vol3(8) August 2002*
- Engle W. Letter to the editor: “Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants?”.*Early Hum Dev.* 2007 Jan;83(1):1. Epub 2006 May 22. Comment on: *Early Hum Dev.* 2003 Dec;75(1-2):79-89.
- Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Human Development* 2001;62:97-130.
- Engmann C, Vazquez DM, Neal CR Jr, Schumacher RE, Bhatt-Mehta V, Sehgal A, Ramsden A. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol.* 2008 Feb;28(2):167
- Evans JR, Lou Short B, Van Meurs K, Cheryl Sachs H. Cardiovascular support in preterm infants. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1366-84.
- Evans N, Kluckow M, Simmons M, Osborn D. Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F181-F184
- Evans N, Seri I. Cardiovascular compromise in the newborn infant In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery’s Diseases of the Newborn.* WB Saunders Co: Philadelphia, 2004, pp 398–409
- Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. *Early Human Development* 2006; 82: 803–810
- Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 May;91(3):F213-20.
- Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Apr;17(2):180-6.

- Ezaki S, Suzuki K, Kurishima C, Miura M, Moriwaki K, Arakawa H, Kunikata T, Sobajima H, Tamura M. Levels of catecholamines, arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in hypotensive extremely low birth weight infants in the first 24 hours after birth. *Neonatology*. 2009;95(3):248-55.
- Falcone N. Pulmonary hypertension in pediatric heart surgery *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 48(10):462-4, 2001 Dec.
- Falcone PA, Barrall DT, Jeyarajah DR, Grossman JA. Nonoperative management of full-thickness intravenous extravasation injuries in premature neonates using enzymatic debridement. *Ann Plast Surg*. 1989 Feb;22(2):146-9.
- Fanaroff Short and long term consequences of hypotension in EIBW infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:151-155.
- Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: Hypotension and hypertension. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006;11:174e181.
- Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1131-5.
- Fauser A, Pohlandt F, Bartmann P, Gortner L. Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *European Journal of Pediatrics*. 152(4):354-6, 1993.
- Feltes TF, Hansen TN, Martin CG, Leblanc AL, Smith A, Giesler ME. The effects of dopamine infusion on regional blood flow in newborn lambs. *Pediatr Res* 1987;21:131-6.
- Filippi L, Checci A, Dopamine infusion and hipotiroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Europ J Pediat* 2004, 163:7-13
- Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santoro C Dopamine versus dobutamina in very low birthweight infants: endocrine effects. *Arch Dis Childh Fetal & Neonatal Edition* 2007; 92(5):F367-F371
- Finer N, Craft A, Vaucher Y, Clark R, Sola A. Postnatal steroids: short term gain, long term pain? *J Pediatr*. 2000 Jul;137 (1): 9-13.
- Finer NN, Powers RJ, Ou CH, Durand D, Wirtschafter D, Gould JB; California Perinatal Quality Care Collaborative Executive Committee. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):704-13.
- Fiser DH, Fewell JE, Hill DE, et al. Cardiovascular and renal effects of dopamine and dobutamine in healthy, conscious piglets. *Crit Care Med* 1988;16(4):340- 5.
- Flemmer L, Chan JS. A pediatric protocol for management of extravasation injuries. *Pediatr Nurs*. 1993 Jul-Aug;19(4):355-8, 424.
- Flores J, Armijo J A, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. Masson. Barcelona. 3° ed. 1997; 15: 235-275.
- Flores-Nava G. Barotrauma en la etapa neonatal. *Rev. Hosp. Gral. Dr. M Gea González*. 2006; 7: 22-25.
- Friedman AH. et al Diagnosis of cardiac defects: where we've been, where we are and where we're going. *Prenat Diagn* 2002;22:280-284.
- Friesen RH, Lichtor JL. Indirect measurement of blood pressure in neonates and infants utilizing an automatic noninvasive oscillometric monitor. *Anesth Analg* 1981;60:742.
- Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *Journal of Pediatrics*. 134(6):701-5, 1999.
- Germanakis I, Bender C, Hentschel R, Braun K, Dittrich S, Kececioglu D.: "Hypercontractile heart failure caused by catecholamine therapy in premature neonates". *Acta Paediatr*. 2003 Jul;92(7):836-8.
- Gill AB, Weindling AM. Cardiac function in the shocked very low birthweight infant. *Arch Dis Child* 1993;68:17-21.
- Gill AB, Weindling AM: Randomized controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1993; 69:284
- Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E- The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr* 1980;96:1060-3
- Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95: 238-243.

- Golombek S, Sola A. Patency of the ductus: First clinical consensus of the Ibero-American Society of Neonatology. Poster Session: Neonatology. E PAS2008:635842.1. Honolulu, Hawaii. USA.
- Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Pérez JM, Rogído M, Zambosco G, van Overmeire B; Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN. First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns] *An Pediatr (Barc)*. 2008 Nov;69(5):454-81.
- Greenough A, Chessemen P, Kavvadia VDG, Morton M. Colloid infusión in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002;161:319-23
- Greenough A, Emery EF: Randomized trial comparing dopamine to dobutamine in pre-term infants. *Eur J Pediatr* 1993; 152:925-927.
- Greisen G, Borch K. White matter injury in the preterm neonate: the role of perfusion. *Dev Neurosci* 2001; 23: 209–212.
- Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev*. 2005 May;81(5):423-8.
- Grether JK, Nelson KB, Emery III ES, Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 128: 407–414.
- Groenendaal R, et al. Early arterial lactate and prediction of outcome in preterm neonates admitted to a neonatal intensive care unit. *Biol Neonate* 2003; 83:171-176.
- Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:24-28
- Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93: F29-F32.
- Hadcock JR, Malbon CC. Regulation of beta-adrenergic receptors by 'permissive' hormones: glucocorticoids increase steady-state levels of receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8415–8419
- Hamada Y, Kawachi K, Yamamoto T, Nakata T, Kashu Y, Sato M, Watanabe Y. Effects of single administration of a phosphodiesterase III inhibitor during cardiopulmonary bypass: comparison of milrinone and amrinone. *Japanese Circulation Journal*. 63(8):605-9, 1999 Aug.
- Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on oxygen dependency and body weight in 25-30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Jan;82(1):F19-23. Comment in: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Sep;83(2):F160.
- Hatherill M, et al. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med* 2003;29:286-291
- Hatherill M, et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77:235-238.
- Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptors. *FASEB J* 1990, 4:2881-2889.
- Heckmann M, Trotter A, Pohlandt F, et al. Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 2002;91 (5):566– 70.
- Heigy T, Carbone M, Anwar M et al.. Blood pressure ranges in premature infants. The first hours of life. *J Pediatr* 1994; 124: 627- 633
- Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993; 92: 715–717.
- Helwig J et al. Umbilical cord acid-base state: What is normal?. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1807-14.
- Hoffman BB, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 215–68.

- Hoffman T, Wernovsky G, 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.
- Hsu DT, Gersony WM. Medical management of the neonate with congenital heart disease. En Spitzer AR, ed. *Intensive care of the fetus and neonate*. USA: Editorial Mosby. 1996: 787-796.
- Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatrics* 2004; 145: 588-592.
- Hunt RW, Evans NJ, Rieger I, et al.: "Low superior vena cava flow in the first 24 hours of life and 3 year neurodevelopmental outcome" [abstract]. *Pediatr Res* 2001;49:336A.
- Ibrahim CP, Hypotension in Preterm Infants. *Indian Pediatrics* 2008;45:285-294.
- Jasso L: *Neonatología Práctica 6ª*. Ed. México DF, El Manual Moderno, 2006 p. 197
- Jayashree R Complication of vascular catheters un the neonatal intensive care unit clinics *Perinatology* 35 (2008) 199-222
- Jeevasankar M, Agarwal R, Chawla D, Paul VK, Deorari AK. Polycythemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2008; 75: 68-72.
- Jefferies JL. Novel medical therapies for pediatric Heart failure. *Progress Pediatric Cardiology*. 2007; 23: 61-66
- Johnson BA., Chang AC.: "Near-infrared spectroscopy and tissue oxygenation: The unremitting quest for the holy grail". *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:123-124
- Joint working group of the British Asociation of Perinatal Medicine Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal RDS: report of a Joint Working Group of the British. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1221-7. Association of Perinatal Medicine and the Research unit of the Royal College of Physicians.
- Kent A, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk M-2007. *Peadiatr Nephrol* 2007; 22: 1335-1341. Normative blood pressure data in the early neonatal period
- Kent AL, Meskell S, Falk MC, Shadbolt B. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28-36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jan;24(1):141-6.
- Kimble KJ, Darnall RA Jr, Yelderman M, et al. An automated oscillometric technique for estimating mean arterial pressure in critically ill newborns. *Anesthesiology* 1981;54:423.
- Kingston CP, Sabio PV, Solana CL. Miocardiopatía Hipertrófica neonatal: una forma de presentación clínica de la Enfermedad de Pompe. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104: 431-444.
- Kirkendall WM, Feinleib M, Freis ED et al. Recommendation for human blood pressure determination by sphygmomanometers: Subcommittee on the American Heart Association Postgraduate Education Committee. *Circulation* 1980;62:1145^a-1155^a.
- Kirshbom PM, Forbess JM, Kogon BE, y cols.: "Cerebral near infrared spectroscopy is reliable marker of systemic perfusion in awake single ventricle children". *Pediatr Cardiol* 2007; 28:42-45
- Kitterman J., Phibbs R.. Treated Hypotension in extremely LBW infants *Pediatrics*2007; 119: 220-221
- Klarr 1994; Randomizad blind trial of dopamine vs dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress. *J.Pediatric*1994; 125:117-122
- Kleinman B, Powell S, Gardner RM. Equivalence of the fast flush and square wave testing of blood pressure monitoring systems. *J Clin Monit Comput*. 1996;12:149-154.
- Kleinman B, Powell S, Kumar P, et al. The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. *Anesthesiology*. 1992;77:1215-1220.
- Kleinman CS and Seri Istvan Eds. Polin RA consultaing Ed. Saunders Elsevier. 2008: 229-269.Evidence-based Evaluation of the management of the Neonatal Shock. Osborn DA. In: *Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies*.
- Klopffestein,H.S.,Rudolph, A.M.; Postnatal changes in the circulation and responses to volume loading in sheep.*Circ.Res.*,42:839,1978.
- Kluckow M, Evans N.: "Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants". *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F188-94.
- Kluckow M, Evans N.: "Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation." *J Pediatr* 1996;129:506-12

- Kluckow M, Evans N.: "Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow". *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F182-7
- Kluckow M, Evans N. 2001. Low systemic blood flow in the preterm infant *Semin Neonatol* 2001; 6: 75-84.
- Kluckow M, Seri I, Evans N Functional Echocardiography: An Emerging Clinical Tool for the Neonatologist. *J Pediatr* 2007;150:125-30
- Kluckow M.-2005. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005;81: 429-437
- Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and the neonatologist. *Pediatr Cardiol.* 2008 Nov;29(6):1043-7.
- Knowles RG, Salter M, Brooks S, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 10043-10047.
- Kopelman Ae, Moise AA, Holbert D, Hegemier SE. A single very early dexamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants. *J Pediatr* 1999;135:345-50
- Kopin I J. Catecholamines: Basis aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev.* 1985; 37: 333-364.
- Krogstad P, Hammon R, Halnon N, Whitton JL. Fatal neonatal myocarditis caused by a recombinant human enterovirus-B variant. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 668-669.
- Kusuda S F, Tamura A, Obonai Y, Yamasaki C, Sakuma I, Nishida U, Oda S, Tagawa F N, Kobayashi Y. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. *Pediatr Res.* 2008 Jun;63(6):686-90.
- Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, Leviton A; Le Flore J, Engle W, Rosenfeld C. Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids *Early Hum Dev* 2000; 59: 37-50
- Lee J, Rajadurai V, Tan K. . Blood pressure standards for VLBW infants during the first day of life *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 1999; 81: F168-170
- LeFlore JL, Engle WD. Clinical Factors Influencing Blood Pressure in the Neonate *NeoReviews* 2002;3:145-150.
- Lemus-Varela ML, Arriaga-Dávila JJ, Salinas-López MP, Gómez-Vargas JR. Taponamiento cardiaco en el neonato como complicación de catéter venoso central. *Gac Med Méx.* 2004; 140: 89-95.
- Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C, et al. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2002;140(3):373- 5.
- Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK, Kaiser JR. Cerebral blood flow velocities in extremely low birth weight infants with hypotension and infants with normal blood pressure. *J Pediatr.* 2009 Jun;154(6):824-8.
- Limperopoulos C, Bassan H, Kalish LA, Ringer SA, Eichenwald EC, Walter G, Moore M, Vanasse M, DiSalvo DN, Soul JS, Volpe JJ, du Plessis AJ. Current definitions of hypotension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. *Pediatrics.* 2007 Nov;120(5):966-77. Comment in: *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):654; author reply 654-5.
- Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, Gex-Fabry M, Lieftink AF, Lazeyras F, Groenendaal F, de Vries LS, Huppi PS. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics.* 116(1):1-7, 2005
- Long WA, Frants EG, Henry GW, Freed MD, Brook M. Evaluación del recién nacido en el que se sospecha cardiopatía. En: Taeush HW, Ballard RA, ed. *Tratado de Neonatología de Avery.* 7ª ed. Madrid: Harcourt ediciones. 2000: 711-763
- Lou HC, Skov J, Pedersen H. Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate. *J Pediatr* 1979; 95: 606-609.
- Lum LG, Jones MD: The effect of cuff width on systolic blood pressure measurement in neonates. *Pediatrics* 1974;91:963-966
- Lundstrom et al. The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000; 57:157-63.
- Lynch DJ, Key JC, White RR 4th. Management and prevention of infiltration and extravasation injury. *Surg Clin North Am.* 1979 Oct;59(5):939-49.

- Lynch S, Lemley K, Polak MD, The effect of dopamine on glomerular filtration rate in normotensive oliguric premature neonates. *Pediatrics Nephrol* 2003, 18:649-652
- Lynch SK, Mullett MD, Graeber JE, Polar MJ. A comparison of albumin-bolus therapy versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates. *J Perinatol.* 2008; 28: 29-33.
- Lynch SK, Stone CS, Graeber J, Mullet M, Pollak M. colloid vs crystalloid fluid therapy for hypotension in neonatos. *Pediatr Res* 2002;51:348 A
- Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GM, van Zwieten PH, Zwinderman AH, Wit JM, Hadders-Algra M, Veen S; Leiden Follow-Up Project on Prematurity, The Netherlands. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? *Early Hum Dev.* 2003 Dec;75(1-2):79-89.
- Martinez A, Padbury J, Thio Siang: Dobutamine Pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates: *Pediatrics* 1992;89; 47-51
- Martins PG, Procianoy RS. Cortisol and 17-alpha-hydroxy-progesterone levels in infants with refractory hypotension born at 30 weeks of gestation or less. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Apr;40(4):577-82.
- McBride MG, Binder TJ, Paridon SM. Safety and feasibility of inpatient exercise training in pediatric heart failure: a preliminary report. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation & Prevention.* 27(4):219-22, 2007 Jul-Aug.
- McGee DC. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348:1123–1133.
- McMahon CJ, Murchan H, Prendiville T, Burch M. Long-term support with milrinone prior to cardiac transplantation in a neonate with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology.* 28(4):317-8, 2007 Jul-Aug.
- McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn *Journal of Critical Care.* 21(2):217-22, 2006
- Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular hemorrhage. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1068–1069.
- Meier SD, Eble BK, Stapleton GE, y cols.: "Mesenteric oxyhemoglobin desaturation improves with patent ductus arteriosus ligation". *J Perinatol* 2006; 26:562–564
- Merrer J, De Jnoghe B, Golliot F, et al. Complication of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:700–707.
- Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw GL. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1068–1069.
- Miao FJ, Jänig W, Dallman MF, Benowitz NL, Heller PH, Basbaum AI, Levine JD. Role of vagal afferents and spinal pathways modulating inhibition of bradykinin-induced plasma extravasation by intrathecal nicotine. *J Neurophysiol.* 1994 Sep;72(3):1199-207.
- Mihai L. Neonatal hipertensi3n-diagnostic and therapeutic approach. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007; 111: 593-600.
- Miletin J, Dempsey EM. Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Sep;93(5): F368-71.
- Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 164-176.
- Murray J, Todd S. A hazard of continuous flush systems for vascular pressure monitoring in infants. *Anesthesiology* 1983;38:187.
- Moss AJ. Indirect methods of blood pressure measurement. *Pediatr Clin North Am* 1978;25:3.
- Mu3oz R, Da Cruz E, Palacio G, Maroto C: Cuidados Cr3ticos en Cardiopat3as Cong3nitas o Adquiridas. Editorial Distribuna. 2008
- Munro MJ, Walker AM: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004; 114:1591-6
- Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee HC, Ma KC, Chan HIS. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F122–4.
- Ng PC, Lee HC, Lam CWK, Ma KC, Fok TF, Chan HIS et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F119–26.

- Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS, Fok TF. A double-blind, randomized, controlled study of a “stress dose” of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*. 117(2):367-75, 2006.
- Nimish V. Subhedar, Treatment of hypotension in newborns ; *Seminars in Neonatology* 2003 8,413-423
- NJ Subhedar NY;Shaw Dopamine vs Dobutamine for hypotensive preterm babies : *Cochrane Database Syst. Rev*:2003(3) CD001242
- Noori ,Sh; Friedlich Ph, Seri I: Pharmacology review: the use of Dobutamine in the treatment of neonatal cardiovascular compromise : *Neoreview* 2004; 5; e22
- Noori S, Friedlich P, Ebrahimi M, Wong P, Siassi B, Seri I. Hemodynamic Changes in Response to Hydrocortisone in Vasopressor- Treated Neonates (Abstract #581). *Society of Pediatric Research: Washington, DC, 2005.*
- Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the Ductus Arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2007; 150: 597-602.
- Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I: Hemodynamic Changes After Low-Dosage Hydrocortisone Administration in Vasopressor-Treated Preterm and Term Neonates. *Pediatrics* 2006;118;1456-1466
- Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005; 81: 399–404.
- North KN, Hoppel CL, De Girolami U, Kozakewich HP, Korson MS Lethal neonatal deficiency of carnitine palmitoyltransferase II associated with dysgenesis of the brain and kidneys. *J Pediatr* 1995; 127: 414-420.
- Nuntnarumit P, Carbone MT, Anwar M et al. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999; 26: 981-96.
- O’Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:319–326.
- Obaid L, Johnson ST, Emara M, Bigam DL, Cheung PY Epinephrine Versus Dopamine To Treat Shock In Hypoxic Newborn Pigs Resuscitated With 100% Oxygen: Epinephrine Versus Dopamine In Asphyxia *Shock*. 2007 Aug 2;
- Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003;23 (6):473-476
- O’Reilly C, McKay FM, Duffty P, Lloyd DJ. Glycerol trinitrate in skin necrosis caused by extravasation of parenteral nutrition. *Lancet*. 1988 Sep 3;2(8610):565-6.
- Osborn D-. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise *Early Hum Dev* 2005;81: 413-422
- Osborn D, Evans N, Kluckow M. Diagnosis and treatment of low systemic blood flow in preterm infants. *NeoReviews*. 2004; 5: e109-e121.
- Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomised trial of dopamine and dobutamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002; 140: 183–191.
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F168-F173
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Left ventricular contractility in extremely premature infants in the first day and response to inotropes. *Pediatr Res*. 2007; 61: 335-340.
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M.: Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late peri/intraventricular hemorrhage in premature infants”. *Pediatrics* 2003;112:33-9.
- Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* 2004; (2): CD002055
- Osborn DA, Evans N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002056.
- Osborn DA, Paradisis M, Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow.
- Osborn DA. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev*. 2005 May;81(5):413-22. Epub 2005 Apr 21.
- Osiovich HC, Suguihara C, Goldberg RN, Hehre D, Martinez O, Bancalari E. Hemodynamic effects of conventional and high frequency oscillatory ventilation in normal and septic piglets. *Biol Neonate*. 1991;59(4):244-52.

- Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1986;110:293-8.
- Papadea C et al. Evaluation of the i-STAT Portable Clinical Analyzer for Point-of-Care Blood Testing in the Intensive Care Units of a University Children's Hospital. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32:231-243.
- Paradisis M, Osborn DA. Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1)
- Paradisis M. et al. Pilot study of milrinone for the prevention of low blood flow to the brain and upper body in very preterm infants. *Pediatr Res* 2004;56:486A.
- Paradisis M, Evans, Kluckow M, Osborn D. Randomized Trial of Milrinone Versus Placebo for Prevention of Low Systemic Blood Flow in Very Preterm Infants *J Pediatr.* 2009, Feb 154 (2):157-310
- Paradisis M. Jiang X. McLachlan AJ. Evans N. Kluckow M. Osborn D. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition.* 92(3):F204-9, 2007 May.
- Park MK, Menard SM,. Accuracy of blood pressure measurement by the Dinamap monitor in infants and children. *Pediatrics* 1987;79:907.
- Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 2007;22:249-257
- Pelayo JC, Filder RD, Jose PA. Age-dependent renal effects of intrarenal dopamine infusion. *Am J Physiol* 1984;16:R212-6.
- Pellicer Adelina, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F, Cardiovascular Support for Low Birth Weight Infants and Cerebral Hemodynamics: A Randomized, Blinded, Clinical Trial. *Pediatrics* 2005;115(6):1501-1512
- Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):1369-76.
- Penny DJ; Sano T; Smolich JJ, Increased systemic oxygenconsumption offsets improved oxygen delivery during dobutamine infusion in newborns lamb: *Intensive Care Med* 2001;27:1518-25
- Perez CA, Reimer JM, Schreiber MD, et al. Effect of high-dose dopamine on urine output in newborn infants. *Crit Care Med* 1986;14(12):1045-9.
- Perkin R, Levin D, Webb R et al:Dobutamine : a hemodynamic evaluation in children with shock. *JPediatr.*1982; 100;977-983
- Peterson AL, Frommelt PC, Mussatto K. Presentation and echocardiographic markers of neonatal hypertensive cardiomyopathy. *Pediatrics.* 2006; 118: e782-e785.
- Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill. New York. 9TH ed. 1996; 10: 875-898.
- Phillipos et al. The effects of Dopamine vs Epinephrine on the pulmonary circulation in the sick newborn: A randomized double blinded controlled trial. *Ped Res* 1996; 238 A
- Picarelli D, Abdala D, et al: Uso profiláctico de milrinona en el postoperatorio inmediato de la cirugía correctiva de la TGA. *Arch. Pediatr Urug* 2005; 76(1) 46-50.
- Pittman J.A., Sum Ping J, Mark, J.B. Arterial and Central Venous Pressure Monitoring . *Anesthesiology Clinics of North America* , 2006, Volume 24 , Issue 4 , Pages 717 - 735
- Prins I, Plötz FB, Uiterwaal CS, van Vught HJ. Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2001 Jan;27(1):206-10.
- Raab E, Seri I. Diagnosis and treatment of the hypotensive very low birth weight infant during postnatal transition. *Journal of Perinatology* 2006; 26: 657-659.
- Ramsey M III. Automatic oscillometric noninvasive blood pressure: theory and practice. In: Meyer-Sabellak W, ed. *Blood pressure measurements.* Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1990:15.
- Rheuban KS, Carpenter MA, Ayers CA, et al: Acute hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in infants with congestive heart failure. *J Pediatr.*117:668, 1990.
- Riemenschneider, T.A., Brenner, R.A., Mason, D.T.; Maturational changes in myocardial contractile state of newborn lambs. *Pediatr. Res* 1981;15:349,
- Rigo V, Beauduin P, Rigo J. [Hypotension in the very preterm infant] *Rev Med Liege.* 2007 Feb;62(2):86-93.
- Robel-Tillig E; Knapfer M, Pulzer F: Cardiovascular impact of dobutamine in neonates with myocardial dysfunction *Early Human Development* 2007 83,307-312

- Rowe R. et al. The Neonate with congenital Heart Disease. Tercera Edition 1991.
- Roze JC, Tohier C, Maingureneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. Arch Dis Child 1993; 69: 59–63.
- Rudolph AM. Congenital diseases of the heart: Clinico-physiological considerations. Armonk, NY:Futura; 2001.
- Ruelas-Orozco G, Vargas-Origel A: Assesment of teraphy for arterial hypotensión in critically ill preterm infants. Am. J. Perinatol 2000; 17(2):95-9
- Sachin S, et al. Postnatal lactate as an early predictor of short term outcome after intrapartum asphyxia. Journal of Perinatology 2004; 24:16-20.
- Sadove MS, Schmidt G, Wu H-H, et al. Indirect blood pressure measurement in infants: a comparison of four methods in four limbs. Anesth analg 1973;52:682.
- Sánchez-Zurita H, Flores-Kim SI, Serrano- Valdez X: Uso de milrinona en circulación extracorpórea. Ver Mex Anest 2006; 29(1): 31-35
- Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? J Perinatol. 2007 Jun;27(6):353-8. Epub 2007 Apr 19.
- Sasidharan P, Billman G. Cardiac arrest in an extremely low birth weight infant: complication of percutaneous central venous catheter hyperalimentation. J Perinatal 1996; 16:123-6.
- Schmitz L, Stiller B, Koehne P, Koch H, Lange PE. Doppler echocardiographic investigation of left ventricular diastolic function in preterm infants with and without a patent ductus arteriosus. Klin Padiatr. 2004 Jan-Feb;216(1):36-40.
- Sediame S et al. Accuracy of the i-STAT bedside blood gas analyzer. The European respiratory journal 1999; (14): 214-217.
- Segar JL, Bedell K, Page WV. Effect of cortisol on gene expression of the renin-angiotensin system in fetal sheep. Pediatr Res 1995; 37: 641–646.
- Sehgal A, Cook V, Dunn M. Pericardial effusion associated with an appropriately placed umbilical venous catheter. J Perinatol. 2007; 27: 317-319.
- Sehgal A, Ramsden A. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. J Perinatol. 2008; 28: 167-168.
- Seri I, Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonates during the first postnatal week :Journal of Perinatology 2006, 26, S8- S13
- Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm infant. J Pediatr 1998; 133: 728–734.
- Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. Current Opinion in Pediatrics 2001, 13:116–123
- Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant Semin neonatolol 2001;6 85-95
- Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. Early Hum Dev. 2005; 81: 405-411.
- Seri I, Rudas G, Bors ZS, Kanyicska B, Tulassay T. The effect of dopamine on renal function, cerebral blood flow and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. Pediatr Res 1993; 34: 742–749.
- Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. Pediatrics. 2001 May;107(5):1070-4.
- Seri I, Tan R, Evans J. The effect of hydrocortisone on blood pressure in preterm neonates with vasopressor-resistant hypotension. Pediatrics 2001; 107: 1070–1074.
- Seri I, Tulassay T, Kizsel J, et al. Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. Eur J Pediatr 1984;142(1): 3–9.
- Seri I. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications J Pediatr. 2007 Feb;150(2):e31-3; author reply e33.Comment on: J Pediatr. 2006 Mar;148(3):289-91.
- Seri I. Cardiovascular, renal and endocrine actions of dopamine in neonates and children. J Pediatr 1995; 126: 333–344.
- Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. Semin Neonatol.2001 Feb;6(1):85-95.
- Seri I. Hemodynamics during the first two postnatal days and neurodevelopment in preterm neonates. J Pediatr 2004; 145: 573–575.

- Seri I. Hydrocortisone and vasopressor-resistant shock in preterm neonates. *Pediatrics* 2006;117(2):516-8,
- Seri I. Inotrope, lusitrope, and pressor use in neonates. *J Perinatol.* 2005 May;25 Suppl 2:S28-30.
- Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *Journal of Perinatology.* 2006; 26 Suppl 1:S8-13; discussion S22-3,
- Shahab , Seri Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period *Early Hum Dev* 2005; 81: 399-40
- Shahab Noori,MD Philippe F,MD, Seri I MD, Developmentally Regulated Cardiovascular, Renal and Neuroendocrine Effects of Dopamine. *NeoReviews* 2003 Vol.4 N° 10: 283-287
- Shaw NJ, Wilson N, Dickinson DF: Captopril in heart failure secondary to a left to right shunt. *Arch Dis Child* 63:360.1988
- Shinozaki T, Deane RS, Mazuzan JE. The dynamic responses of liquid-filled catheter systems for direct measurements of blood pressure. *Anesthesiology.* 1980;53:498–504.
- Short BL, Van Meurs K, Evans JR; Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3 Pt 2):S34-9.
- Siwy BK, Sadove AM. Acute management of dopamine infiltration injury with Regitine. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Oct;80(4):610-2.
- Skinner JR, Milligan DWA, Hunter S, Hey EN. Central Venous pressure in the ventilated neonates. *Arch Dis Child* 1992;67:374-77
- Skinner JR, Boys RJ, Hunter S, Hey EN. Pulmonary and systemic arterial pressure in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1992;67:366-73.
- Sluysmans T, Styns-Cailteux M, et al: Intravenous enalaprilat and oral Enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am J Cardiol* 70: 959.1999
- So KW,Fok TF, Ng PC,Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive prterm infants. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 1997;76 (1):F43-F46
- Sola A, Spitzer AR, Morin FC 3rd, Schlueter MA, Phibbs RH. Effects of arterial carbon dioxide tension on the newborn lamb's cardiovascular responses to rapid hemorrhage *Pediatr Res.* 1983 Jan;17(1):70-6.)
- Sola A. Oxygen in neonatal anesthesia: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Jun;21(3):332-9)
- Stern H, Weil J, Genz T, et al: Captopril in children with dilated cardiomyopathy: Acute and long-term effects in a prospective study of hemodynamic and hormonal effects. *Pediatr Cardiol* 11: 22, 1990.
- Stopfkuchen H, Queisser-Luft A, Vogel K. Cardiovascular response to dobutamine determined by systolic time intervals in preterm infants. *Crit Care Med* 1990;18:722–4.
- Subhani M, Sridhar S, DeCristofaro JD. Phentolamine use in a neonate for the prevention of dermal necrosis caused by dopamine: a case report. *J Perinatol.* 2001 Jul-Aug;21(5):324-6.
- Subheddar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2007.* Oxford: Update Software.
- Subheddar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001242.Update of: *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001242.
- Subheddar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 2003;8:413-423.
- Sehgal A, Ramsden A. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol.* 2008 Feb;28(2):167; author reply 168.
- Suguihara C, Bancalari E, Goldberg RN, Barrios P, Hehre D. Hemodynamic and ventilatory effects of high frequency jet and conventional ventilation in piglets with lung lavage.. *Biol Neonate.* 1987; 51(5): 241-8.
- Surgenor SD et al, for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. The Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusions and Decreased Long-Term Survival After Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2009; 108:1741-1746.

- Teitel, D., Sidi, D., Developmental changes in myocardial contractile reserve in the lamb. *Ped Res* 1985;119:948-55
- Testing in the Intensive Care Units of a University Children's Hospital. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32:231-243.
- Thigpen JL. Peripheral intravenous extravasation: nursing procedure for initial treatment. *Neonatal Netw.* 2007 Nov-Dec;26(6):379-84.
- Tibby SM; Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child* 2003;88:46-52.
- Todros T. Prenatal Diagnosis and management of fetal cardiovascular malformation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:105-109.
- Tortoriello TA, Stayer SA, Mott AR, y cols.: "A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients". *Paediatr Anaesth* 2005; 15:495-503
- Tourneux P, Rakza T, Bouissou A et al. Pulmonary Circulatory Effects of Norepinephrine in Newborn Infants with Persistent Pulmonary Hypertension *J Pediatr* 2008;153:345-9
- Tourneux et al. Noradrenalina for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:177-80
- Trevor Inglis GD, Dunster KR, Davies MW. Establishing normal values of central venous pressure in very low birth weight infants *Physiol. Meas* 2007;28:1283-1291ç
- Trindade O, Goldberg RN, Bancalari E, Dickstein P, Ellison J, Gerhardt T Conventional vs high frequency jet ventilation in a piglet model of meconium aspiration: comparison of pulmonary and hemodynamic effects.. *J Pediatr.* 1985 Jul;107(1):115-20.
- Tsuji M, Saul PJ, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000; 106: 625-632.
- Tyszczyk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 1998; 102: 337-341.
- Uhari M.. Changes in blood pressure during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 613-617
- Upton J, Mulliken JB, Murray JE. Major intravenous extravasation injuries. *Am J Surg.* 1979 Apr;137(4):497-506.
- Valdés-Dapena M, Gilbert-Barness E. Cardiovascular causes for sudden infant death. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002; 21: 195-211.
- Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):e1213-22.
- Van Boxtel Ch, Santoso B, Edwards J. *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology.* John Wiley & Sons, Ltd. Chichester UK. 2001; 195-209.
- Van Os S, Klaessens J, Hopman J, Liem D, Van De Bor M. Cerebral oxygen supply during hypotension in near-term lambs: a near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2006 Mar;28(2):115-21. Epub 2005 Dec 20. *J Perinatol.* 2008 Jun;28(6):412-9.
- Veldman A, Rupp S, Schranz D. New inotropic pharmacologic strategies targeting the failing myocardium in the newborn and infant. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry,* 2006; 6: 785-792.
- Versmold HT, Kitterman J, Phibbs R et al.. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4220 grams. *Pediatrics* 1981; 67: 607-613
- Vignati G, Annoni G. Characterization of supraventricular tachycardia in infants: clinical and instrumental diagnosis. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 729-735.
- Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport- the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1990-1996.
- Volpe JJ. Neurologic outcome of prematurity. *Arch Neurol* 1998; 55: 297-300.
- Walker AM. Developmental aspects of cardiac physiology and morphology. In: Lipshitz J, Maloney J, Nimrod C, Nimrold G, Editors. *Perinatal development of the heart and lung.* Perinatology Press;1987. p. 73-82.
- Ward R, Lugo R: Cardiovascular drugs for the newborn. *Clinics in Perinatology* 2005 (32) 979-997

- Ward R: Drugs. In Gleason CA: Appendices. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA: Avery's Diseases of the Newborn. US, Elsevier Saunders, 2005. p. 1560
- Wardle SP, KelsallAWR, Yoxall CW, et al. Percutaneous femoral arterial and venous catheterization during neonatal intensive care. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;85(2): F119-22.
- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral hemorrhage and ischemia in very low birth weight infants. Early Hum Dev 1989; 19: 103-110.
- Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics 2004; 114: 1649-1657.
- Watterberg KL. Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. Pediatr Res 2002; 51: 422-424.
- Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. Annu Rev Physiol 1997; 59: 365-393
- Weindling A, Subhedar N- 2007. NeoReviews Vol 8(1) January 2007. The Definition of Hypotension in Very Low-birthweight Infants During the Immediate Neonatal Period.
- Weindling AM. Blood pressure monitoring in the newborn. Arch Dis Child 1989;64:444.
- Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, Nordström L. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1995 Nov;173(5):1416-22
- Wilkens CE, Emmerson AJ. Extravasation injuries on regional neonatal units. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2004; 89(3):F274-275
- Williams K et al. The Correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. Obstet Gynecol 2002;100:557-60.
- Wong AF, McCulloch LM, Sola A. Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. J Pediatr. 1992 Dec;121(6):980-3.
- Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, Towbin R, Bowen AD, Roberts JM et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. Pediatr Res 2002; 51: 310-316.
- Young TE, Mangum B(2007) Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. Acorn Publishing Inc Raleigh NC27619
- Zaritsky A, Lotze A, Stull R, Goldstein DS. Steady-state dopamine clearance in critically ill infants and children. Crit Care Med 1988;16:217-220.
- Zhang J y cols.: "Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:F99-F104.
- Zubrow AB, Hulman S, Kushner H et al . Determinants of blood pressure in infants admitted to a neonatal intensive care unit Philadelphia J Perinatol 1995; 15; 470-479. Neonatal Blood Pressure Study Group : a prospective multicenter study
- Zuppa AF, Nicolson SC, Adamson PC, Wernovsky G, Mondick JT, Burnham N, Hoffman TM, Gaynor JW, Davis LA, Greeley WJ, Spray TL, Barrett JS. Population pharmacokinetics of milrinone in neonates with hypoplastic left heart syndrome undergoing stage I reconstruction. Anesthesia & Analgesia. 102(4):1062-9, 2006 Apr.

NOTA: NO se puede utilizar este material, total o parcialmente, sin el debido reconocimiento y crédito a los participantes del Consenso Clínico de SIBEN. Si se planea utilizarlo para alguna publicación o capítulo de un libro, debe hacerse también con previa autorización de los tres directores del Consenso.