

SECIP

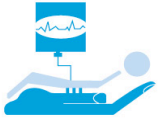
SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

PROTOCOLO FÁRMACOS VASOACTIVOS: DOSIS, INDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Juan Ignacio Muñoz Bonet, Patricia Roselló Millet

H. Clínico Universitario. Servicio de Pediatría. Sección de CI y Urgencias Pediátricas

2013



1. INTRODUCCIÓN

En el paciente pediátrico crítico, uno de los principales objetivos de tratamiento es evitar o tratar precozmente las situaciones de shock. Para ello, además de reducir el consumo de oxígeno (VO_2) al máximo, deberemos optimizar su transporte (DO_2). Las drogas vasoactivas son una herramienta fundamental para la consecución de este objetivo. En la Figura 1 se muestran los determinantes del DO_2 . Como vemos, las drogas vasoactivas van a actuar, según sus características, sobre uno o más de los determinantes del gasto cardíaco.

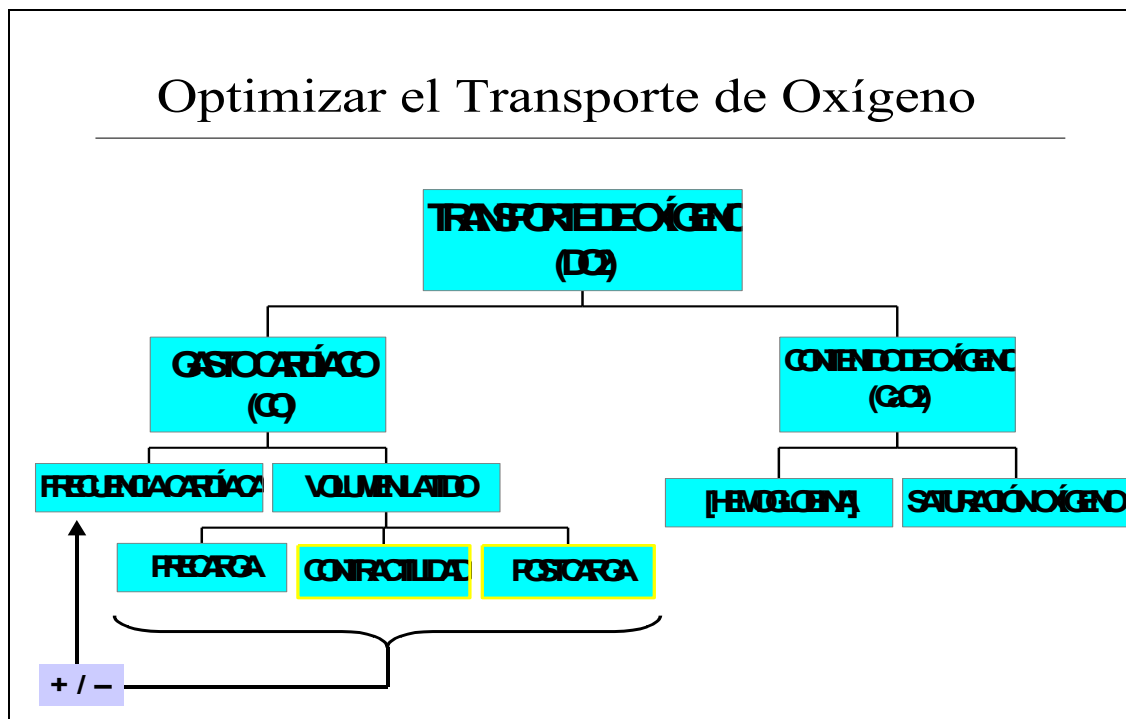
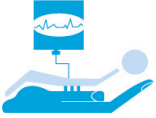


Figura 1. Determinantes de Transporte de oxígeno. Salvo en arritmias, la optimización de la frecuencia cardíaca en el paciente pediátrico crítico se obtiene del correcto manejo de los otros tres determinantes del gasto cardíaco, junto con la disminución del consumo de oxígeno (control temperatura, dolor, ansiedad, etc.).

Mediante la administración de inotrópicos tratamos de mejorar el rendimiento cardíaco sin realizar modificaciones de la precarga o la postcarga. En la figura 2



observamos dos curvas de contractilidad (normal e insuficiente). La administración de inotrópicos en la curva de contractilidad insuficiente tendería a mejorar el gasto cardíaco para cualquier nivel de precarga. No obstante, su administración requiere previamente una adecuada reposición de la volemia. Con el uso de fármacos vasoactivos, además, podemos actuar sobre la postcarga, ya sea para incrementarla (drogas con efecto vasoconstrictor) o disminuirla (drogas con efecto vasodilatador). Los fármacos inotrópicos, además de estimular la contractilidad cardiaca, pueden tener un efecto vasoconstrictor (inoconstrictores) aumentando la postcarga o vasodilatador (inodilatadores). Serían inoconstrictores la dopamina y la adrenalina a altas dosis, y la noradrenalina; e inodilatadores la dobutamina, la adrenalina a baja dosis, el isoproterenol, la milrinona y los sensibilizadores del calcio. Estos fármacos, si la precarga es adecuada, permiten mejorar todavía más el gasto cardíaco al disminuir la postcarga (Figura 3).

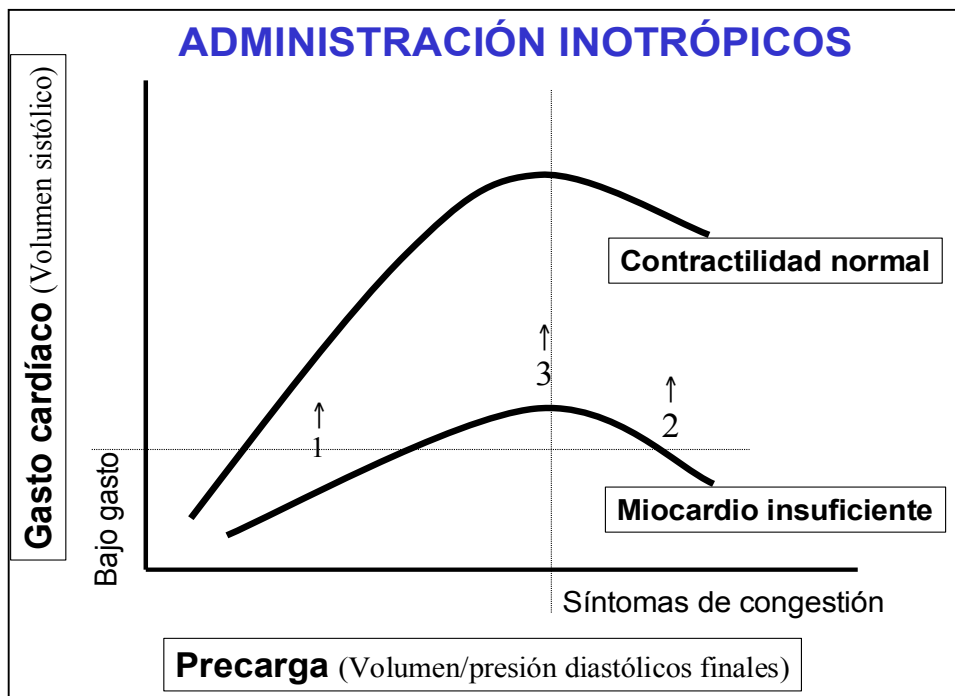
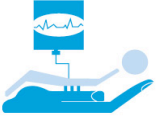


Figura 2. Relación precarga / gasto cardíaco. Las flechas indican la acción de los inotrópicos en situación de hipovolemia (1), precarga óptima (3) y sobrecarga de volumen (2).



2. MODO DE ADMINISTRACIÓN

La administración de drogas vasoactivas requiere disponer de una monitorización hemodinámica mínima que incluya monitorización de la frecuencia cardiaca (FC) eléctrica (ECG) y mecánica (pulsioximetría), y de la tensión arterial no invasiva (oscilometría) o invasiva. En función de la situación del paciente puede ser necesario el uso de monitorización hemodinámica avanzada.

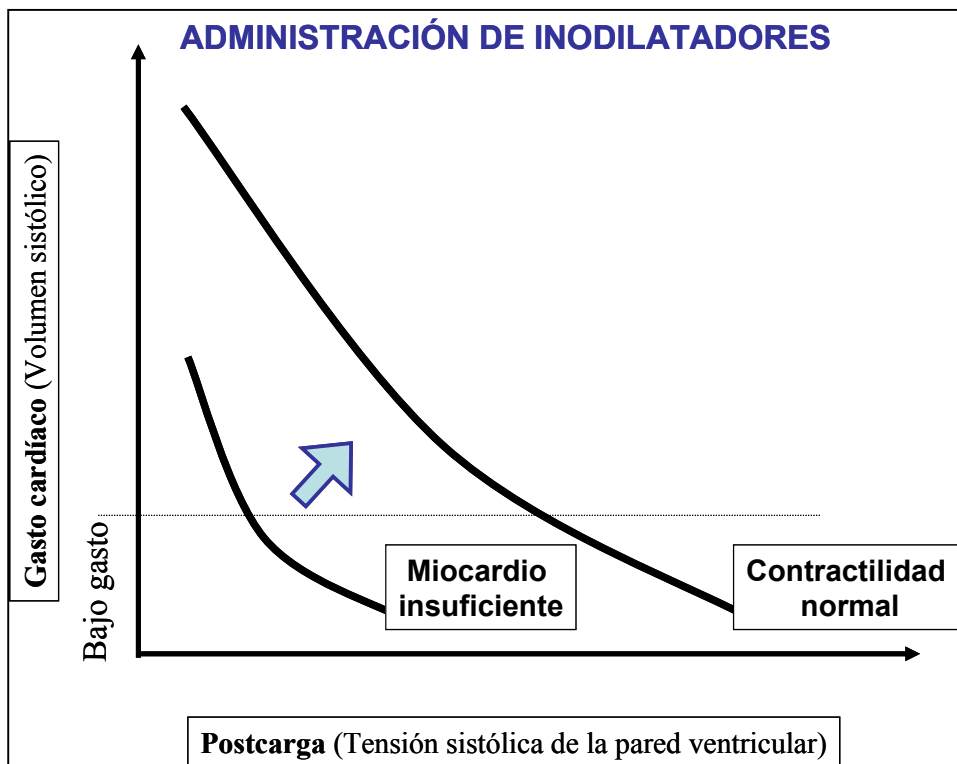
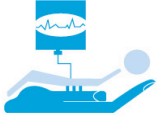


Figura 3. Relación postcarga / gasto cardíaco. Obsérvese el efecto positivo que el descenso de la postcarga tiene sobre el gasto cardíaco, siempre que el paciente mantenga una precarga adecuada.

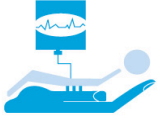


SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

El peso del paciente pediátrico oscila de los 500 gramos de un gran prematuro al de un adulto en el adolescente. Por este motivo, la dosificación de fármacos vasoactivos deberá indexarse, habitualmente en función del peso del paciente. Además, la mayoría de los fármacos vasoactivos tienen una vida media plasmática corta, que condiciona un inicio y fin de acción rápidos. De este modo, podemos valorar el efecto del fármaco sobre el paciente de forma inmediata para ajustar la dosificación o para retirarlo si el efecto no es el deseado, desapareciendo éste con rapidez. Estas características obligan a su administración en perfusión continua mediante bombas de perfusión (con ajuste de flujo de al menos 0,1 mL/h) y a disponer de 2 o más vías venosas. Por tanto, para su uso mantenido es necesaria la utilización de catéteres centrales multilumen, utilizando una de las luces (la proximal preferentemente), para la infusión de perfusiones compatibles. Es importante que las vías por las que se infunden estén claramente identificadas para evitar la administración de bolos de medicación por ellas. Sobre todo, cuando se utilizan fármacos vasoactivos a alta concentración. También es muy importante colocar las llaves de 3 pasos en la proximidad del catéter, evitando el uso de alargaderas o, en caso necesario, usarlas solo de bajo volumen. De esta forma, podremos valorar con rapidez los efectos que una modificación de dosificación tiene sobre el paciente.

El uso de las drogas vasoactivas debe estar protocolizado y unificado entre los equipos de UCIP, transporte crítico, urgencias y quirófanos ya que, de este modo, se facilita la transferencia del paciente. Es preferible que su preparación se realice a concentración constante y no en función del peso del paciente, ya que ello



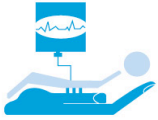
condiciona concentraciones excesivamente bajas en neonatos y lactantes (con el consiguiente incremento del volumen de administración) y excesivamente altas en niños mayores (con el consiguiente riesgo de efectos indeseables con la manipulación de la vía). Además, de este modo se evitan errores en la preparación, al hacerse siempre de la misma forma. En la Tabla I, se muestra la forma de preparación a concentración constante y la dosificación de los principales fármacos vasoactivos usados en pediatría. La dosificación a estas concentraciones (baja concentración), es muy útil en el ámbito de la urgencia (tiempo limitado hasta el traslado a UCIP y uso frecuente de vía periférica o intraósea). De esta forma, se facilita su paso a la circulación central, se atenúan las consecuencias de la manipulación de la vía y se evita su pérdida.

Insertar Tabla 1

El cálculo de la velocidad de infusión se realiza mediante una simple regla de tres, por ejemplo:

| Fármaco | PREPARACIÓN | | EQUIVALENCIA | |
|---------------|-----------------------|-----------------|--------------|------------------------------------|
| | Volumen (total en mL) | Fármaco (en mg) | Flujo (mL/h) | Dosis ($\mu\text{g}/\text{min}$) |
| Dopamina (x1) | 50 *** | 60 | 1 | 20 |

Tabla 2. Ejemplo preparación perfusión dopamina a concentración estándar.

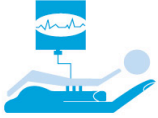


Si deseamos una dosis inicial de dopamina de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en un paciente de 10 kg, el paciente precisará $50 \mu\text{g}/\text{min}$. Si $20 \mu\text{g}/\text{min}$ equivalen a $1 \text{ mL}/\text{h}$, para administrar $50 \mu\text{g}/\text{min}$ el ritmo de infusión será $2,5 \text{ mL}/\text{h}$.

Sin embargo, posteriormente en la UCIP suele ser necesario restringir el aporte de líquidos, ya que el niño gravemente enfermo, precisa el uso de múltiples fármacos, perfusiones, expansión de volemia u otros, y su función renal puede estar deteriorada. Para ello, aumentamos la concentración de los fármacos utilizando múltiplos de esta dosificación básica (x2, x3, x4 y x6). Cuando utilizamos estas drogas a alta concentración es necesario disponer de acceso central (Tabla 3).

| Fármaco | PREPARACIÓN | | EQUIVALENCIA | |
|---------------|-----------------------|-----------------|--------------|------------------------------------|
| | Volumen (total en mL) | Fármaco (en mg) | Flujo (mL/h) | Dosis ($\mu\text{g}/\text{min}$) |
| Dopamina (x1) | 50 *** | 60 | 1 | 20 |
| Dopamina (x2) | 50 *** | 120 | 1 | 40 |
| Dopamina (x3) | 50 *** | 180 | 1 | 60 |
| Dopamina (x4) | 50 *** | 240 | 1 | 80 |
| Dopamina (x6) | 50 *** | 360 | 1 | 120 |

Tabla 3. Ejemplo preparación perfusión dopamina a alta concentración.



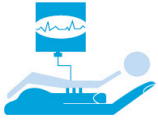
SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

3.1. Acceso venoso periférico: es la ruta de administración más utilizada en el ámbito de la urgencia pediátrica. Está indicada en todos los pacientes que precisen administración de fluidos o medicamentos por vía intravenosa o tengan riesgo de deterioro cardiorrespiratorio. Dado que la canulación periférica es una técnica mínimamente invasiva, pero difícil de realizar en niños en situación de shock o paro cardiorrespiratorio (pobre perfusión periférica), en urgencias debe obtenerse este acceso precozmente en todo niño potencialmente grave. En estos pacientes, suele ser necesaria la canulación de 2 o más accesos periféricos, destinando uno de ellos al uso de las perfusiones y evitando la administración de bolos por el mismo. Dado que proporciona un acceso indirecto a la circulación central en situaciones de paro cardíaco o baja perfusión, es conveniente que: 1) Tras la administración de fármacos de reanimación en bolo se lave la vía con suero fisiológico. 2) Las perfusiones de fármacos vasoactivos se administren a baja concentración para facilitar su paso a la circulación central y evitar la pérdida de la vía.

3.2. Acceso intraóseo: por su facilidad de inserción y seguridad, es un acceso extremadamente útil en situaciones de emergencia en niños, sobre todo en los de menor edad, debiendo utilizarse cuando en 90 segundos no se ha conseguido canalizar una vía periférica. Puede ser usada para administrar fluidos y medicamentos de urgencia a la misma dosis y ritmo que por otra vía venosa, debiendo evitarse no obstante soluciones muy alcalinas o hipertónicas. Al igual que el acceso periférico es necesario impulsar el paso de medicamentos de reanimación a la circulación sistémica mediante bolos de SF, por lo que también utilizaremos



perfusiones de fármacos vasoactivos a baja concentración. Para evitar la aparición de complicaciones (osteomielitis, síndrome compartimental) este acceso debe ser retirado antes de 12-24 horas.

3.3. Acceso venoso central: es la vía de elección para la administración de fármacos vasoactivos. Para ello, suelen utilizarse catéteres multilumen, dedicando la vía proximal a la infusión de perfusiones. Dado que el fármaco se administra directamente en la circulación central, pueden utilizarse perfusiones a alta concentración y su efecto sobre el paciente es inmediato. Sin embargo, requiere personal experto para su colocación y manejo, por lo que suelen utilizarse en el ámbito de los cuidados intensivos.

4. PRINCIPALES FÁRMACOS VASOACTIVOS EN PEDIATRÍA (Tabla 1)

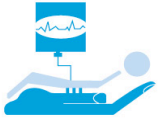
4.1 SIMPATICOMIMÉTICOS. Desde el punto de vista químico se dividen en:

- Catecolaminas endógenas: dopamina, adrenalina y noradrenalina.
- Catecolaminas sintéticas: isoprenalina y dobutamina.
- Simpaticomiméticos no catecolamínicos: dopexamina.

El tipo de receptor sobre el que actúan y el efecto farmacológico se recogen en la tabla 4.

TABLA 4. Farmacodinámica de los simpaticomiméticos

| Fármaco | Receptores | $\Delta dp/dt$ | FC | VC | VD |
|-------------------|---|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Dopamina | DA_1, β_1, α_1 | ++ | + | ++ | - |
| Dobutamina | β_1, β_2 | ++ | ++ | - | + |

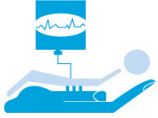


| | | | | | |
|----------------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Dopexamina | β_2, DA_1 | ++ | + | - | ++ |
| Adrenalina | $\beta_1, \beta_2, \alpha_1$ | +++ | ++ | +++ | +/- |
| Noradrenalina | β_1, α_1 | + | + | +++ | - |
| Isoproterenol | β_1, β_2 | + | +++ | - | ++ |

$\Delta dp/dt$:: contractilidad miocárdica; FC: frecuencia cardiaca; VC: efecto vasoconstrictor;
VD: efecto vasodilatador

4.1.1. **Dopamina:** continua siendo el inotrópico más utilizado en el ámbito de cuidados intensivos pediátricos para el manejo de la hipotensión principalmente.

- **Acción Farmacológica:** Se distinguen distintas acciones según la dosis empleada. A baja concentración incrementa la filtración glomerular, el flujo renal y la excreción de sodio al actuar sobre receptores dopaminérgicos. A concentraciones moderadas actúa sobre los receptores β_1 adrenérgicos, con efecto inotrópico positivo y a dosis mayores de 10 $\mu g/kg/min$, aumenta la resistencia vascular sistémica (por estímulo de los receptores α_1). No obstante, desde el punto de vista clínico no se ha conseguido evidenciar ningún beneficio del empleo de dopamina a dosis bajas (< 5 $\mu g/kg/min$) como profilaxis o tratamiento de la disfunción renal. Por otra parte, estudios recientes en pacientes adultos muestran resultados peores con el uso de este fármaco, por lo que actualmente está en desuso en adultos.



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

- **Indicaciones:** De elección en situaciones de disminución moderada de la contractilidad y de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) como sepsis, shock séptico resistente a volumen y estabilización postreanimación. Actualmente, no está recomendada a dosis bajas ($2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) para mejorar la función renal.

- **Dosis:**

Puede usarse vía periférica, intraósea o central. De ahí que tenga utilidad a nivel extrahospitalario.

- 5 -10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$: efecto inotrópico.
- 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$: efecto inoconstrictor.

- **Presentación:**

Clorhidrato Dopamina, ampolla 200 mg / 5 mL.

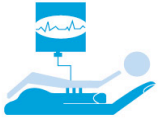
- **Sobredosificación:**

En general, debido a su corta acción, suele ser suficiente la suspensión temporal de la infusión hasta que desaparezcan estas reacciones, y se estabilicen las condiciones del paciente. Si tras ello no disminuye la presión arterial ni se regulariza el flujo sanguíneo, es recomendable administrar un bloqueante α -adrenérgico de corta acción como la fentolamina.

- **Asociaciones:**

- Aumento contractilidad: dobutamina \pm adrenalina \pm milrinona.
- Aumento efecto vasoconstrictor: noradrenalina o adrenalina a dosis media-alta.

4.1.2. ADRENALINA (Epinefrina):



- **Acción farmacológica:**

Es la catecolamina fisiológica, producto final del metabolismo adrenérgico. Tiene una acción directa sobre los receptores β_1 , β_2 y α . En su uso terapéutico, su acción varía cuantitativa y cualitativamente según la dosis utilizada, al estimular con mayor intensidad los diferentes receptores. Produce una respuesta positiva en situaciones clínicas en las que han fracasado otras catecolaminas.

- A dosis baja predomina su acción β_1 y β_2 , con aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca, y con disminución de las resistencias vasculares periféricas.

- A dosis alta mantiene el efecto inotrópico sobre el corazón, pero cambia su efecto periférico, a una acción α -adrenérgica vasoconstrictora.

- **Indicaciones:**

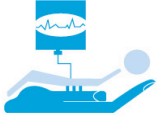
- De elección en el tratamiento del paro cardiorrespiratorio (PCR) y el shock anafiláctico.

- A dosis baja, en síndromes de bajo gasto cardíaco, una vez que no responde a otros fármacos inodilatadores.

- A dosis alta, en síndromes de bajo gasto con resistencias vasculares bajas (shock distributivo). Así en niños se emplea como inotrópico de segunda línea cuando la respuesta a la dopamina se considera insuficiente.

- **Riesgos y precauciones:**

El riesgo de arritmias es mayor que con la dopamina y en dosis altas puede causar daño irreversible en el miocárdio del recién nacido.



- **Dosificación:**

Según la indicación terapéutica:

- Dosis baja como inotrópico: de 0,05 a 0,2-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- Dosis media como inoconstrictor de 0,4 - 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ subiendo la dosis de forma progresiva y rápida hasta la respuesta terapéutica deseada.
- Dosis elevada de 1 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, pueden ser necesarias en casos de PCR y shock refractarios. Estas situaciones suelen cursar con acidosis grave. Cuando se estabiliza el cuadro hemodinámico y la acidosis mejora, generalmente puede ir disminuyéndose a dosis medias.

- **Presentación:**

Adrenalina, ampolla 1mg /1 mL

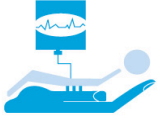
4.1.3. NORADRENALINA (Norepinefrina)

- **Acción farmacológica**

Es un agonista potente de los receptores α -adrenérgicos, con muy poca acción en los receptores β -adrenérgicos. Incrementa la presión sistólica y diastólica. El gasto cardíaco persiste sin cambios o disminuye, y se incrementa la resistencia periférica sistémica (renal, esplácnica, hepática y del músculo estriado). No obstante, en situaciones de bajo gasto, aumenta el flujo coronario por incremento de la presión de perfusión.

- **Indicaciones**

Agente de primera línea en el tratamiento del shock séptico. En pacientes adultos es de primera elección en el shock séptico hiperdinámico (shock con



alto gasto cardíaco y RVS disminuidas). En pediatría está indicada en el shock séptico refractario a fluidos y resistente a dopamina, sobre todo en caso de RVS bajas. Algunos autores recomiendan su uso precoz también en niños.

- **Efectos secundarios:**

Por su importante vasoconstricción visceral y periférica dosis dependiente, puede producir isquemia periférica. Debe disminuirse su dosificación hasta la retirada tras la recuperación del tono vascular.

- **Dosis:**

De 0,05 a 1,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ en perfusión continua.

- **Presentación:**

Noradrenalina Braun, ampolla 10mg/10mL.

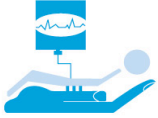
4.1.4. DOBUTAMINA

- **Acción farmacológica**

Catecolamina sintética, con estructura similar a la dopamina. Es un agonista selectivo de los receptores β_1 .

Tiene una acción directa inotrópica que produce aumento del gasto cardíaco y disminución de las presiones de llenado auriculares con aumentos menos marcados de la frecuencia cardíaca y presión sanguínea que otros β -agonistas.

Normalmente disminuye las resistencias vasculares sistémicas. Puede mejorar el automatismo ventricular y aumentar la conducción AV. Es también vasodilatador coronario.



A diferencia de la dopamina no actúa sobre receptores dopaminérgicos, pero puede aumentar el flujo renal glomerular al aumentar el gasto cardíaco.

- **Indicaciones y Uso:**

- Estados de bajo gasto cardíaco por insuficiencia cardiaca congestiva y shock cardiogénico con resistencias vasculares sistémicas normales o altas (miocarditis, miocardiopatía dilatada, cirugía cardiaca, otros).

- Hipertensión Pulmonar con fracaso de Ventrículo Derecho.

- Mejora del trabajo del ventrículo izquierdo en pacientes con shock séptico (cuando se desea optimizar el GC o la distribución regional de éste, una vez normalizada la presión arterial media). Aunque en estos pacientes puede causar hipotensión y taquicardia si se administra demasiado precozmente (en niños no suele administrarse en las primeras 48-72h de evolución). No obstante, hay trabajos donde se demuestra que su uso asociado a Noradrenalina (una vez normalizada la PAM) y ajustado hacia un objetivo como la saturación venosa central de oxígeno (SvO₂) logra beneficios clínicos.

- **Dosis y Administración:**

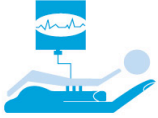
2,5 - 25 µg/kg/min. Se puede administrar vía periférica, central o intraósea.

- **Presentación:**

Dobutamina, vial 250 mg/20 mL.

- **Contraindicaciones y precauciones:**

Estará contraindicada cuando exista una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y en el paciente hipovolémico debiendo corregir la



hipovolemia previamente. También debe evitarse en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.

- **Asociaciones:**

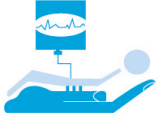
- Mejora contractilidad: dopamina, adrenalina.
- Efecto inodilatador: milrinona, levosimendan, isoproterenol, adrenalina a bajas dosis
- Hay algún estudio donde se compara el uso de la asociación de Noradrenalina junto con dobutamina frente al uso de adrenalina en el shock **cardiogénico**. Aunque las dos opciones son válidas, la adrenalina se asocia a acidosis láctica transitoria, aumento de la frecuencia cardiaca, arritmias y perfusión inadecuada de la mucosa gástrica. De manera que la combinación de norepinefrina-dobutamina parece ser más fiable y segura.

4.1.5. ISOPROTERENOL

- **Acción farmacológica**

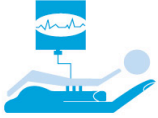
Catecolamina sintética con fuerte efecto beta-adrenérgico (acción β_1 y β_2) donde la acción inotrópica se une a la actividad cronotrópica.

- A nivel cardíaco: aumenta el inotropismo y el cronotropismo, produciendo un aumento importante del gasto cardíaco y de la frecuencia cardiaca, que también aumenta secundariamente a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). Su principal inconveniente es que incrementa de forma muy importante el consumo de oxígeno por el miocardio.



- A nivel de la circulación sistémica: actúa sobre la postcarga al provocar una disminución de la RVS de distinta intensidad en los distintos territorios orgánicos, sobre todo a nivel de territorio esplácnico, músculo y piel. Aumenta la PAS en relación con el incremento del gasto cardíaco (volumen latido), y disminuye la presión arterial diastólica por el efecto vasodilatador.
- A nivel de la circulación pulmonar: se produce una disminución de las RVP.
- **Indicaciones:**
 - Actualmente, uso muy restringido a situaciones de bajo gasto cardíaco con intensa vasoconstricción periférica, que se acompañen de bradicardia (actualmente hay alternativas mejores).
 - Manejo transitorio de bradiarritmias graves, bloqueos a-v, generalmente a dosis subterapéuticas.
- **Contraindicaciones**
 - Taquicardia.
 - En el shock cardiogénico por infarto agudo de miocardio o cualquier situación donde el aporte de oxígeno al miocardio esté comprometido.
 - Hipovolemia, hasta que no se corrija.
- **Dosificación**
 - Dosis media o estándar: 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
 - La dosis puede variar en cada paciente hasta conseguir el efecto deseado (0,01 y 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

4.2. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Dentro de este grupo, solo la milrinona sigue utilizándose. Sus efectos hemodinámicos consisten en un aumento del gasto cardíaco, reducción de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, así como reducción de las presiones de llenado ventricular. También produce relajación diastólica ventricular (efecto lusotrópico) y potencia los efectos inotrópicos de β -simpaticomiméticos a los que suele ir asociada.

- **Indicaciones:**

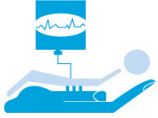
- Síndrome de bajo gasto cardíaco agudo con precarga elevada, RVS normal o elevada y RVP elevada.
- Hipertensión pulmonar con fracaso de ventrículo derecho.
- Síndrome de bajo gasto cardíaco postcirugía cardíaca.
- Soporte inotrópico muy elevado previo a la cirugía cardíaca.
- Intoxicación o tratamiento previo con betabloqueantes.

- **Asociaciones:**

- Para mejorar el efecto inotrópico y vasodilatador: dobutamina \pm adrenalina baja dosis (en pediatría).
- Para mejorar el efecto inotrópico: dopa dosis media \pm adrenalina (en pediatría)
- Uso como inotrópico y reducción de su efecto vasodilatador: dopamina alta dosis \pm noradrenalina (en adultos).

- **Rango terapéutico:**

Se administra inicialmente bolo de 37,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 minutos (debe valorarse su administración) y posteriormente perfusión continua de 0,3-0,8 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$.



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

- **Presentación:**

Milrinona- Corotrope®, ampolla 10 mg/ 10 mL

- **Inconvenientes:**

Arritmia auricular y ventricular. Hipotensión por su efecto vasodilatador.

Aumenta la tendencia a la apoptosis miocárdica ante situaciones de isquemia.

El tratamiento a largo plazo con milrinona en la insuficiencia cardiaca avanzada se ha relacionado con el incremento del riesgo de arritmia y muerte.

4.3. PROSTAGLANDINAS

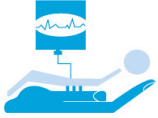
Disponemos de varias prostaglandinas. Las más utilizadas son:

4.3.1. PROSTAGLANDINA E₁ (Alprostadiil®) fármaco utilizado para mantener permeable el conducto arterioso en la estabilización preoperatoria de niños con cardiopatías congénitas ductus dependientes.

4.3.2. EPOPROSTENOL: prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. Es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente conocido y también un potente vasodilatador.

- **Indicaciones terapéuticas:**

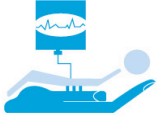
- En diálisis renal cuando el uso de heparina conlleva un alto riesgo de sangrado o bien está contraindicada.
- Tratamiento intravenoso de larga duración de la HPP (Hipertensión pulmonar primaria).
- Es el tratamiento más efectivo de la HTP en los niños.



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

- **Farmacocinética:** vida media muy corta (aproximadamente 6 minutos). Hidrólisis rápida a pH neutro en sangre, también se metaboliza por degradación enzimática. Eliminación principalmente urinaria (84%).
- **Dosis:** iniciar con 2 ng/Kg/min, y aumentar 1-2 ng/Kg/min cada 15 minutos o más (si persisten los síntomas de HTP o recurren), la dosis terapéutica eficaz inicial es variable, pudiendo oscilar entre 20-40 ng/kg/min, posteriormente pueden desarrollar tolerancia progresiva teniendo que aumentar hasta 50-80 ng/Kg/min o hasta que aparezcan efectos secundarios. En caso de efectos secundarios, reducir la dosis en 2 ng/Kg/min a intervalos de 15 minutos. Evitar retirada brusca o reducciones repentinas.
- **Administración:** para uso prolongado utilizar una vía venosa central e incluso una bomba de infusión portátil, aunque se puede usar una vía periférica temporalmente. Reconstituir únicamente con el diluyente estéril que se suministra con el fármaco. No reconstituir o mezclar con otros fluidos IV o medicaciones (es muy inestable en pH neutro o ácido).
- **Presentación y preparación:** viales de 0.5 mg de Epoprostenol (Flolan®) acompañado de un vial de 50 mL de solución tampón de glicina y un filtro.
Ante el diferente peso de los pacientes en pediatría y el amplio rango de dosificación hasta alcanzar la dosis terapéutica eficaz, la dilución debe individualizarse. Se diluirá un vial de 0.5 mg de Epoprostenol con 5-10 mL de la solución tampón. De esta dilución se tomará un volumen variable que se diluirá de nuevo con el resto de solución tampón de glicina. En caso necesario, la solución resultante puede diluirse con suero fisiológico hasta



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

una proporción 1 ml solución tampón + 6 ml de SF. La dilución debe filtrarse utilizando el filtro amarillo que facilita el fabricante antes de su administración. La solución una vez reconstituida debe permanecer en nevera (2-8°C), protegida de la luz. Duración máxima en nevera 24-48 horas y a temperatura ambiente (mientras es administrada) durante 8-12 horas (para aumentar el tiempo de administración se puede utilizar un “bolsillo refrigerador”).

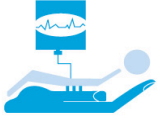
4.4. AGONISTAS DE LA VASOPRESINA

4.4.1. VASOPRESINA (hormona antidiurética) es un nonapéptido producido en el hipotálamo y secretado a la circulación sistémica desde la neurohipófisis. Tiene una vida media de 5-15 minutos. Sus acciones fisiológicas son la retención de agua en el riñón y la contracción del músculo liso vascular.

Su uso en el paciente en shock séptico, es debido a que en esta situación, sus concentraciones plasmáticas están disminuidas, y además existe una hipersensibilidad a sus efectos presores.

La vasopresina estaría indicada en el shock séptico refractario a expansión de volemia y catecolaminas, al potenciar la vasoconstricción por una vía de activación celular alternativa. Las dosis no están bien establecidas, varían de 0.0003-0.08 U/Kg/min. Presentación de 1 mL = 20 U

4.4.2. TERLIPRESINA análogo sintético no selectivo de la vasopresina con una afinidad por los receptores V₁ algo mayor que la vasopresina. Tiene una vida media de unas 6h, pudiéndose administrar en bolo. Se utiliza como fármaco compasivo a dosis de 0,02 mg/kg en pacientes pediátricos en shock séptico.



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Se presenta en viales con 11 mg de polvo liofilizado que contiene terlipresina acetato 1mg equivalente a 0,86 mg de terlipresina. Glypressin® 1mg vial y 5 mL disolvente. Se administra en bolos iv.

4.5. SENSIBILIZADORES AL CALCIO

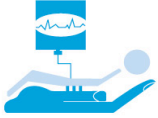
El **levosimendán** es el fármaco representante de este grupo. En la actualidad en ficha técnica no tiene indicación pediátrica, aunque cada vez se utiliza más en situaciones de bajo gasto cardíaco sobre todo en el postoperatorio de pacientes en cirugía cardíaca.

- **Acciones farmacológicas:**

- Su efecto inotrópico positivo se basa en la unión del fármaco a la troponina C, que sensibiliza su unión con las proteínas, sin aumentar la concentración de calcio intracelular, ni el consumo de oxígeno.
- Abre los canales ATP-dependientes de potasio, produciendo vasodilatación.
- Puede contribuir a la reducción de los mediadores de respuesta inflamatoria y apoptosis, presentes en la insuficiencia cardíaca descompensada.
- Diversos estudios han demostrado que el levosimendan en concentraciones altas inhibe selectivamente la fosfodiesterasa III y produce una acumulación del AMPc incrementando de esta manera las concentraciones de calcio intracelular y el efecto inotrópico positivo.

- **Farmacocinética:**

Tiene una vida media de 1 hora y una alta unión a proteínas plasmáticas (97%); se metaboliza por la microflora intestinal y por el hígado. Sus productos



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

metabólicos OR-1896, OR-1985 son activos, con una vida media de 70-80 h y acción similar al levosimendan por lo que su actividad se prolonga durante varios días una vez finalizada la infusión de 24h.

- **Presentación**

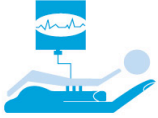
Simdax[®] 2,5 mg/mL, vial de 5 mL.

- **Dosis y preparación;**

- Bolo de 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 minutos, luego en infusión continua a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. (entre 0,05-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. según respuesta).

- Diluir 1 vial (12,5 mg = 5mL) y añadir 45 mL de glucosa 5% (concentración de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$). En caso de niños con menor peso (< 20Kg) se podría diluir medio vial (6,25 mg= 2,5 mL) y añadir 47,5 mL de glucosa al 5%, resultando una concentración de 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

La tendencia actual es no administrar el bolo de carga inicial ya que provoca marcada hipotensión, con una dosis única en perfusión continua durante 24 h a la dosis de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (dosis máxima total de 12,5 mg). La duración del efecto es de unos 7 días. Si su administración induce hipotensión arterial y/o vasodilatación excesiva se asociará noradrenalina y/o se enlentecera la perfusión mientras sea preciso y/o se ajustará la precarga.

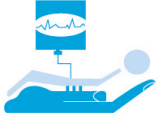


SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Bibliografía

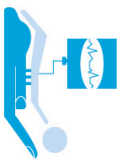
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook 14th edition. American Pharmaceutical Association. Ed. Hudson Lexi-Comp .2008.
- Nelson: Principios de Farmacoterapia. En Tratado de Pediatría Decimacuarta Edición. Nelson ed. Interamericana-Mc Graw-Hill; 304-312.
- Ruza F: Farmacología Clínica. En Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Tercera Edición. F. Ruza ed. Norma-Capitel. Madrid 2002;108-129.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537.
- Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. Intensive care Med. 2004;30:477-80.
- Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. Crit Care Med 2011; 39(3): 450-455.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013 (41): 580-637.
- Larsen GY, Mecham N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592.
- Annane 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; 370:676–684



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

- Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.
- De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
- Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A et al. 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; 37:666-88.
- Balcells J. Fármacos inotrópicos y vasoactivos. *An Pediatr Contin*. 2005;3(4):244-47.
- Comité de medicamentos de la Sociedad Española de Pediatría. *Pediamecum* edición 2012. acceso en <http://www.pediamecum.es/>



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

| Fármaco (nombre comercial) | PREPARACIÓN | | EQUIVALENCIA | | Rango Terapéutico mcg/Kg/min (mg/kg/h) | Dosis Carga | Compatibilidad | Estabilidad de la dilución (h) (sistema administr) |
|------------------------------|------------------------------------|---|---------------|-------------------|--|--------------------|-----------------------|--|
| | Volumen Dilución (Total ml.) | Fármaco a añadir en mg (máx. concentr.) | Dosis ml/h | Dosis mcg/min. | | | | |
| Dopamina (Dopamina) | 50 *** | 60 (x6) | 1 | 20 | 2-30 | | Si | 24 |
| Dobutamina (Dobutrex) | 50 *** | 60 (x6) | 1 | 20 | 3-30 | | Si | 24 |
| Adrenalina (Adrenalina) | 50 *** | 1,2 (x10) | 1 | 0,4 | 0,05-2 | | Si | 24 (proteger luz) |
| Noradrenalina (Levophed) | 50 * | 1,2 (x10) | 1 | 0,4 | 0,05-2 | | Si | 24 (proteger luz) |
| Isoproterenol (Aledrina) | 50 *** | 1,2 (x4) | 1 | 0,4 | 0,05-1 | | Si | 24 |
| Milrinona (Corotrope) | 50 *** | 6 (x8 ó puro) | 1 | 2 | 0,25-1 | 50 mcg/Kg 10 min | Si | 48 |
| Levosimendan (Simdax) | 50* | 1,2 (x2) | 1 | 0,4 | 0,05-0,2 (0,2/24h) | 6-12 mcg/Kg 10 min | Furosem, Nitroglic | 24 |
| Nitroglicerina (Solinitrina) | 50 *** | 3 | 1 | 1 | 0,5-20 | | Si | 24 (cristal, polietileno) |
| Nitroprusiato (Nitroprusiat) | 50 * | 3 | 1 | 1 | 0,2-8 | | No, vía única | 4 (Sistema opaco) |
| Labetalol (Trandane) | 50 *** | 60 | 1 | 20 | 4-50 (0,25-3) | 0,2-1mg/Kg 2-5 min | Si | 24 |
| Esmolol (Brevibloc) | 50*** | 125 (x4) | 1 | 42 | 50-200 | 0,1-0,5 en 1-2 min | Si | 24 |
| PgE1 (Aprostadi) | 50 *** | 0,3 | 1 | 0,1 | 0,03-0,2 | 0,1 mg/Kg 20 min | | 24 |

TABLA 1. FÁRMACOS VASOACTIVOS DE USO FRECUENTE EN PERFUSIÓN CONTINUA

(*) = SG5% (**) = SSF 0,9% (***) = SG5% ó SSF 0,9 %