

# INOTRÓPICOS Y VASOPRESORES LOS NUEVOS Y LOS CLÁSICOS

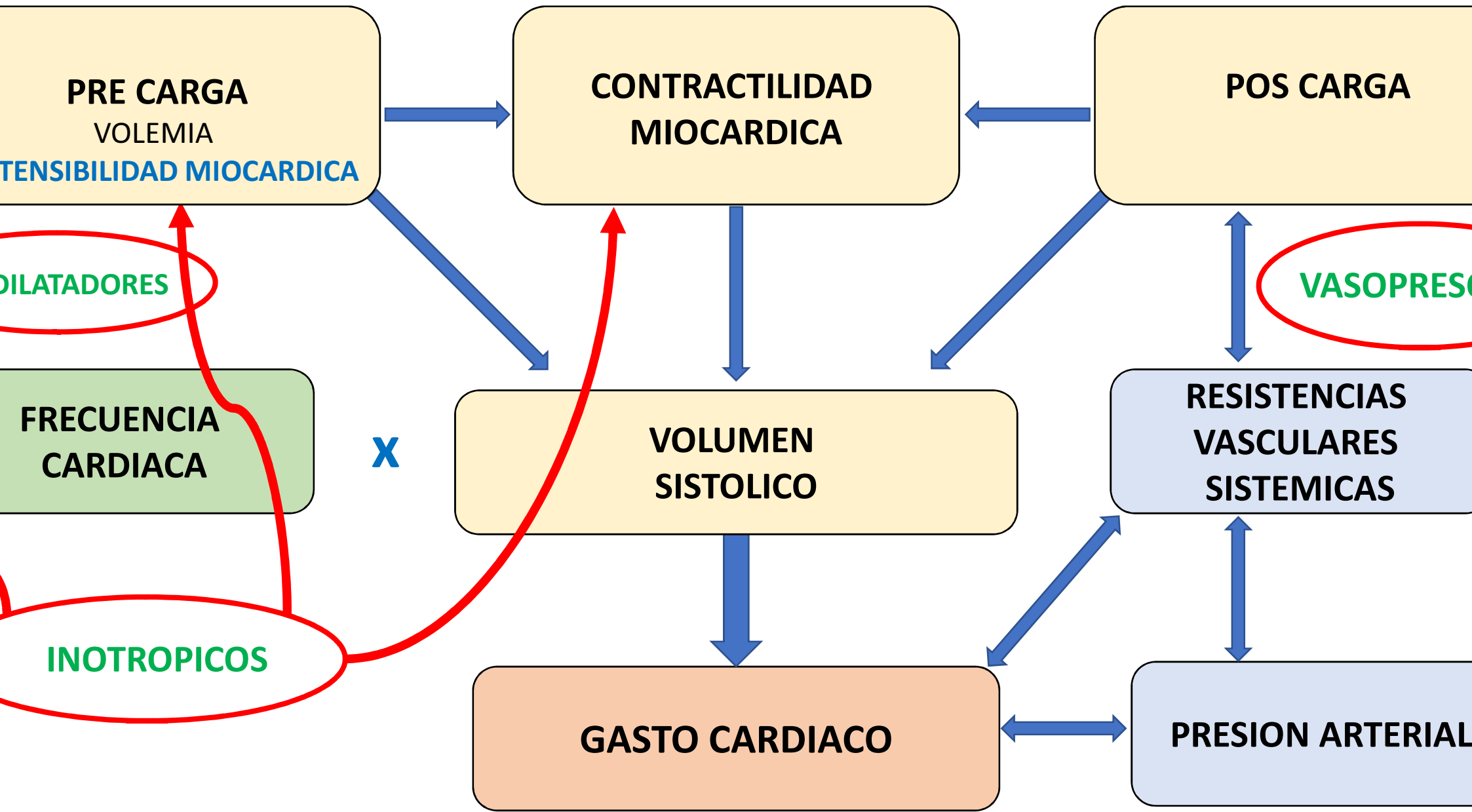
Guillermo E. Moreno

Unidad de Cuidados Intensivos Cardiacos

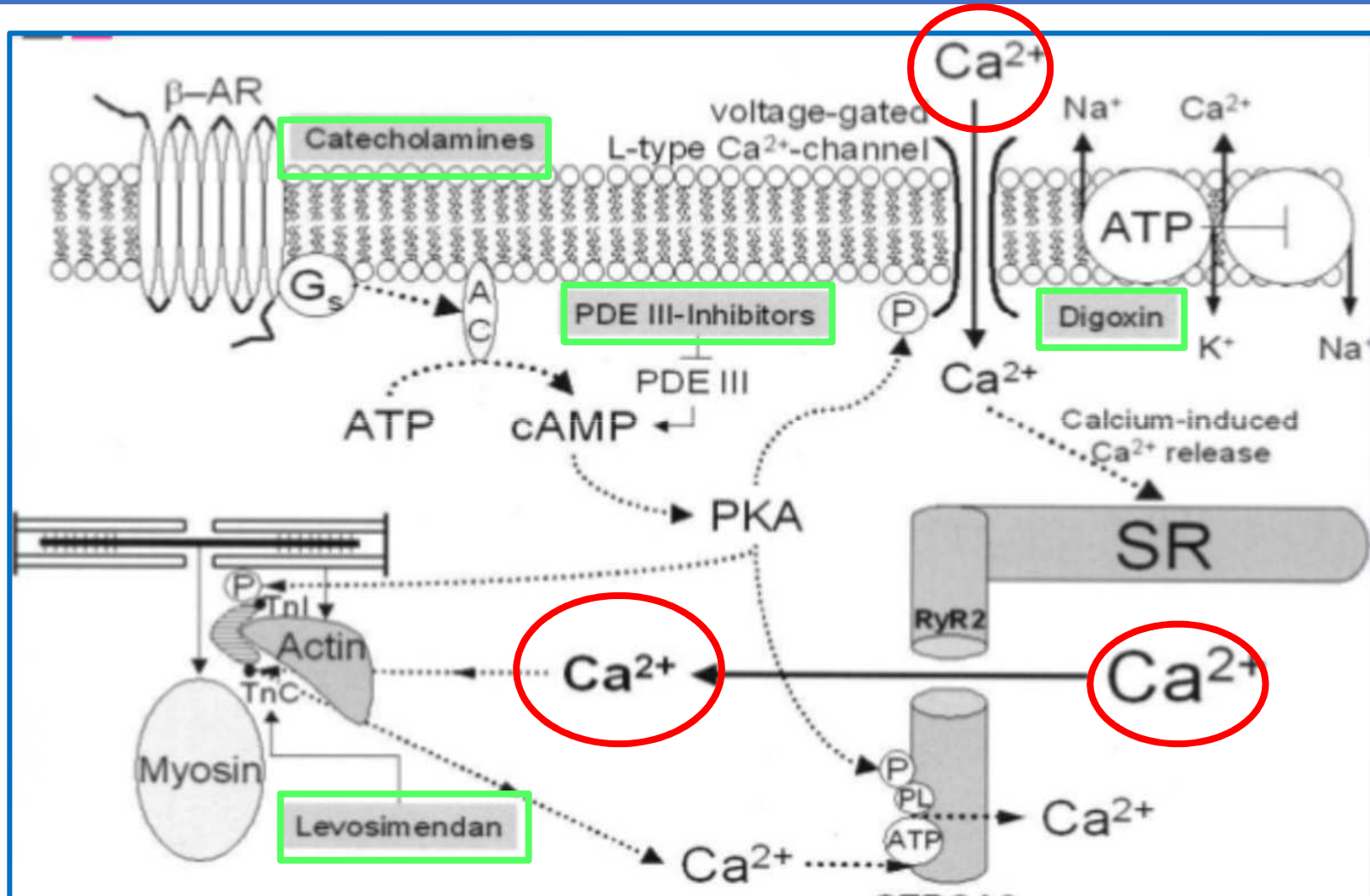
Hospital de Pediatría “Dr. Juan P. Garrahan”



Hospital de Pediatría  
*Garrahan*



# INOTRÓPICOS



# INOTRÓPICOS

Aumentan el gasto cardiaco

Mejoran la contractilidad

Incrementan la FC

Disminuir la presión de fin de diástole

Algunos reducen la pos carga

Los pacientes se sienten mejor

- Adrenalina ( $\leq 0.05$  mcg/kg/min)
- Dopamina
- Dobutamina
- Isoproterenol
- Levosimendan

# VASOPRESORES

↑ RVS

↑ RVP

Incrementan de la TAM

Aumento del tono venoso sistémico

Mejoran el gasto cardiaco por ↑ de  
perfusión coronaria en diástole

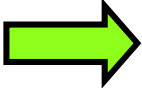

(taponamiento, RCP, hipertrofia vent, etc)

- Adrenalina (>0.05 mcg/kg/min)
- Noradrenalina
- Dopamina
- Vasopresina

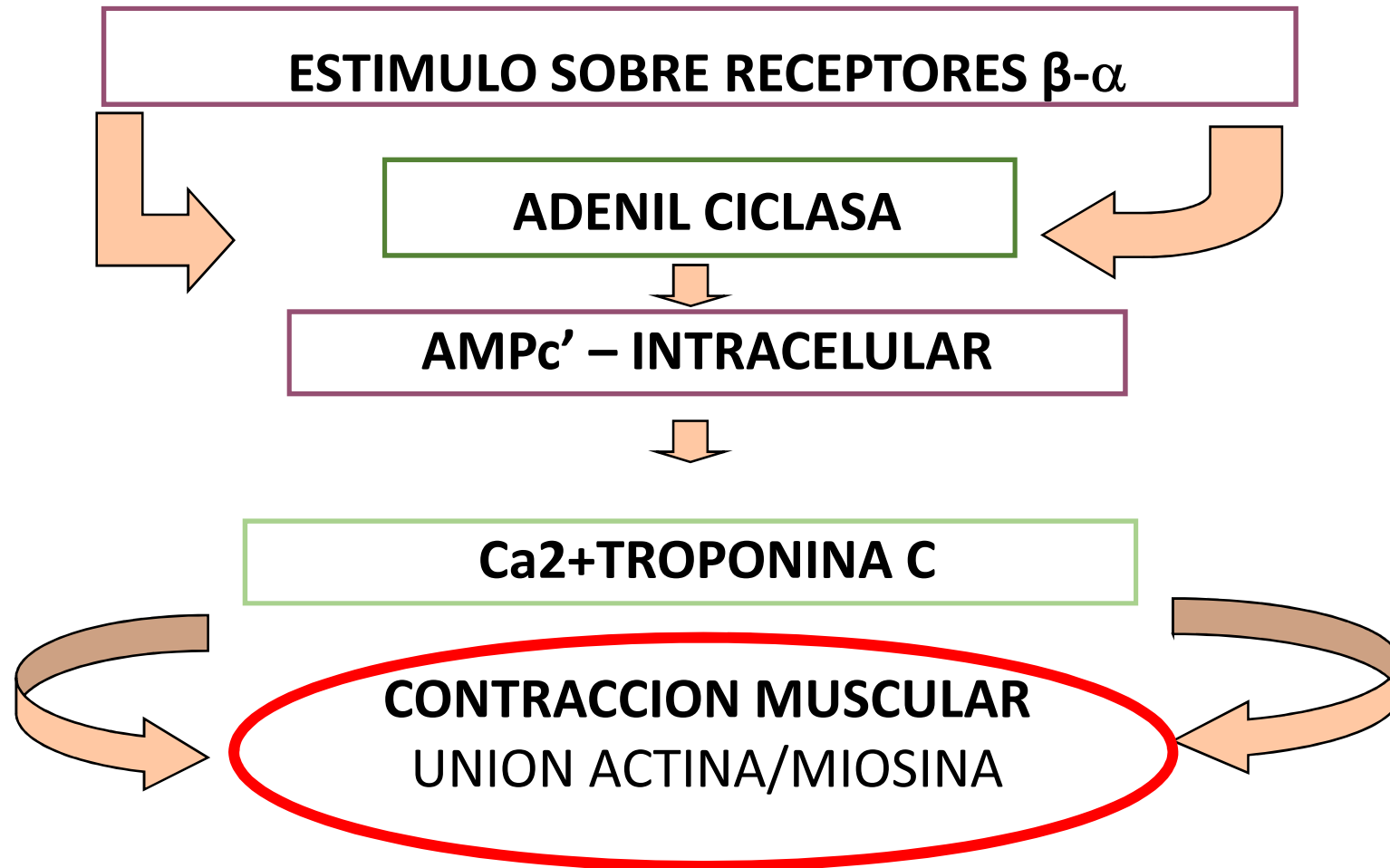
# ADRENALINA

- Catecolamina endógena alfa y beta no selectiva
- Sintetizado por suprarrenales
- Actúa miocardio-vasculatura periférica-metabolismo
- Vida media <3 minutos

## → LACTANTES Y NIÑOS

- 0.01 – 0.2 mcg/ Kg/ min  *BETA*
- > 0.2 mcg/ Kg/ min  *ALFA*

# ADRENALINA – MECANISMO DE ACCIÓN



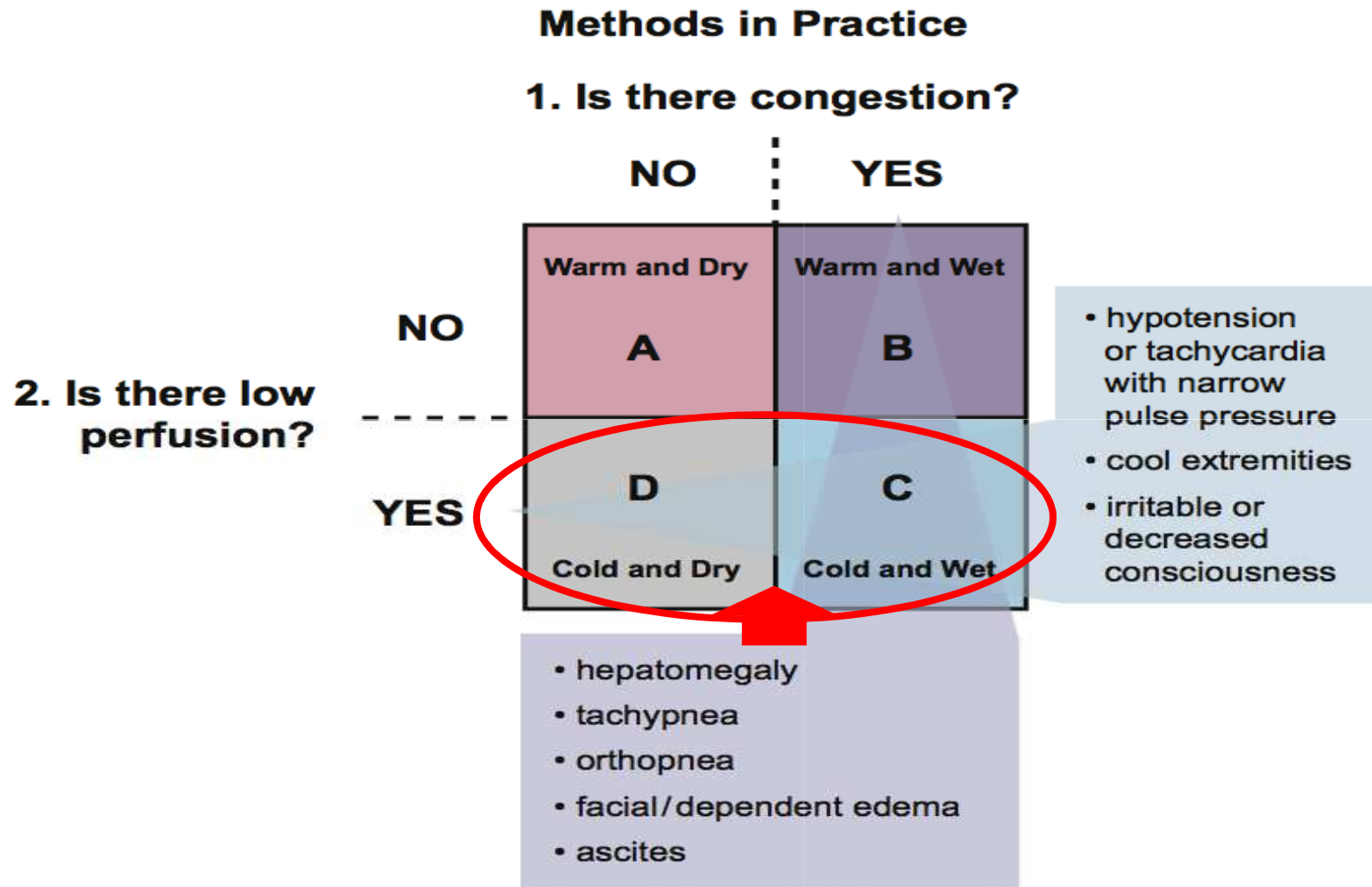
# ADRENALINA & POS OP CCV

---

- Bajo Gasto Cardíaco con tendencia a la hipotensión arterial
- Evitar altas dosis en forma prolongada en neonatos después de CEC, se asocia con necrosis miocárdica y disfunción diastólica marcada
- Altas dosis sólo corto tiempo, si fuera necesario elevar la TAM sistémicas como  
Ej: Anastomosis Sistémico Pulmonar hipofuncionante con baja saturación O<sub>2</sub>



# SHOCK CARDIOGENICO



# ADRENALINA & SHOCK CARDIOGENICO

---

**Indice cardiaco bajo, TAM Baja y RVS ↓** (Nivel Evidencia II):

Iniciar con **Adrenalina o Noradrenalina**. Luego considerar Milrinona

Evaluación de urgencia para Soporte circulatorio mecánico

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2009; 37(2): 666–688

**Epinefrina** en caso de hipotensión refractaria y pobre perfusión de órganos

Nivel Evidencia 2a, C

Kirk R, et al. ISHLT Guidelines. J Heart Lung Transplant. 2014 Sep;33(9):888-909

---

# ADRENALINA & SHOCK SEPTICO

**SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (SSC).** Sepsis con hipotensión arterial

- Combinada con norepinefrina cuando ésta no alcanza los objetivos hemodinámicos. En la práctica se usa de inicio
- Dosis de 0,01 a 0,20 mcg/ kg / min.
- Dosis bajas hasta 0.1 mcg/ kg / min, predomina efecto beta y en este rango tiene poderoso efecto sobre contractilidad cardíaca y frecuencia cardíaca en este rango
- En dosis más altas predominan efectos vasoconstrictores  $\alpha$ -1, y sus propiedades se asemeja aproximarse a norepinefrina combinada y la dobutamina

nodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.

Critical Care Medicine 2017; 45 (3): 486-552. Intensive Care Medicine 2017; 43 (3): 304-377

nnane D, Vignon P, Renault A, et al, CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet 2007;370:676–84.

# DOPAMINA – DOBUTAMINA & POS OP CCV

---

## BAJO GASTO CARDIACO POS OPERATORIO DE CCV

### DOPAMINA

- Dosis de 5-10 mcg/ kg /min, soporte del Bajo Gasto Cardíaco post CEC
- Dosis altas >15 mcg/ kg /min, es demasiado vasoconstrictor y cronotrópico (riesgo de arritmias)

### DOBUTAMINA

- No tienes ventajas sobre la dopa. Podría tener usarse para reducir la pos carga
- Administración por vía periférica con bajo riesgo de lesión cutánea por extravasación

# DOPAMINA – DOBUTAMINA & SHOCK SEPTICO

---

## SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (SSC)

### DOPAMINA

- Alternativa a la norepinefrina solo en pacientes muy seleccionados: bajo riesgo de taquiarritmias y absoluta o relativa bradicardia. Débil recomendación, baja calidad de evidencia
- Bajas dosis para protección renal. Fuerte recomendación, alta calidad de evidencia

### DOBUTAMINA

- En caso de evidente hipoperfusión aún con adecuada carga de fluidos y vasopresores. Débil recomendación, baja calidad de evidencia
-

# CATECOLAMINAS - EFECTOS ADVERSOS

---

- Taquicardia
- Arritmias: inducir las o exacerbarlas
- ↑ consumo de O<sub>2</sub>
- ↑ Poscarga
- ↑ Aumento de la presión de fin de diástole extrema con altas dosis de dopamina (menor compliance del miocardio neonatal)
- Necrosis miocárdica

J et al: Effects of high plasma epinephrine and Ca<sup>2+</sup> concentrations on neonatal myocardial function after ischemia. *Arch Cardiovasc Surg* 1993; 105:59–67

J, et al: Age-related response to epinephrine-induced myocardial stress: A functional and ultra-structural study. *Circulation* 1991; 84(Suppl III):III-394 –III-399

---

# CATECOLAMINAS – LIMITACIONES EN SU EFECTIVIDAD

---

Son efectivos en mejorar el Bajo Gasto Cardíaco/ Insuficiencia cardíaca pero en ciertas ocasiones suelen empeorar reducir su efectividad

- “Down regulation”: desensibilización con desacople de receptores adrenergicos a las proteina G (↓ afinidad de estos receptores a las catecolaminas circulantes)
  - El miocardio del RN es menos complaciente, con precarga limitada. La función es máxima por que la demanda es muy alta, con lo cual las catecolaminas endógenas están ↑
-

# MILRINONA

---

Es un **inhibidor de PDE** con efecto sobre corazón y vasculatura pulmonar y sistémica

La PDE es una enzima que degrada el AMPc permitiendo acumulación intracelular de Calcio, independiente de receptores beta

↑ AMPc intracelular:

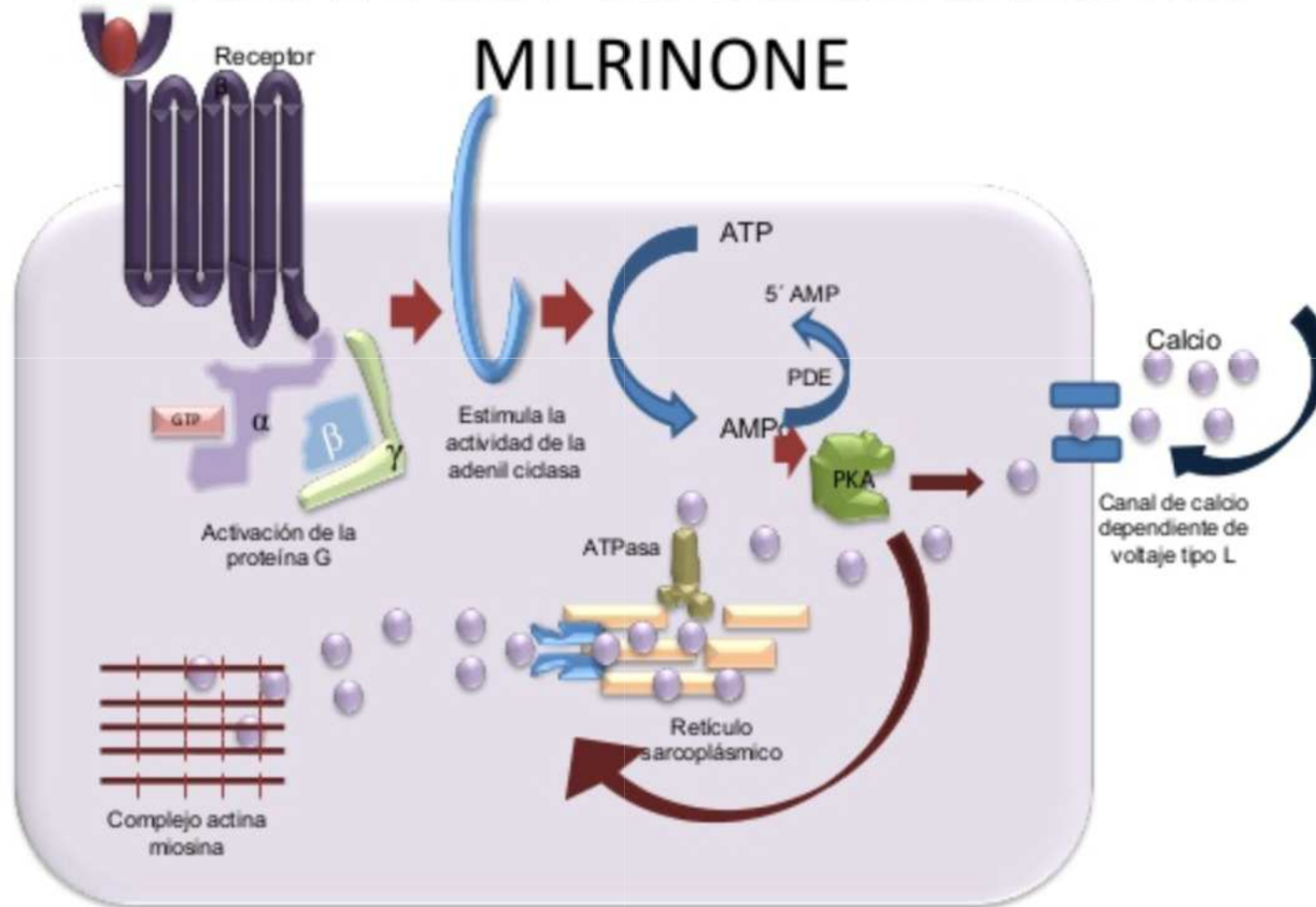
- favorece transporte de Ca en la célula → ↑ **contractilidad del miocito**
  - La recaptura de Ca es un proceso dependiente de cAMP → **potencian la relajación diastólica** del miocardio aumentando la tasa de reabsorción de Ca después de la sístole (**lusitropía**)
-



# MILRINONA

## INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA III:

## MILRINONE



# MILRINONA – ASPECTOS PRÁCTICOS

---

- Inotrópico positivo (sin  $\uparrow$  del consumo de O<sub>2</sub>)
- Vasodilatación pulmonar y sistémica
- Relajación diastólica (lusitrópica)

Eficaz y segura en cirugía univentricular y biventricular

Su uso es muy frecuente en lesiones cardiacas complejas

Vida Media con función cardiaca y renal normal

- Niños  $\rightarrow$  50 minutos
  - Lactantes  $\rightarrow$  90 minutos
  - Neonatos  $\rightarrow$  3,5 horas
-

# MILRINONA – ASPECTOS PRÁCTICOS

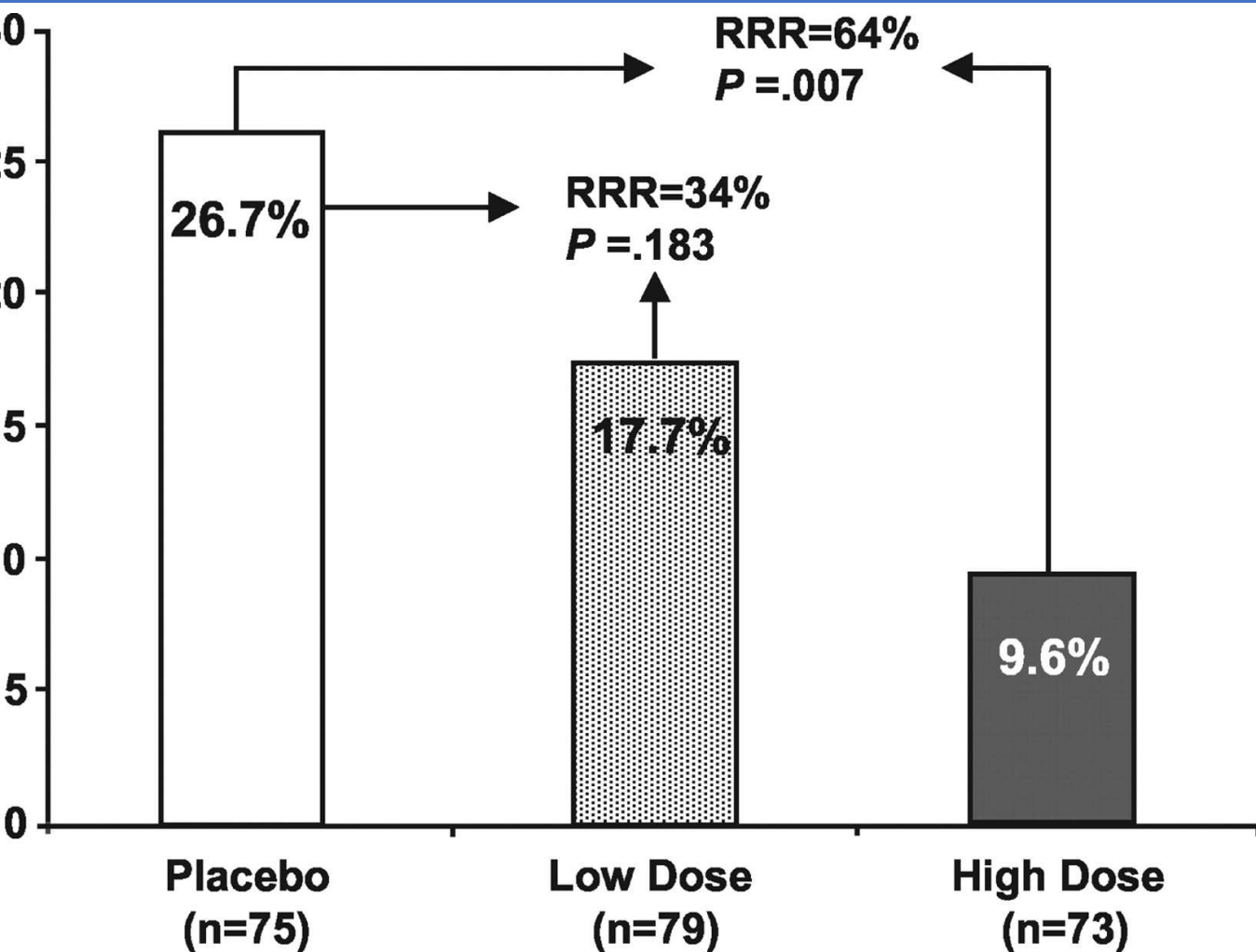
---

- Dosis de Carga 50 a 70 mcg/kg
  - Con dosis de ataque → efecto inmediato
  - Sin dosis de ataque → efecto luego de varias horas
- Dosis Mantenimiento variable 0,25-1 mcg/ kg/min
  - Con dosis de 0,5 mcg/ kg/ min puede producir niveles altos luego de varios días en recién nacidos

**Se puede combinar o asociar con otros vasodilatadores e inotrópicos!!**

---

# MILRINONA – PRIMACORP – PREVENCIÓN BGC



Multicentrico- Doble ciego-  
Randomizado - controlado

- Placebo control 3 grupos
- Bajas y altas dosis de milrinona
- RRR: 64 %

Primary end point: development of  
LCOS/death in the first 36 hours (per  
protocol population, n=227).

Man T, 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)

# LEVOSIMENDAN

---

Efectos inotrópicos y vasodilatador

**Efecto inotrópico** → facilitar la unión complejo **Ca-troponina C**, sin ↑ la concentración de  $\text{Ca}^{+}$  intracelular en el miocito.

- Se relacionaron niveles ↑ de  $\text{Ca}^{+}$  con apoptosis y necrosis celular -

Mejora la contractilidad miocárdica sin ↑ el consumo de  $\text{O}_2$  ni alterar la función diastólica

**Efecto vasodilatador** → músculo liso vascular es mediado por apertura de canales de K

ATP-dependientes

---

# LEVOSIMENDAN

---

- Vida Media corta (1 hr)
- Efectos prolongado (80h) por metabolito activo (OR-1896) responsable de ↑ de la sensibilidad del la troponina C al  $Ca^{+}$
- Dosis de carga: 6 a 12 mcg/kg en 10 minutos
- Dosis de Mantenimiento 0,1 a 0,2 mcg/ kg/ minuto en 24 h

## Previo

- Optimizar la precarga
  - Normalizar electrolitos y hto.
  - Tratamiento de las arritmias
-

# LEVOSIMENDAN – EXPERIENCIA EN ADULTOS

---

- RUSLAN Trial. LEVO en IAM con insuficiencia del VI  
504 pacientes - Doble ciego-Placebo control  
Bajas dosis ↓ riesgo de isquemia e hipotensión y de IC  
Moiseyev V et al. Eur Heart J 2002;23:1422-32
  
  - Estudio LIDO: Levo vs Dobutamina  
103 pacientes con BGC  
En 180 días fallecieron el 26% c/LEVO vs 38 % c/ Dobutamina  
Follah F et al. Lancet 2002;360:196-202
-

# LEVOSIMENDAN –EXPERIENCIA PEDIÁTRICA

---

- Cohorte retrospectiva. Sin grupo control
- Edad: 7 días a 18 años. Media 38 meses
- BG severo catecolamina dependiente y IC aguda
- Evaluación con FC , Ecocardiograma y Clínica,
- Dosis de ataque y de mantenimiento, sin efectos adversos
- Permitted ↓ inotrópicos ( $p<.01$ ) y mejor la Fracción de eyección en el 63 %



# LEVOSIMENDAN –EXPERIENCIA PEDIÁTRICA

---

Egan J, et col.(JICM 2006;21(3):183-187) Sydney- A

19 pac/Retrospectivo/sin grupo control

2 grupos: Uso pre CEC y otro SBC refractario al trat. convencional

Se uso dosis de ataque y de mantenimiento, sin efectos adversos

Se valoro: clinica, ↓ DI, AL, Tiempo Salida CEC,

Les permitió ↓ AL ( $p<.02$ ) en los pacientes con SBG y ( $p<.04$ ) en los que se uso pre CEC, y  $\square$  ↓ DI en ambos grupos ( $p<.07$ )

---

# LEVOSIMENDAN –EXPERIENCIA PEDIÁTRICA

- Prospectivo cuasi experimental (antes-después). El paciente es su propio control
- 14 pacientes con 18 intervenciones
- BG post quirúrgico, severo, persistente, refractario
- Evaluación de BG clínica, eco, SVM, DA-VO<sub>2</sub>, ácido láctico
- Les permitió ↓ FC ( $p < 0.04$ ) y mejoría SVM ( $p < 0.03$ ) y de la DA-VO<sub>2</sub> ( $p < 0.029$ ).
- Sin efectos adversos. Sin mortalidad relacionada con la administración.
- Grupo pequeño, no randomizado y el diagnóstico de BG fue combinado clínico, lab y no por termodilución

# CALCIO & POS OP CCV

---

Ca<sup>+</sup>: la contracción y relajación cardíaca dependen de las fluctuaciones cíclicas del Ca<sup>+</sup> citoplasmático

- En el RN la contracción miocárdica depende del Ca<sup>+</sup> extra celular
- Mantener un adecuado Ca<sup>+</sup> extracelular es esencial para la función contráctil miocárdica normal
  - Hipocalcemia (delección 22q11,
  - Transfusión con sangre citratada, uso excesivo diuréticos de asa)

Dosis: EV continua de ClCa<sup>+</sup> 10 mg/kg /hr en < 3 meses

---

# INOTRÓPICOS EV & ICC

Uso temporal en IC aguda con hipotensión, BGC y compromiso de perfusión en órganos distales. Nivel de Evidencia 2a, C

**Milrinona y/o dobutamina** pueden ser utilizados como primera línea de rescate

**Levosimendán** en caso de falta de respuesta a tratamiento convencional. NE 2b, C.

Stark R, et al. ISHLT Guidelines. J Heart Lung Transplant. 2014 Sep;33(9):888-909

**Índice cardíaco bajo, TAM Normal y RVS ↑ (NE II):**

*La reducción de la poscarga aumenta el vaciado ventricular con:*

**Milrinona o Levosimendán.**

Si la función hepática o renal es anormal, la eliminación lenta puede provocar hipotensión!!. Se pueden revertir, con noradrenalina o vasopresina o volumen

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2009; 37(2): 666–688

# NORADRENALINA & SHOCK CARDIOGENICO

---

## SHOCK CARDIOGENICO CON VASODILATACION

Causa: vasoplegía luego de la cirugía cardiaca con CEC, sepsis asociada

Dosis 0.1–0.5 mcg /kg/min

- ↑ RVS
- Inotrópico moderado
- Vasoconstricción de la capacitancia venosa
- Puede causar isquemia renal

# NORADRENALINA & SHOCK SEPTICO

---

## SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (SSC)

- **Es de primera elección. Fuerte recomendación.** Moderada calidad de evidencia.
- Titular dosis hasta TAM 65
- Bajo riesgo de fibrilación auricular
- Menos efectos adversos que la dopamina con Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) mortalidad del 11%
- **Si la hipotensión arterial persiste luego de razonable administración de fluidos, iniciar de inmediato**

nodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016  
Critical Care Medicine 2017; 45 (3): 486-552  
Intensive Care Medicine 2017; 43 (3): 304-377

---

# VASOPRESINA

---

Vasopresina: Es una hormona con potente acción vasoconstrictora

Actúa a través de

- Receptores V1: ↑ fosfolipasa C ↑ Ca<sup>+</sup> del músculo liso y cardiaco
- Receptores V2 : ↑ AMPc ↑ Reabsorción de agua (riñón)
- Receptores V3 : ↑ ACTH (hipófisis)

La vasopresina proporciona una constricción modesta de la resistencia arterial sistémica y vasos de capacitancia venosa de una manera dependiente de la dosis.

Argenziano M, et col, Circulation 1997;96:II-286-II-290;  
Morales D, ATS 2000; 69:102-106)

---

# VASOPRESINA & SHOCK CARIOGENICO

---

Bajas dosis ( $\leq 0.04$  U /kg/min) tiene beneficio en el shock con vasodilatación

No está recomendada para el Shock cardiogénico y solo debería usarse con monitoreo de SvcO<sub>2</sub> o Gasto Cardíaco

Kirk R, et al. ISHLT Guidelines. J Heart Lung Transplant. 2014;33(9):888-909

- Con ↓ RVS con hipotensión resistente a las catecolaminas
- En ptes pediátricos y adultos pos op CCV permitió destetar catecolaminas
- Dosis: 0,0003– 0,002 U/kg/ min

senzweig EB, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. Circulation 1999; 100(Suppl 19):II182–II186

essel D. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. Pediatr Crit Care Med. 2001; 29: S220-30

onicki RA, et al. Critical Heart Failure and Shock. Pediatr Crit Care Med 2016; 17:S124–S130)

---



# VASOPRESINA & SHOCK SEPTICO

---

## SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (SSC)

- Administrar vasopresina hasta 0.03 U/min (débil recomendación, moderada calidad de evidencia) o epinefrina (débil recomendación, baja calidad de evidencia) **en vez norepinefrina para alcanzar TAM 65**
- Administrar vasopresina hasta 0.03 U/min (débil recomendación, moderada calidad de evidencia) **para disminuir la dosis de norepinefrina**
- **El uso habitual es asociado con Norepinefrina**

Archieves A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.

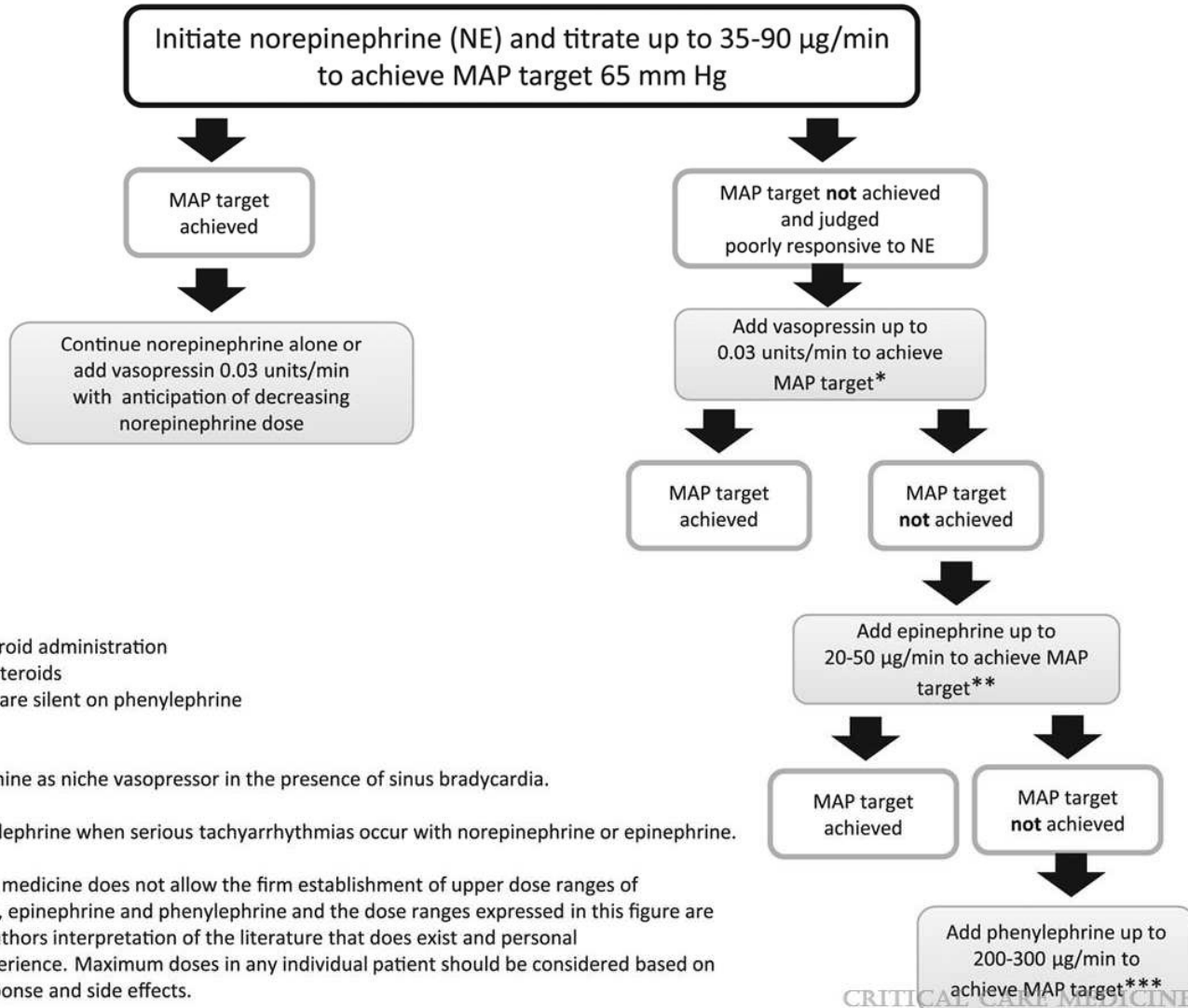
Critical Care Medicine 2017; 45 (3): 486-552

Critical Care Medicine 2017; 43 (3): 304-377

---

# VASOPRESORES – SHOCK SEPTICO

## Vasopressor Use for Adult Septic Shock (with guidance for steroid administration)



## A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines

Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM.

Critical Care Medicine 45(3):381-385, March 2016

Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):299-303.

Consider IV steroid administration  
Administer IV steroids  
SC guidelines are silent on phenylephrine

Consider dopamine as niche vasopressor in the presence of sinus bradycardia.

Consider phenylephrine when serious tachyarrhythmias occur with norepinephrine or epinephrine.

Evidence based medicine does not allow the firm establishment of upper dose ranges of norepinephrine, epinephrine and phenylephrine and the dose ranges expressed in this figure are based on the authors interpretation of the literature that does exist and personal preference/experience. Maximum doses in any individual patient should be considered based on physiologic response and side effects.

# MUCHAS GRACIAS

