

Hipotensión y soporte cardiovascular en el recién nacido de bajo peso

ADELINA PELLICER

Departamento de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
apellicer.hulp@salud.madrid.org

El recién nacido de bajo peso (RNBP), tras su nacimiento, tiene que hacer frente a una serie de problemas adaptativos de la circulación transicional que incluyen el incremento de la resistencia vascular sistémica, los cortocircuitos intra y extracardiacos y la presencia de un miocardio inmaduro. Este estrés inmediato posnatal puede verse incrementado en caso de asfixia, sepsis, insuficiencia respiratoria grave o hipovolemia, entre otros.

Aunque en las unidades de cuidados intensivos neonatales está muy extendida la práctica de proporcionar soporte cardiovascular (SCV) y, muy particularmente, al RNBP en la etapa adaptativa inicial, lo cierto es que el estado actual del conocimiento no permite alcanzar un consenso acerca de cómo identificar si un determinado estado hemodinámico es o no patológico, definir qué pacientes se beneficiarían del SCV o cuál sería la estrategia terapéutica óptima.

El sistema cardiovascular neonatal tiene una serie de peculiaridades que hacen que la extrapolación de datos del adulto o de niños mayores sea inadecuada. El miocardio del RNBP carece

de retículo sarcoplásmico y el sistema de túbulos-t es inexistente o muy pobre; las miofibrillas son más cortas y redondas y están mal organizadas; la proporción de tejido fibroso no contráctil es elevada. Además, el sistema de adrenoceptores no presenta un desarrollo completo hasta finales del tercer trimestre. Precisamente son éstos los principales determinantes del fracaso en la adaptación hemodinámica precoz, y de ahí el uso tan difundido de los vasopresores/inotropos, en concreto las catecolaminas, para su tratamiento. Diferentes líneas de investigación apuntan a que la hipovolemia es una causa primaria rara de inestabilidad hemodinámica, salvo que existan antecedentes obstétricos claros, particularmente en el RNBP.

Las diferentes catecolaminas ejercen su acción mediante el acoplamiento y la estimulación de los diferentes receptores adrenérgicos, ubicuos en el ser humano, presentes no sólo en el sistema cardiovascular (vasos y corazón), sino también en la nefrona o el sistema nervioso central (SNC) y endocrino, entre otros. La estimulación de cada tipo de receptor provoca una res-

Puntos clave

 A pesar del uso difundido del soporte cardiovascular (SCV) en el recién nacido de bajo peso (RNBP) el estado actual del conocimiento no permite alcanzar un consenso acerca de cómo calificar un determinado estado hemodinámico como "patológico", definir qué pacientes se podrían beneficiar de tratamiento o seleccionar la estrategia terapéutica óptima.

 En el RNBP hay muchos condicionantes a la respuesta a los vasopresores-inotropos. La dosis y rango terapéutico recomendado, basados en datos farmacodinámicos obtenidos en adultos sanos, no los adecuados. En el RNBP el SCV debería dosificarse de forma individualizada, según la respuesta en cada paciente.

 De los 5 ensayos clínicos publicados en los que se compara la dopamina (DP) frente a la dobutamina (DB) para el SCV en RNBP se concluye: a) la DP es superior a la DB para elevar la presión arterial media (PAM); b) dosis moderadas de DP ($\leq 10 \mu\text{g/kg/min}$) son suficientes para aumentar la PAM, y c) dosis elevadas

de DB ($20 \mu\text{g/kg/min}$) mejoran significativamente, respecto a la DP, los índices ecocardiográficos de flujo sistémico.

 El único estudio publicado que ha evaluado la eficacia de la DP frente a la adrenalina para el SCV en RNBP no observó una superioridad de una sobre la otra para elevar la PAM, y se observó con ambas un incremento comparable del flujo y del volumen sanguíneo cerebral en relación con el incremento de la PAM. La epinefrina (EP) mostró más efectos colaterales transitorios.

 La elección del tratamiento está dirigida a la identificación del factor etiológico principal. En caso de hipovolemia, su tratamiento será la reposición del fluido perdido. En caso de disfunción miocárdica predominante, los inotrópicos (DB) serán la elección, evitando la sobrecarga de volumen. Por último, en caso de predominar la alteración en la vasoregulación periférica, se recomendará el uso de vasopresores (DP o EP). En estos casos hay que asegurarse de que el volumen de eyección se mantiene, a pesar del aumento de la resistencia vascular sistémica.

puesta determinada. Si bien las dosis y los rangos terapéuticos recomendados se basan en datos farmacodinámicos obtenidos en adultos sanos, en el neonato, y más en el prematuro, hay muchos condicionantes a la respuesta atribuibles a la inmadurez y la variabilidad en la expresión del receptor o metabolismo de las catecolaminas o al grado de enfermedad que condiciona la internalización de los receptores o la producción local de sustancias vasodilatadoras. Por tanto, la extrapolación de la experiencia obtenida en otros grupos etarios a la etapa neonatal, y más al RNBP, no es adecuada.

A pesar del amplio uso de las catecolaminas, la investigación empírica acerca de los efectos que el SCV ejerce en el estado hemodinámico o diferentes variables de evolución clínica importantes en el RNBP enfermo es escasa.

Ensayos clínicos sobre el SCV con inotropos-vasopresores en RNBP

Existen sólo 6 ensayos clínicos publicados, en los que se comparan, en la etapa neonatal, la eficacia de la dopamina (DP) frente a la dobutamina (DB)¹⁻⁵ o la DP frente a la adrenalina (AD)⁶ para el SCV. Todos ellos se han realizado en RNBP y se resumen a continuación (tabla 1).

Rozé JC, Tobier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. Arch Dis Child. 1993;69:59-63.

En este estudio se incluyó a 20 prematuros de < 32 semanas de edad gestacional. No se especifica la edad postnatal. Se definió la hipotensión arterial como una presión arterial media (PAM) < 30 mmHg durante 1 h después de haber recibido un bolo de albúmina; se consideró éxito terapéutico un incremento de la PAM por encima de dicho umbral. Sin embargo, el momento de esta evaluación no queda definida. Los pacientes se adscribieron a uno u otro grupo, aleatoriamente, si bien no se especifica el método. La intervención es enmascarada para los médicos y consistió en la administración de DP o DB, a dosis inicial de 5 µg/kg/min, con incrementos de 5 µg hasta una dosis máxima de 20. En caso de fracaso, se cambió al otro fármaco a la dosis máxima. En este estudio se incluye como criterio de inclusión la posibilidad de realizar estudio ecocardiográfico antes y durante el tratamiento (dosis máxima individual). Las variables principales de evaluación fueron la PAM y el gasto cardíaco izquierdo (GCI), y se describen únicamente los valores pre y postratamiento. Los autores analizan la proporción de niños que fracasan en normalizar la PAM en función del grupo. La DP resultó más efectiva que la DB para incrementar y mantener la PAM por encima de 30 mmHg. La DP no incrementó el GCI. En cuanto a los efectos colaterales, no se refieren diferencias en la frecuencia cardíaca en relación con el grupo de tratamiento. Se aporta la mortalidad y la situación clínica a los 28 días de vida.

Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. Eur J Pediatr. 1993;11:925-7.

Se incluyó a 40 pacientes de < 34 semanas de edad gestacional, todos ellos con monitorización invasiva de presión arterial. Los pacientes que presentaron una presión arterial sistólica (PAS) < 40 mmHg, a pesar de haber recibido un bolo de coloide fueron aleatoriamente adscritos a recibir DP o DB (sistema de sobre cerrado). El rango terapéutico utilizado fue de 5 a 15 µg/kg/min, siguiendo un incremento escalonado. Ni la intervención ni la evaluación de resultados fue ciega. La variable principal fue la PAS, que se evaluó tras 1 y 3 h de tratamiento. Se describe el porcentaje de incremento de la PAS a la hora, y el porcentaje de incremento así como el valor absoluto de PAS a las 3 h. Asimismo, los autores describen la razón de fracaso terapéutico en los 2 grupos. A las 3 h de infusión, y sin diferencias en la dosis, la PAS media fue significativamente mayor en el grupo de DP. Asimismo, un 50% de los pacientes en este grupo presentó una PAS > 40 mmHg a las 3 h frente al 15% en el de DB. Los autores no aportan información respecto a efectos colaterales u otras variables clínicas de interés en la etapa neonatal o evolución a medio-largo plazo.

Klarr JM, Faix RG, Pryce CJE, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr. 1994;125:117-22.

En este estudio se incluyó a 63 pacientes de < 34 semanas de edad gestacional, todos ellos con monitorización invasiva de presión arterial. Los pacientes que presentaron una PAM < 31 mmHg durante 30 min después de haber recibido un bolo de coloide fueron aleatorizados (en sobre cerrado) a recibir DP o DB (incremento escalonado de 5 a 20 µg/kg/min). En caso de fracaso, se asoció el otro fármaco de estudio. Tanto la intervención como la evaluación de resultados están enmascaradas. La variable principal de evaluación fue la PAM, y únicamente se describe el incremento medio, así como el porcentaje de fracasos por grupo, sin especificar el intervalo entre el inicio de la intervención y la evaluación del resultado. La DP resultó ser más eficaz, y precisó menos dosis para normalizar la PAM; el porcentaje de fracasos respecto a la DB fue menor. Los autores señalan que la DB es más taquicardizante (NS). Describen la mortalidad y la tasa de enterocolitis necrosante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV) (y HIV grave) y leucomalacia periventricular (LPV) (no significativa).

Ruelas-Orozco G, Vargas-Origel A. Assessment of therapy for arterial hypotension in critically ill preterm infants. Am J Perinatol. 2000;17:95-9.

En este estudio se incluyó a 66 pacientes de 1.000-1.500 g de peso. La hipotensión arterial se define como PAM < 30 mmHg. Los pacientes son adscritos (tabla de números aleatorios) a recibir coloide seguido de DP o DB, a incrementos de

2,5 µg/kg/min (rango, 5-10). Ni la intervención ni la evaluación de resultados están enmascaradas. La variable principal de evaluación fue la PAM. La respuesta al tratamiento (PAM > 30 mmHg) se evaluó a las 2 h del inicio de la perfusión. Se realizó entrecruzamiento de grupo en caso de fracaso terapéutico. Los autores describen la PAM basal y a las 2 h de tratamiento, el número de pacientes en los que se eleva la PAM a dosis de 5 µg/kg/min por grupo (mayor en DP), así como la tasa y el éxito terapéutico con el entrecruzamiento por grupo (similar). En cuanto a los efectos colaterales, no se observan diferencias en la incidencia de taquicardia en relación con el tratamiento.

Tabla 1. Análisis comparativo de los ensayos clínicos sobre el soporte cardiovascular en recién nacidos de bajo peso

	Rozé et al ¹ , 1993	Greenough y Emery ² , 1993	Klarr et al ³ , 1994	Ruelas-Orozco y Vargas-Origel ⁴ , 2000	Osborn et al ⁵ , 2002	Pellicer et al ⁶ , 2005
Aleatorización	No aclara	Ciega	Ciega	Ciega	No aclara	Ciega
Intervención	No ciega	No ciega	Ciega	No ciega	Ciega	Ciega
Evaluación	Ciega	No aclara	Ciega	No ciega	Ciega	Ciega
Entrecruzamiento	Sí	No	No	Sí	Sí	No
Adición droga alternativa	No	No	Sí	No	No	Sí
Expansores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	30%
Fármaco/Pacientes	DP 10 DB 10	DP 20 DB 20	DP 31 DB 32	DP 33 DB 33	DP 20 DB 22	AD 32 DP 28
Incremento de dosis	5-10-15-20 µg/kg/min	5-10-15 µg/kg/min	5-10-15-20 µg/kg/min	5-7,5-10 µg/kg/min	10-20 µg/kg/min	AD 0,125-0,25- 0,375-0,5 DP 2,5-5,7-5-10 µg/kg/min
Criterio de entrada	< 32 semanas PAM < 30 mmHg > 1 h	< 34 semanas PAS < 40 mmHg PAM invasiva	≤ 34 semanas PAM < 31 mmHg > 30 min PAM invasiva	< 1.500 g PAM < 30 mmHg	< 30 semanas FVCS < 40 ml/kg/min	PAM mmHg < EG semanas > 1 h
Edad	No aclara	1-6 días	< 24 h	< 24 h	< 24 h	< 24 h
Resultado principal	PAM GCI	PAS	PAM	PAM	FVCS	PAM ΔFSC y ΔVSC
Momento	No aclara	1 y 3 h	No aclara	2 h	3, 8-10, 24 h	20 min de cada incremento (T1- T4) y 1 h de PAM óptima
Éxito	PAM > 30 mmHg	PAS > 40 mmHg	PAM > 31 mmHg	PAM > 30 mmHg	FVCS > 41 ml/kg/min	15% incremento PAM respecto P5 para EG
Resultados secundarios	LPV Mortalidad 28 días	No refieren	Taquicardia HIV/LPV Mortalidad	Taquicardia	Mortalidad HIV/LPV ECN	FC, EAB, metabolismo HC, diuresis ≤ 96 h* Morbimortalidad neonatal*

*Valverde et al⁶.

ΔFSC: variación del flujo sanguíneo cerebral; ΔVSC: variación del volumen sanguíneo cerebral; AD: adrenalina; DB: dobutamina; DP: dopamina; EAB: equilibrio ácido-base; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; FC: frecuencia cardíaca; FVCS: flujo a vena cava superior; GCI: gasto cardíaco izquierdo; HC: hidrocarbonado; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica.

Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. J Pediatr. 2002;140:183-91.

Los autores diseñaron un estudio cuyo criterio de inclusión y variable principal de evaluación fue el flujo sistémico, usando el flujo que retorna a la vena cava superior (FVCS) medido por ecocardiografía, como un subrogado de éste. Estableciendo un punto de corte de FVCS < 41 mL/kg/min en las primeras 24 h de vida, 42 recién nacidos de < 30 semanas fueron aleatorizados a recibir un bolo de salino seguido de DP o DB (10-20 µg/kg/min). La intervención y la evaluación del efecto del tratamiento eran enmascaradas. En caso de fracaso terapéutico se permitió el entrecruzamiento, y recibieron el segundo fármaco a la dosis máxima. La DB (dosis máxima) resultó ser más eficaz que la DP para incrementar el FVCS, en tanto que la DP a dosis mínima fue más eficaz que la DB para elevar la PAM, sin beneficio adicional al incrementar la dosis. No se describen diferencias en cuanto a la evolución clínica de los pacientes en la etapa neonatal.

Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: A randomized, blinded clinical trial. Pediatrics. 2005;115:1501-12.

Se llevó a cabo un estudio en la población de recién nacidos con peso < 1.501 g o edad gestacional < 32 semanas, que presentaron inestabilidad hemodinámica precoz en las primeras 24 h de vida. Se incluyó a 60 pacientes, que fueron asignados a recibir tratamiento con DP o epinefrina (EP) (números aleatorios). La variable principal de evaluación fue la PAM, así como los cambios en la perfusión y la oxigenación cerebral, evaluados por medio de espectroscopía cercana al infrarrojo. La definición (criterio de entrada) fue la presencia de hipotensión arterial definida como PAM < edad gestacional, que persistiera durante 1 h. La intervención y la monitorización de la respuesta fueron ciegas. Se consideró éxito terapéutico el incremento de la PAM de un 15% respecto al P_5 para la edad gestacional en cada caso. El ritmo de infusión de cada fármaco se incrementó de forma escalonada cada 20 min, en cuatro niveles de dosificación progresiva (T_1-T_4), hasta alcanzar el objetivo terapéutico. En caso de fracaso, se asoció el otro fármaco, siguiendo la misma escalada terapéutica. Como rescate, se utilizaron corticoides (hidrocortisona), otros inotropos (DB) o expansores de la volemia. Las variables de evaluación principal fueron la evolución de la PAM (monitorización invasiva en el 87% de la serie), así como las modificaciones en el flujo y el volumen sanguíneo cerebral, en respuesta al tratamiento en cada uno de los niveles de estudio (T_1-T_4), al alcanzar la PAM óptima y tras 1 h de PAM óptima. En este estudio, la tasa de fracaso terapéutico y la eficacia (porcentaje de normalización de PAM y dosis requerida) fueron comparables. En relación con el SCV, con cualquiera de los fár-

macos se observó un incremento significativo tanto del flujo como del volumen sanguíneo cerebral. Además, hubo una asociación significativa entre el incremento del flujo sanguíneo cerebral y el incremento de la PAM, lo que indica una autorregulación de la perfusión cerebral deficiente o ausente en la población del estudio.

En un análisis complementario⁷, los autores describen la parte abierta de este estudio, esto es, el comportamiento de las variables fisiológicas y metabólicas durante los primeros 4 días de vida, así como la evolución clínica en la etapa neonatal de la serie. A las dosis utilizadas en este estudio, la EP resultó ser más taquicardizante y mostró mayores efectos colaterales en el metabolismo de los hidratos de carbono que la DP, si bien fueron transitorios.

Discusión

Se analizan 6 ensayos clínicos sobre el SCV en RNBP con diferente diseño. En 4 de los que comparan DP y DB, el criterio de entrada y la variable principal de evaluación es la hipotensión arterial¹⁻⁴, en tanto que en el más reciente⁵ el criterio de entrada y la variable principal de evaluación es la confirmación ecocardiográfica de bajo FVCS, usado como un estimador de bajo flujo sistémico, en concreto de la mitad superior del cuerpo. Tan sólo en 2 de ellos^{1,5} se realiza un monitorización ecocardiográfica funcional para evaluar la respuesta a la intervención.

Aunque con metodología distinta, como ya señalamos, las principales conclusiones que se deben extraer son: *a)* la DP es superior a la DB para elevar la PAM; *b)* las dosis moderadas de DP (hasta 10 µg/kg/min) son suficientes para aumentar la PAM; *c)* en relación con la DP, la DB a dosis elevada (20 µg/kg/min) mejora significativamente los índices ecocardiográficos de flujo sistémico.

La experiencia en cuanto a la investigación sistemática con otros fármacos es aún más escasa. Nuestro grupo ha investigado el efecto del SCV con dosis bajas-moderadas de DP o EP sobre la hemodinámica cerebral y sistémica, y ha descrito su comportamiento en cuanto a los efectos colaterales⁷. No hemos observado una superioridad de una sobre la otra para la normalización la PAM, y con ambas se ha observado un incremento comparable del flujo y del volumen sanguíneo cerebral en relación con el incremento de la PAM. La EP tiene más efectos colaterales transitorios, tanto en la hemodinámica sistémica (más taquicardizante) como en el metabolismo hidrocarbonado (hiperglucemia e hiperlactatemia), presumiblemente por la estimulación de los receptores β_2 periféricos y, secundariamente, por la activación de la gluconeogénesis y glucogenólisis⁷.

La falta de estudios diseñados adecuadamente para observar diferencias en la seguridad o la evolución a largo plazo, junto con la controversia, por la falta de investigación empírica pertinente, de cuál debe ser el objetivo fundamental del tratamiento de la inestabilidad hemodinámica (normalizar la PAM u otros índices de función cardíaca o de perfusión órgano-específica), hace imposible establecer recomendaciones concretas para el SCV en el RNBP.

En resumen, la evaluación del estado hemodinámico en el RNBP debería ser lo más completa posible para poder optimizar el SCV e incluiría:

1. *Valoración clínica global* del paciente con idea de establecer si existe o no una situación de hipoperfusión tisular: decaimiento,

relleno capilar lento, pobre débito urinario o acidosis. Deberíamos erradicar las conductas “proactivas” (o “tratar de inmediato” en relación con un valor de PAM) y favorecer las “reactivas” (tratar en función de una conjunción de parámetros clinicobiológicos).

2. *Monitorización de la PAM*, de preferencia invasiva, sobre todo en pacientes que reúnan criterios de hipoperfusión tisular. Debemos tener bien presente que desconocemos los rangos de PAM que garantizan un adecuado flujo a los órganos. Además, la interpretación de la situación hemodinámica a partir del control de la PAM exclusivamente podría indicar más el efecto vascular del tratamiento que la situación hemodinámica global.

3. *Valoración ecocardiográfica*, fundamental como medición complementaria. Su interpretación es difícil en la etapa neonatal precoz, ya que en el RNBP los shunts a escala ductal y en el foramen oval pueden sobreestimar la medición del gasto. La valoración del FVCS como un estimador del flujo sistémico no se afectaría por estos hechos.

4. *Evaluación de la variación del flujo órgano-específico* en respuesta al tratamiento, que sería deseable toda vez que instauramos SCV para mejorar la perfusión de órganos y sistemas.

5. *La elección del tratamiento* está dirigida a la identificación del factor etiológico principal. En caso de *hipovolemia*, su tratamiento será la reposición del fluido perdido. Si hay *disfunción miocárdica* predominante (depresión perinatal o infección), los inotrópicos (DB) serán la elección, evitando la sobrecarga de volumen. Por último, en caso de predominar la *alteración en la*

vasorregulación periférica, como en caso de que haya una reacción inflamatoria, se recomendará el uso de vasopresores (DP o EP). En estos casos hay que asegurarse de que el volumen de eyección se mantiene, a pesar del aumento en la resistencia vascular sistémica.

6. Finalmente, el SCV, en concreto las catecolaminas, deberán dosificarse de forma individualizada, evaluando la respuesta en cada paciente.

Bibliografía



1. Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child*. 1993;69:59-63.
2. Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1993;11:925-7.
3. Klar JM, Faix RG, Pryce CJ, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1994;125:117-22.
4. Ruelas-Orozco G, Vargas-Origel A. Assessment of therapy for arterial hypotension in critically ill preterm infants. *Am J Perinatol*. 2000;17:95-9.
5. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr*. 2002;140:183-91.
6. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded clinical trial. *Pediatrics*. 2005;115:1501-12.
7. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza MD, 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;117:e1213-22.