

Inotrópicos en postoperatorio de cardiopatías congénitas

J.L. Pérez Navero

Jefe Servicio de Pediatría, Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) es una potencial complicación tras la cirugía cardiaca mediante circulación extracorpórea (CEC) que conlleva importantes alteraciones hemodinámicas y fisiopatológicas (Yurek, J.W. et al, 2016). Su incidencia en los pacientes pediátricos varía según las distintas series publicadas. Afecta al menos al 25% de los intervenidos. La aparición de un SBGC sigue un curso predecible en las horas posteriores a la CEC, con una disminución del rendimiento miocárdico frente a una elevación de la demanda de gasto cardiaco (GC). Cuando la demanda supera el aporte, se produce un shock. La identificación de este y la intervención temprana puede reducir la morbimortalidad (Epting CL et al 2016).

Dado el interés y las controversias que surgen en el manejo del SBGC se revisan el uso de inotrópicos durante el postoperatorio de cardiopatías congénitas.

Las catecolaminas tienen una vida media muy corta; su eficacia puede reducirse en situaciones de disfunción miocárdica y SBGC, por disminución y desensibilización de los receptores β . El efecto de estas aminas vasoactivas disminuye cuando el pH arterial es $< 7,20$. Se clasifican en endógenas: dopamina, adrenalina y noradrenalina y exógenas o sintéticas: dobutamina, isoproterenol y dopexamina.

Se ha propuesto una nueva clasificación de las drogas vasoactivas en las situaciones de shock, basada en sus efectos en el corazón (presencia o ausencia de efectos inotrópicos positivos) y en el tono vascular (vasoconstricción o vasodilatación). En esta clasificación se enfatiza la similitud y diferencias entre las drogas utilizadas como inotrópicos (inodilatadores e inoconstrictores) y vasopresores (vasoconstrictores e inoconstrictores) (Fig. 1).

Los inodilatadores, inoconstrictores y vasodilatadores, pueden incrementar el GC, aunque los inodilatadores tenderán a tener un mayor efecto, debido a la reducción de las RVS y el incremento de la contractilidad. Los

Efecto inotrópico directo		
Sí	No	
Inoconstrictores Noradrenalina Adrenalina Dopamina	Vasoconstrictores Fenilefrina Vasopresina Azul de metileno	Presores
Inodilatadores Dobutamina Milrinona Levosimendan	Vasodilatadores Nitroprusiato Nitroglicerina Nesiritide	Dilatadores
Inotrópicos	Vasoactivos puros	

FIGURA 1. Clasificación de los agentes vasoactivos. Modificado de J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2015; 20: 249-60.

TABLA 1. Efectos hemodinámicos de los inotrópicos.

Fármacos	GC/IC	RVS	PCWP	PAM	FC
Dopamina ($> 4 \mu\text{g/kg/min}$)	↑	↑	↑	↑	↑↑
Dobutamina	↑↑	↔↓	↔↓	↑↓↔	↑
Adrenalina	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Noradrenalina	↑↓	↑↑	↑	↑↑	↑
Milrinona	↑↑	↓↓	↓↓	↓↔	↑
Levosimendan	↑↑	↓↓	↓↓	↑	↔

GC: gasto cardiaco; RVS: resistencias vasculares sistémicas; PCWC: presión capilar pulmonar; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca.

vasoconstrictores e inoconstrictores son vasopresores e incrementan la PAM, con un mayor efecto de los inoconstrictores debido al aumento combinado de las RVS y del GC. En la tabla 1 se indican los efectos hemodinámicos de los principales inotrópicos

Entre los inotrópicos positivos que aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{++} destacan el levosimendan y el Pimobendan, que actúan aumentando la contractilidad cardiaca así como activando los canales de potasio en el musculo liso originando vasodilatación venosa. En los pacientes con disfunción ventricular sistólica el levosimendan aumenta el volumen sistólico (VS) y disminuye la presión pulmonar.

En los efectos fisiológicos de las drogas vasoactivas influyen entre otros factores la variabilidad interindividual en la respuesta a la dosificación, basada en la reserva cardiovascular, la fisiopatología de las cardiopatías congénitas (CC), la respuesta intrínseca a las drogas vasoactivas; así como las interacciones entre las aminas vasoactivas que pueden ser complejas. Estas tienen una respuesta no lineal, por lo que el incremento de la respuesta clínica conseguida con la titulación de las dosis disminuye al administrarse dosis más elevadas. El rango de los inotrópicos se afecta por diferentes factores entre ellos: la edad, madurez, indicaciones, tiempo transcurrido tras la cirugía y duración de la infusión. En la tabla 2 se indican los rangos de dosificación de inotrópicos según las guías de práctica clínica habituales.

La mayoría de los trabajos sobre inotrópicos y revisiones bibliográficas se han realizado en adultos, si bien muchos de sus resultados podrían ser extrapolables a pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca (IC), especialmente en el postoperatorio de CC tras su corrección quirúrgica

INOCONSTRICTORES

Los inoconstrictores son vasopresores más efectivos ya que directamente producen vasoconstricción y estimulan la contractilidad miocárdica para aumentar el GC y las RVS. La dopamina, adrenalina y noradrenalina como catecolaminas inoconstrictoras endógenas tienen un efecto dosis-respuesta con efecto fisiológico variable según el rango de dosis y la variabilidad en la

TABLA 2. Dosificación de los inotrópicos.

Medicación	Dosis inicial	Dosis rango habitual	Incremento de titulación cada 5-15 min para alcanzar objetivo hemodinámico	Destete del incremento cada 5-15 min basado en la respuesta
Dopamina	2-10 µg/kg/min 5-10 µg/kg/min (inotrópico) >10 µg/kg/min (vasopresor)	2-20 µg/kg/min	2-5 µg/kg/min 1 µg/kg/min	
Dobutamina	2,5-5 µg/kg/min	2,5-10 µg/kg/min	2,5-5 µg/kg/min. Alternativamente incremento dosis según GC/IC o SVO ₂	2,5-5 µg/kg/min
Adrenalina	0,02-0,05 µg/kg/min	0,02-1 µg/kg/min	0,02-0,05 µg/kg/min	0,02-0,05 µg/kg/min
Noradrenalina	0,01-0,04 µg/kg/min	0,01-1 µg/kg/min	0,02-0,04 µg/kg/min	0,02-0,04 µg/kg/min
Milrinona	0,25 µg/kg/min	0,25-0,75 µg/kg/min	Las dosis se incrementan según el GC/IC o SVO ₂	Puede ser suspendida sin destete
Levosimendan	Carga: 12-24 µg/kg/min No se suele utilizar	Inicio: 0,05 Mantener: 0,2 µg/kg/min	Incremento progresivo hasta 0,2 µg/kg/min	No precisa destete

dosis respuesta interpacientes (Hollenberg SM et al, 2011). Particularmente a dosis bajas la dopamina y adrenalina estimulan los receptores β_1 miocárdicos aumentan la contractilidad. A dosis altas incrementa la estimulación de los receptores α_1 y producen un progresivo aumento de las RVS y de la PAM. La dopamina y la adrenalina a baja dosis se indican como soporte inotrópico y para incrementar la FC, mientras que a dosis altas actúan como vasopresores. Los inoconstrictores producen riesgo de taquicardia, arritmias, isquemia miocárdica y tisular. La noradrenalina es un inoconstrictor de primera línea, mientras que la adrenalina y dopamina se utilizan para aumentar el GC y/o la FC (Vincent JL et al 2013); Brangash MN et al 2012).

La dopamina a dosis farmacológica activa los receptores dopaminérgicos y los receptores β_1 e incrementa indirectamente la estimulación α_1 . Los receptores dopaminérgicos producen vasodilatación en las arteriolas mesentéricas y renales e inhibe la reabsorción tubular de sodio. El efecto clínico de la dopamina es dosis-dependiente. Baja dosis de dopamina (< 4 µg/kg/min) activa los receptores dopaminérgicos, originando vasodilatación esplénica y renal con natriuresis que incrementa la diuresis, con efectos variables y transitorios en el aclaramiento de creatinina y en el flujo sanguíneo renal. Dosis moderada de dopamina (4-10 µg/kg/min) activan los receptores β_1 produciendo efecto inotrópico y cronotrópico que incrementa la PAM, la FC, el VS y el GC.

Respecto al efecto de la dopamina en el GC la dosis habitual es de 4 a 6 µg/kg/min con incremento en las RVS a dosis más altas. Dosis vasopresoras de dopamina (> 10 µg/kg/min) aumenta la estimulación de α_1 y la PAM mediante incremento progresivo de las RVS sin aumento adicional en el GC. La dopamina no es recomendable utilizarla como soporte vasopresor. En más del 60% de los pacientes en shock con falta de respuesta a la dopamina a dosis de 20 µg/kg/min, cuando se cambia a noradrenalina se estabiliza la PAM.

La adrenalina es un potente agonista de los receptores α_1 y β_1 tiene una actividad β_2 más fuerte que la noradrenalina. A baja dosis (0,01-0,1 µg/kg/min) se utiliza para incrementar el GC y/o la FC vía estimulación de los receptores β_1 y β_2 . En el postoperatorio de cirugía cardíaca bajas dosis de adrenalina (0,03-0,04 µg/kg/min) incrementa el VS, el GC y la PAM con producción de menos taquicardia que la dobutamina (5 µg/kg/min). La adrenalina se utiliza como inotrópico en los pacientes con hipotensión importante tras cirugía cardíaca cuando no presentan isquemia miocárdica (Hollenberg SM et al 2011). Se ha descrito que la adrenalina a dosis elevadas produce aumento de la vasoconstricción mediada por los receptores α_1 con un efecto inotrópico similar a la combinación de noradrenalina y dobutamina (Levy B et al 2011).

La noradrenalina es un potente agonista α_1 y agonista leve-moderado β_1 con mínima actividad β_2 . Entre sus efectos hemodinámicos destaca la vasoconstricción mediada por α_1 y el aumento de las RVS mientras que la activación de β_1 produce un efecto inotrópico para mantener el GC (Rokytka R Jr et al 2010). El incremento de la dosis de noradrenalina puede aumentar el GC en algunos pacientes debido a la activación de β_1 , aumento del retorno venoso y mayor capacidad de respuesta a cargas de volumen (Maas J et al 2013). En pacientes con disfunción miocárdica la noradrenalina como vasoconstrictor puro puede reducir el GC, debido a que origina incremento de la postcarga; no obstante muchos pacientes con shock cardiogénico

mantienen el GC durante el tratamiento con noradrenalina (Rokytka R Jr et al 2010). Como vasopresor la noradrenalina es aproximadamente 100 veces más potente que la dopamina y aproximadamente de 3 a 5 veces más potente que la fenilefrina por aumento de la PAM, la dosis de 0,5 a 1 µg/kg/min son considerablemente elevadas; no está definida aún la máxima dosis de noradrenalina en el shock refractario. La noradrenalina puede producir disminución refleja en la FC al aumentar la PAM.

INODILADORES

Los inodiladores incrementan el VS y el GC mediante la estimulación directa de la contractilidad miocárdica junto con la postcarga reducida por la vasodilatación sistémica (RVS disminuidas), frecuentemente tiene un efecto cronotrópico positivo contribuyendo a incrementar el GC. La Milrinona, el levosimendan y la dobutamina son los inodiladores más frecuentemente utilizados en el fallo cardíaco durante el postoperatorio de CC para incrementar el GC y el transporte de oxígeno. Los inodiladores pueden producir hipotensión por excesiva vasodilatación, así como taquiarritmia por la sobrecarga de calcio celular en el miocardio e isquemia miocárdica por la desigualdad entre la demanda y la oferta de oxígeno (Pirracchio R et al 2013). En situaciones de disfunción miocárdica tras CEC en ausencia de hipotensión es preferible indicar un inodilador en vez de un inoconstrictor para aumentar el GC, debido a un efecto más favorable en la postcarga, en las presiones de llenado y en el flujo sanguíneo miocárdico.

La Milrinona inhibe la Fosfodiesterasa 3, produce vasodilatación pulmonar y sistémica con disminución de las RVS y de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). En la mayoría de los estudios clínicos la Milrinona se utiliza con dosis de inicio y mantenimiento 0,5 µg/kg/min; sin embargo en la práctica clínica es preferible emplear dosis menores de inicio. La vida media de la milrinona puede incrementarse de 2 a 3 horas a 4 a 6 horas en pacientes con fallo renal. Por lo que hay que tener cuidado con la dosificación en insuficiencia renal. La milrinona conserva su actividad inotrópica y produce efectos hemodinámicos sostenidos. La combinación de Milrinona con un agonista directo β_1 puede incrementar el GC en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) aguda. La milrinona se indica como inovasodilatador a la salida de CEC y en el postoperatorio inmediato de corrección quirúrgica de CC. Burkhardt BE et al 2015, para valorar la efectividad del uso profiláctico de milrinona para prevenir el SBGC en el postoperatorio de CC, seleccionaron ensayos clínicos controlados aleatorios realizados en pacientes pediátricos desde recién nacidos a 12 años de edad. Realizaron búsquedas bibliográficas en MEDLINE, EMBASE y Web of Science, así como registros de ensayos clínicos y listas de referencias de estudios publicados. Tres de los cinco estudios incluidos compararon milrinona versus levosimendán; un estudio comparó milrinona con placebo y otro comparó milrinona versus dobutamina, con 101, 242 y 50 pacientes, respectivamente. Tres de los ensayos tenían bajo riesgo de sesgo. En un estudio que comparó dosis de milrinona y placebo, hubo evidencia que la milrinona redujo el riesgo de SBGC. Los resultados de los otros dos estudios no proporcionaron suficiente información para determinar si la milrinona disminuye menos el riesgo de SBGC en comparación con el

levosimendán. No hubo pruebas suficientes para sacar conclusiones sobre el efecto de la milrinona en comparación con levosimendán o con dobutamina en relación con la puntuación máxima en la escala inotrópica, la duración de la ventilación mecánica, tiempo de estancia en cuidados intensivos y mortalidad. El número de pacientes que requirieron soporte mecánico en estas series fue bajo. No se pudo demostrar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para la incidencia de hipotensión, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de < 50%, reducción de la fracción de acortamiento del VI < 28% y niveles elevados de transaminasas.

Lee J et al 2014 estudio la seguridad y eficiencia de la milrinona utilizada ≥ 3 días en pacientes pediátricos con CC. Revisaron 745 pacientes del 2005 al 2012. La milrinona fue el fármaco de elección utilizado después de CEC en el 97,9% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 3 a 64,4 días (≥ 7 días en 149 pacientes). La FE y fracción de acortamiento del VI mejoró en los pacientes tratados con milrinona. La disminución de la dosis debido a hipotensión, solo se indicó en 4 pacientes. Se produjeron diversas arritmias en el 10,3%, en estos solo se modificó la dosificación para el manejo de las arritmias en 3 pacientes. El análisis multivariable indicó que el desarrollo de arritmias no se influyó por el uso de milrinona. Cuando se utilizó ≥ 3 días fue eficaz en la prevención del SBGC tras CEC cuando se combinó con otros inotrópicos. Ello sugiere que la milrinona se puede emplear con seguridad en el postoperatorio de CC.

La dobutamina aumenta la contractilidad miocárdica vía estimulación de los receptores $\beta 1$ y de los $\beta 2$ y ligera actividad agonista $\alpha 1$ produciendo una fuerte dosis-dependencia con aumento en el VS y GC así como incremento moderado en la FC y un efecto variable en la PAM. La dobutamina baja ligeramente la RVS excepto a dosis elevadas (> 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). La dobutamina puede aumentar la PAM así como el GC y disminuir ligeramente las RVS en el shock cardiogénico cuando el GC basal es bajo y las RVS están elevadas. La dobutamina puede producir hipotensión cuando el GC aumenta ligeramente y las RVS disminuyen significativamente. La dobutamina produce incremento dosis-dependiente de la FC con dosis bajas (hasta 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) aumentando el VS por efecto inotrópico sin taquicardia significativa. A dosis de > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ produce empeoramiento de la taquicardia con aumento mínimo del GC debido a la disminución del VS por disminución del tiempo del llenado diastólico. Al comparar la dobutamina y la dopamina a dosis de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mi}$, la dopamina origina PAM y RVS más elevadas; la dobutamina muestra un aumento del GC y mayor reducción en las presiones de llenado cardíaco. La dobutamina podría indicarse en los pacientes con inestabilidad hemodinámica en shock cardiogénico por su baja vida media (< 2 minutos) y por su rápido efecto permite mejorar el GC (Hollenger SM et al 2011). El uso prolongado de dobutamina puede producir taquiflaxia vía disregulación de los receptores $\beta 1$, requiriendo disminuir la titulación para mantener su efecto (Petersen JW et al 2008). El carvedilol como β -bloqueante indicado en IC con disfunción del VI pueden enmascarar el efecto inotrópico de la dobutamina, necesitando altas dosis (Wang XC et al 2015).

Al comparar la milrinona y la dobutamina ambas originan mejoría similar en el GC cuando se titulan a dosis efectiva en la IC. No obstante individualmente cada paciente puede responder mejor a una droga que a otra. La Milrinona produce mayor vasodilatación y reducción de las presiones de llenado cardíacas; también reduce las RVP más que la dobutamina, siendo preferible su uso en los pacientes con disfunción ventricular derecha. La milrinona es preferible en los pacientes con IC, especialmente en presencia de hipertensión pulmonar, fallo ventricular derecho o en tratamiento con β -bloqueantes. La dobutamina produce más taquicardia, arritmias, hipertensión e isquemia miocárdica que la milrinona, mientras que esta última es más probable que cause hipotensión.

El levosimendán es un inotrópico sensibilizador del calcio, que potencia la contractilidad miocárdica al aumentar la afinidad de la troponina C por el calcio sin elevar las concentraciones intracelulares de este, mejora el GC y el VS (Joseph SM et al 2009). En un estudio sobre farmacocinética de levosimendán en pacientes pediátricos con CC sometidos a cateterismo, evaluados para cirugía cardíaca se observó que el perfil farmacocinético de levosimendán en niños es similar al de pacientes adultos con IC (Turunlahti M et al 2004). En otro estudio descriptivo retrospectivo sobre la utilización

de levosimendán en niños con CC sometidos a corrección quirúrgica en el que se evaluaron las variables hemodinámicas y analíticas pre y posadministración de levosimendán, los fármacos vasoactivos utilizados y sus dosis, así como las reacciones adversas. Se incluyeron 42 niños, entre 4 días y 5,75 años de edad (mediana: 92 días). El rango de dosis osciló entre 0,1-0,6 $\mu\text{g}\times\text{kg}^{-1}\times\text{min}^{-1}$. La dosis inicial fue aumentando o disminuyendo según las necesidades de soporte vasoactivo. La supervivencia acumulada en los pacientes quirúrgicos a los 30 días posadministración fue del 80%. No hubo un criterio uniforme en la utilización de levosimendán, empleándose como agente de rescate. La supervivencia acumulada fue similar a la encontrada en otros ensayos clínicos con levosimendán en adultos (Fernández de Palencia-Espinosa MA et al 2012). Bergh CH et al 2010 en un ensayo clínico con adultos en tratamiento con betabloqueantes con IC aguda descompensada comunicaron que no hubo superioridad del levosimendán respecto a la dobutamina, con una tendencia favorable al levosimendán a las 24 h de iniciarse la infusión. En cambio, dos metanálisis mostraron que el levosimendán tiene un efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia a largo plazo en comparación con la dobutamina (Landoni G, et al. 2012).

En la tabla 3 se indican las opciones farmacológicas para el manejo circulatorio postoperatorio de las cardiopatías congénitas. Modificado de Shekerdemian L. Heart 2009; 95:1286-1296

Manejo de inotrópicos en UCIP durante el postoperatorio de cardiopatías congénitas

El mantenimiento del GC y del balance de oxígeno evitando disoxia es el primer objetivo tras la corrección quirúrgica de las CC. Debido a que tras la CE es frecuente la disfunción miocárdica el soporte farmacológico postoperatorio es necesario. Los inotrópicos y vasodilatadores se utilizan para mejorar la función cardíaca tras la cirugía. La adrenalina, dopamina y milrinona son frecuentemente utilizadas en la práctica clínica así como la noradrenalina y el levosimendán. Muchas UCIP aún consideran la adrenalina como inotrópico de elección. Algunas prefieren dopamina y otras en cambio emplean una combinación de inotrópicos y vasodilatador o un inodilatador. Los inhibidores de la fosfodiesterasa son más utilizados en determinadas situaciones cuando se sospecha disturbio miocárdico con disregulación de los receptores β . No existe hasta el momento actual ningún inotrópico ideal, cada uno tiene sus inconvenientes. Lo mejor es seguir las guías clínicas y aprender el uso de los inotrópicos basándonos en nuestra práctica clínica. Así, Rizza A et al 2016, en un estudio sobre el manejo del SBGC bajo en CC realizado en 14 hospitales italianos describen que la dopamina y la milrinona fueron las drogas más frecuentemente empleadas. El 86% de los centros indicó solo milrinona al inicio del tratamiento de SBGC con RVS elevadas y levosimendán como segunda elección preferente. La adrenalina fue la primera de elección (10 centros), en los casos de SBGC con bajas RVS. La dopamina fue la segunda droga de elección (4 centros), seguida de la noradrenalina y vasopresina (3 centros). Para el tratamiento de SBGC con RVP elevadas la milrinona fue la primera elección (8 centros), seguido del óxido nítrico inhalado (5 centros).

Ishihara S et al 2016 realizaron una revisión sistemática, meta-análisis y meta-regresión de 35 estudios de pacientes adultos con IC aguda, concluyeron que en el SBGC con FEVI reducida, las presiones de llenado ventricular derechas e izquierdas mejoraron de forma similar con inotrópicos que con vasodilatadores. Para la revisión bibliográfica utilizaron los trabajos publicados en PUBMED, EMBASE Y COCHRANE en 3016 pacientes que tenían insertado un catéter arterial pulmonar. Los pacientes incluidos tenían una media de FEVI de 24 %, niveles plasmáticos de péptido natriurético tipo B de 892 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ambas presiones de llenado ventricular izquierdo y derecho estaban elevadas. La presión capilar pulmonar (PAWP) estaba en 25 mmHg (rango 17-31 mmHg) y la presión atrial derecha (PAD) 12 mmHg (rango 7-18 mmHg). Los inotrópicos y los vasodilatadores tuvieron un efecto similar en la PAWP: -63 mmHg (95% CI -76 a -4 mmHg) respectivamente y PAD: 39 mmHg (95% CI -3,8 a -2; 1 mmHg) y -2,8 mmHg (95% CI -3,8 a -1,7 mmHg) respectivamente. Entre los inotrópicos, los inodilatadores como el levosimendán, tuvo un mayor efecto beneficioso en las presiones de llenado del VI que la dobutamina.

Se ha considerado de interés la evaluación del *Inotropic Score* (IS) o

TABLA 3. Opciones terapéuticas en el manejo del postoperatorio de las cardiopatías congénitas.

	Objetivos hemodinámicos	Efectos deseados	Recomendaciones actuales	Otras opciones y recomendaciones
Circulación biventricular temprana tras CEC	<ul style="list-style-type: none"> • Poscarga • ± Contractilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación o inodilatación • Ligera estimulación inotrópica 	<ul style="list-style-type: none"> • Milrinona/levosimendan • Baja dosis adrenalina o dopamina <i>vs.</i> dobutamina 	
Disfunción sistólica severa	<ul style="list-style-type: none"> • Contractilidad • Poscarga 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación inotrópica • Inodilatación 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja dosis adrenalina o dopamina <i>vs.</i> dobutamina • Milrinona/levosimendan 	<ul style="list-style-type: none"> • Soporte circulatorio mecánico
Disfunción diastólica	<ul style="list-style-type: none"> • Precarga • Control tono vascular sistémico 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja dosis noradrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener precarga con infusión cuidadosa de expansores
Intervención tipo Norwood	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción poscarga • Buena contractilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Ligera estimulación inotrópica 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitroprusiato fenoxibenzamina • Dopamina <i>vs.</i> dobutamina o bajas dosis adrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> • Milrinona
Shunt arterial sistémico-pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener presión de perfusión diastólica • Aumento de la perfusión sistémica 	<ul style="list-style-type: none"> • Mínima vasoconstricción (por presión diastólica) • Inodilatación 	<ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalina • Dopamina <i>vs.</i> dobutamina 	

TABLA 4. Regresión logística univariante y multivariante para la predicción del síndrome de bajo gasto cardiaco tras la cirugía cardiaca en circulación extracorpórea.

Factor pronóstico de SBGC tras CEC	Análisis univariable			Análisis multivariante		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	p
Edad (meses)	0,985	0,966-1,001	0,065	0,984,	0,969-1	0,045
Duración CEC (min)	1,017	0,999-1,034	0,063	1,015	1,004-1,026	0,009
Duración de isquemia	0,994	0,978-1,010	0,460			
Aristóteles score	1,148	0,828-1,593	0,408			
VIS 2 horas	1,040	1,011-1,069	0,007	1,042	1,013-1,071	0,004

Factor pronóstico de SBGC tras CEC	Análisis univariable			Análisis multivariante		
	OR	95% IC	P	OR	95% CI	p
Edad (meses)	0,983	0,967-0,999	0,042	0,981,	0,966-0,996	0,015
Duración CEC (min)	1,013	0,996-1,029	0,131	1,015	1,004-1,027	0,006
Duración de isquemia	0,997	0,982-1,013	0,728			
Aristóteles score	1,211	0,894-1,640	0,215			
VIS 12 horas	1,023	0,998-1,049	0,07	1,026	1,002-1,051	0,036

IC: intervalo de confianza; CEC: circulación extracorpórea; SBGC: síndrome de bajo gasto cardiaco; OR: odds ratio; VIS: Vasoactive Inotropic Score.

Vasoactive Inotropic Score (VIS) [10 x (dobutamina (µg/kg/min) + dopamina (µg/kg/min) + milrinona (µg/kg/min) + 100 x adrenalina (µg/kg/min) + noradrenalina (µg/kg/min) + vasopresina (mUnits/kg/min)], como biomarcadores pronóstico de cirugía cardiaca tras corrección de CC. García RU et al 2016 revisaron 149 pacientes de 10 a 18 años (media 13,9) con CC intervenidos mediante CEC desde el 2009 al 2014 valorando el valor del VIS durante las primeras 48 horas del postoperatorio e incorporando las dosis de seis aminas vasoactivas. Se consideró pronóstico adverso la necesidad de RCP, soporte mecánico, arritmias, infección, fallo renal agudo, daño neurológico o exitus. El máximo VIS a las 24 y 48 horas tras CEC fue significativamente más elevado en los pacientes que sufrieron resultados adversos (27), que fueron los que tenían tiempos de isquemia y de CEC más prolongados, mayor incidencia de fallo renal, y mayor estancia hospitalaria comparados con los pacientes que no tuvieron resultados adversos (122).

En nuestra experiencia en un estudio piloto observacional realizado durante dos años que incluye 117 niños (edad 10 días a 120 meses) con CC intervenidos mediante CEC, clasificados según necesidad de soporte inotrópico

durante las primeras 48 horas del postoperatorio teniendo en cuenta el VIS a las 2 y 12 horas de la CEC observamos en el análisis de regresión logística univariante y multivariante para la predicción de SBGC a las 48 horas de la corrección quirúrgica, que la edad, la duración de la CEC y el VIS a las 12 horas del ingreso en CIP fueron factores pronóstico para el desarrollo de SBGC (Tabla 4). Ajustando por edad, duración de CEC, tiempo de isquemia y escala de Aristóteles cada aumento del porcentaje del VIS a las 12 horas incrementa un 4% el riesgo de SBGC a partir de las 48 horas del postoperatorio. Observamos que la probabilidad de SBGC a partir de las 48 h de ingreso en CIP es mayor cuanto mayor sean las necesidades de inotrópicos tanto a las 2 y 12 horas de la CEC. Ajustando por edad y la duración de CEC el riesgo de SBGC a partir de las 48 horas del postoperatorio se incrementa en un 4% por cada incremento del VIS a las 12 horas.

Si buscamos un punto de corte para el VIS a las 2 y 2 horas que nos pronostique con mayor probabilidad el SBGC, observamos que un VIS ≥ 20 a las 2 horas presenta una especificidad de 73,8% que aumenta hasta un 90% a las 12 horas (Fig. 2 y Tabla 5).

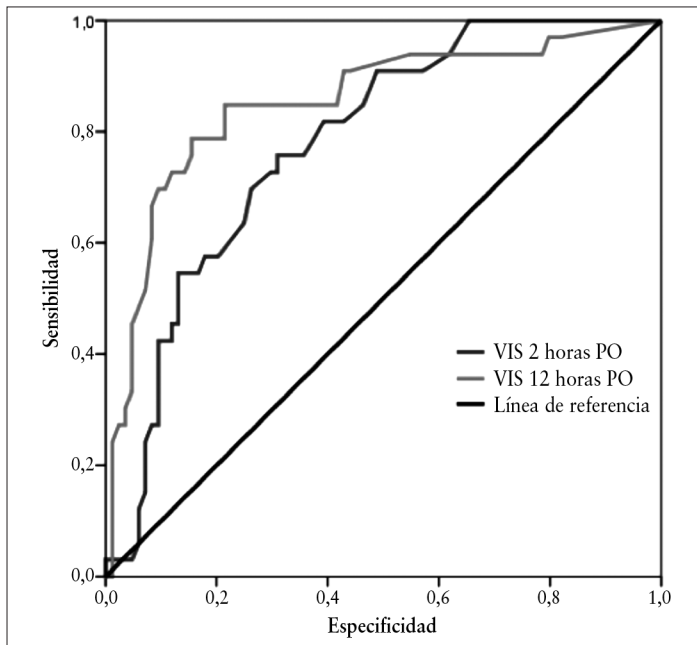


FIGURA 2. Curvas ROC para el diagnóstico del síndrome de bajo gasto cardiaco a las 48 horas del posoperatorio. El área bajo la curva de VIS 2 horas del posoperatorio fue de 0,780 (IC95%, 0,694-0,866); el área bajo la curva de VIS 12 horas del posoperatorio fue de 0,852 (IC95%, 0,768-0,936). VIS: Vasoactive Inotropic Score.

TABLA 5. Valor diagnóstico de los niveles de VIS a las 2 horas y a las 12 horas del posoperatorio de cirugía cardiaca para la predicción del síndrome de bajo gasto cardiaco.

Punto de corte	Sensibilidad (95% CI)	Especificidad (95%CI)	VPP	VPN
VIS ≥ 20 a las 2 h	69,7 (53-86)	73,8% (64-84)	51% (35-67)	86% (78-94)
VIS ≥ 20 a las 12 h	69% (52-86)	90% (82-96)	71% (54-89)	88% (80-95)

VIS: Vasoactive Inotropic Score; VPP: *valor predictivo positivo*. VPN: *valor predictivo negativo*.

TABLA 6. Correlaciones entre el IS a las 2 horas y variables de evolución.

	Horas_VM	Estancia UCI	Supervivencia	ECMO_48H
VIS2	r	0,454**	0,507**	0,236*
	p	0,000	0,000	0,010
	N	117	117	117
VIS12	r	0,551**	0,546**	0,232*
	p	0,000	0,000	0,012
	N	117	117	117

Encontramos asociaciones importantes entre el VIS a las 2 y 12 h con el tiempo de ventilación mecánica, la necesidad de ECMO en las primeras 48 h tras CEC y el tiempo de estancia en CIP (Tabla 6). Este indicador pronóstico de soporte vasoactivo puede ayudar en la estratificación de los riesgos y en la elección de la cirugía en las CC complejas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bangash MN, Kong ML, RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol*. 2012; 165: 2015-33.

- Bergh CH, Andersson B, Dahlström U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, Ullman B, Wikström G. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 404-10.
- Burkhardt BE, Rücker G, Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD009515.
- Epting CL, McBride ME, Wald EL, et al. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016; 14: 14-23.
- Fernández de Palencia-Espinosa MA, Cárceles-Barón MD, Blázquez-Álvarez MJ, et al. Retrospective descriptive study about the use of levosimendan in children undergoing surgical correction for congenital heart disease. *Rev Esp Anesthesia Reanim*. 2012; 59: 489-96.
- García RU, Walters HL 3rd, Delius RE, et al. Vasoactive Inotropic Score (VIS) as Biomarker of Short-Term Outcomes in Adolescents after Cardiothoracic Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2016; 37: 271-7.
- Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 847-55.
- Ishihara S, Gayat E, Sato N, et al. Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105: 971-980. Review.
- Jentzer JC, Coons JC, Link CB, et al. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20: 249-60.
- Joseph SM, Cedars AM, Wealds GA, et al. Acute decompensated heart failure. Contemporary medical management. *Tex Heart Inst J*. 2009; 36: 510-20.
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012; 40: 634-46.
- Lee J, Kim GB, Kwon HW, et al. Safety and efficacy of the off-label use of milrinone in pediatric patients with heart diseases. *Korean Circ J*. 2014; 44: 320-7.
- Levy B, Dusang B, Annane D, et al; College Interregional des Réanimateurs du Nord-Est. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2172-7.
- Levy B, Pérez P, Perny J, et al. 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: 450-5.
- Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, et al. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med*. 2013; 41: 143-50.
- Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008; 36(1 Suppl): S106-11.
- Pirracchio R, Parenica J, Resche Rigon M, et al; GREAT network. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e71659.
- Rizza A, Bignami E, Belletti A, et al. Vasoactive Drugs and Hemodynamic Monitoring in Pediatric Cardiac Intensive Care: An Italian Survey. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016; 7: 25-31.
- Rokyta R Jr, Tesarova J, Pechman V, et al. The effects of short-term norepinephrine up-titration on hemodynamics in cardiogenic shock. *Physiol Res*. 2010; 59: 373-8.
- Shekerdemian L. Perioperative manipulation of the circulation in children with congenital heart disease. *Heart*. 2009; 95: 1286-96.
- Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 457-62.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1726-34.
- Wang XC, Zhu DM, Shan YX. Dobutamine Therapy is Associated with Worse Clinical Outcomes Compared with Nesiritide Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15: 429-37.
- Yuerek M, Rossano, JW, Mascio, CE, Shaddy RE. Postoperative management of heart failure in pediatric patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016; 14: 201-15
- Tariq S, Aronow WS. Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 29060-8.

Vasoconstrictores

J.M. González Gómez

UCIP. Hospital Regional Universitario Málaga.

RECUERDO FISIOLÓGICO

Para una mejor comprensión de la terapia vasoconstrictora, puede ser interesante realizar un breve repaso de la fisiología cardiovascular. El sistema cardiocirculatorio se puede dividir en varios componentes y es importante comprender las interacciones entre ellos. El circuito podemos iniciarlo en la cámara cardiaca izquierda que bombea la sangre a los vasos arteriales de gran calibre de la circulación sistémica, con una función de conducción, siendo un circuito de alta presión. Posteriormente las pequeñas arterias y arteriolas, con capas de fibra muscular con capacidad de producir vasoconstricción y redistribuir flujos a distintos territorios. Seguidamente la sangre llega a los capilares sistémicos, con función de intercambio. Son vasos de un calibre mínimo, pero en conjunto suponen una gran superficie de intercambio. La velocidad en ellos es mínima. Posteriormente las vénulas y venas, con una función de reservorio, permiten el retorno de la sangre a la cavidad derecha cardiaca, que a través de la circulación menor hacia los pulmones regresa al corazón izquierdo.

Algunas consideraciones a tener en cuenta:

- El reparto de las resistencias vasculares está fundamentalmente determinado por las pequeñas arterias y arteriolas (47% de las resistencias totales).
- El reparto del volumen: El 65% del volumen sanguíneo, se encuentra en las venas, constituyendo un “almacén” de sangre, gracias a su mayor distensibilidad y su mayor capacidad al ser un sistema de baja presión.
- Reparto de flujo entre órganos: Cada órgano recibe un flujo (Q) que es un porcentaje del gasto cardiaco (GC), para suplir un determinado consumo (VO₂) propio de cada órgano. Por ejemplo el cerebro recibe un Q: 13% para VO₂: 21%. Los riñones Q: 20% y VO₂: 7%. El porcentaje de flujo, es redistribuible en función de las situaciones clínicas. Por ejemplo, en caso de ejercicio físico, aumenta el flujo a los músculos, en caso de digestión aumenta el intestinal, en caso de hipertermia, aumenta el cutáneo, etc. Dos órganos que deben mantener el flujo para mantener sus funciones son el cerebro y el corazón (circulación coronaria Q: 4%, V: 11%). En caso de bajo gasto cardiaco, se producen dos fenómenos de compensación: la redistribución de flujos a órganos prioritarios (gracias a la VSC de arteriolas) y el aumento de la capacidad de extracción de O₂ de los tejidos. En condiciones normales el cociente de extracción de O₂ (O₂ER) suele ser 0,2-0,25. En caso de caída del GC, puede aumentar para mantener el consumo de los órganos constantes, hasta un máximo de 0,6-0,7, a partir del cual empezará el metabolismo anaerobio y la producción de acidosis láctica.

La ley de Ohm, establece que el flujo de un fluido (gas o líquido) a través de un conducto, se mueve siempre debido a una diferencia de presión (ΔP) entre un punto A y un punto B, y en contra de una resistencia (R) a

ese movimiento. Esa resistencia es explicada a su vez por la Ley de Hagen-Poiseuille, que establece que es directamente proporcional a la longitud del conducto (l), a la viscosidad del fluido (η), e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del conducto (r^4).

Ley de Ohm: $Q = \Delta P / R$

Ley de Hagen-Poiseuille: $R = 8 \cdot \eta \cdot l / \pi \cdot r^4$

La ley de Ohm explicaría el flujo en un órgano en particular, en función a la presión media de entrada al órgano menos la presión venosa de salida, dividido por las resistencias de ese órgano (por ejemplo el flujo cerebral sería PAM-PIC / RV cerebrales). También sirve para explicar el flujo global a nivel sistémico y a nivel pulmonar, siendo las fórmulas respectivas: $Q_s = (PAM - PAD) / RVS$ y $Q_p = (PMAP - PAI) / RVP$, donde PAM: presión arterial media; PAD: presión aurícula derecha; PMAP: presión media arteria pulmonar; PAI: presión aurícula izquierda; RVS: resistencia vascular sistémica y RVP: resistencia vascular pulmonar. Si consideramos un adulto sano con PAM 100 mmHg, PAD: 3 mmHg, y un IC de 80 ml/latido x 70 latido/minuto, nos sale una presión de perfusión de 97 mmHg que entre 5,6 L/min, resultaría una RVS de 17,3 mmHg · min · L⁻¹. Si esas unidades de resistencias, conocidas como unidades Wood, las multiplicamos por 80, se convierten en dynas·cm⁵, en nuestro caso 1440. Si generalmente la PAMP es la cuarta parte de la PAM, y como son 2 circuitos en serie ($Q_p = Q_s$), matemáticamente RVP será también la cuarta parte de RVS.

La velocidad del flujo sanguíneo va disminuyendo progresivamente desde los grandes vasos (18 cm·s⁻¹) a las arteriolas y finalmente a los capilares (0,02-0,1), para volver a subir en las vénulas y en las grandes venas. La caída de presión si es siempre en descenso con presiones medias de 100 en grandes arterias, 40 en pequeñas y en arteriolas, 25 en capilares, 20 en vénulas y 2-4 en venas cavas.

Existen varios puntos fisiopatológicos de interés en el circuito, que coinciden generalmente con los cambios de segmentos: 1) Corazón-vasculatura arterial sistémica, 2) Arteriolas-Red capilar. 3) Red capilar-Sistema venoso, 4) Sistema venoso-Corazón.

En el primer punto hay que destacar, un concepto que está muy de actualidad en la monitorización hemodinámica que es el denominado acoplamiento ventrículo-arterial (AVA). Con AVA nos referimos a la óptima relación entre un ventrículo que eyecta y un sistema arterial que recibe ese flujo, y ambos trabajan en un sistema de eficiencia energética. Si la contractilidad o el tono vascular es demasiado alto o bajo y no están acoplados V y A, puede producirse un fallo cardiaco. Existe un óptimo AVA cuando no hay excesivos cambios en la presión del V y la energía mecánica en la eyección es transferida completamente al sistema arterial. AVA ha sido definido como el cociente entre la elastancia arterial (Ea) y la elastancia ventricular (Ees). Este cociente ha sido propuesto como método de evaluar la interacción entre el trabajo cardiaco y la función vascular, de tal forma que cuando ese cociente está cercano a 1, la eficiencia del sistema es óptima, es decir V funciona con el menor consumo a la hora de eyectar. El balance entre el consumo miocárdico

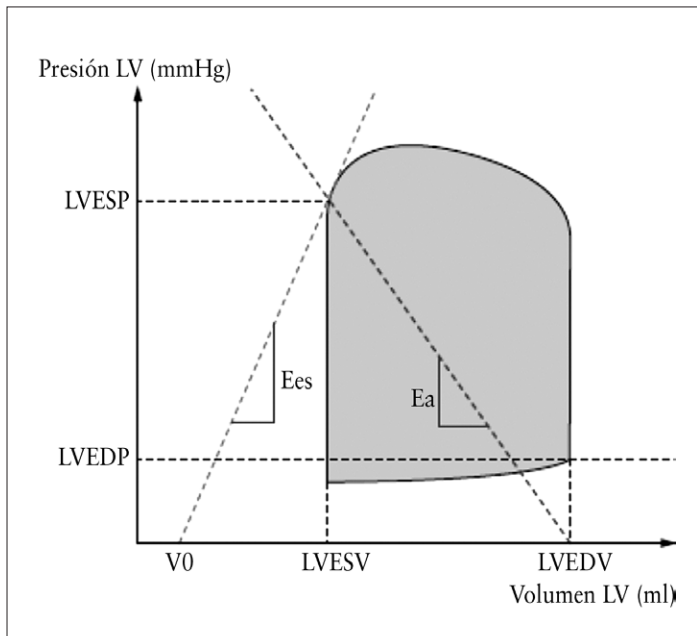


FIGURA 1. Curva de presión-volumen ventricular. EDV: volumen al final de la diástole; ESV: volumen al final de la sístole; ESP: presión al final de la sístole; EDP: presión al final de la diástole. Se muestran las pendientes de Ea y Ees. Modificado de Guarracino F.

de O_2 y la energía requerida para realizar el trabajo es óptima cuando V y A están acoplados. En la figura 1, se representa un bucle presión-volumen cardíaco. En él se representa los cambios de volumen en función de los cambios de presión y podemos establecer varios puntos para realizar la gráfica, como son el volumen al final de la diástole (EDV) y al final de la sístole (ESV) y los puntos de presión en sístole (ESP) y en diástole (EDP). El área de la curva generada en un latido representa la energía mecánica total durante ese latido y tiene una relación lineal con el consumo de O_2 miocárdico. Ea está definida como la pendiente que une el volumen diastólico con el punto de presión al final de la sístole. Ees se define como la pendiente de la línea que une ese mismo punto de presión con el punto de volumen 0 (V0). Ea (mmHg/ml) es una expresión de la poscarga total expuesta al ventrículo y representa una compleja asociación de distintas propiedades arteriales como la rigidez arterial, la compliance y la resistencia al flujo. Así, la compliance arterial total, impedancia y el intervalo de tiempo sistólico-diastólico son componentes de la carga arterial. Prácticamente puede ser definida como la capacidad de las arterias para aumentar la presión cuando el volumen aumenta.

El único método validado no invasivo para evaluar Ea/Ees es el desarrollado por Chen que utiliza la ecocardiografía para medir áreas sistólica y diastólica, fracción de eyección, VS, intervalo de tiempo sistólico y diastólico preyección. Y ello se acopla con las medidas de presión sistólica y diastólica. Así Ea, es calculada como (ESP/VS) . ESP estimado como 0,9 PAS. Como estas medidas se pueden realizar a pie de cama, es posible evaluar el AVA en pacientes críticos. Existen causas de desacoplamiento AV generados por $\downarrow Ees$ o por $\uparrow Ea$, pudiendo dirigir la terapia al trastorno primario (inotrópicos vs vasodilatadores).

Otro de los puntos críticos en fisiología es la unión arteriolas-Red capilar. Los esfínteres arteriolas son los encargados de producir la redistribución de flujos. En la red capilar confluyen todos los elementos para poder realizar una adecuado intercambio de solutos (baja velocidad, amplia superficie de intercambio, etc.). La adecuada función de la red capilar, es clave para el adecuado funcionamiento tisular. Pudiendo ser causa de fallo celular, a pesar de que la situación hemodinámica global puede ser óptima. En la actualidad hay muchas herramientas para intentar valorar la conocida como microcirculación.

Por último la unión red capilar-Sistema venoso es también fundamental. En esta parte, los estudios se centran en el llamado retorno venoso. Depende de cuando sangre pueda llegar a este sistema. Los fármacos vasoactivos

pueden aumentar o disminuir este volumen y por tanto puede aumentar o disminuir el GC.

FÁRMACOS VASOCONSTRICTORES

Los fármacos vasopresores son usados fundamentalmente en la resucitación cardiopulmonar y en el tratamiento del shock, siendo su principal beneficio clínico el incremento de la PAM y la recuperación de la presión de perfusión de los órganos. La principal indicación de Los vasopresores es el shock distributivo, en el que la causa del mismo es la vasodilatación arterial sistémica. En los otros tipos de shock (hipovolémico, cardiogénico u obstructivo), los vasopresores constituyen un tratamiento de soporte para mantener una presión de perfusión mínima, mientras se establecen las terapias definitivas. La importancia de la presión de perfusión de órganos ha ocasionado que los vasopresores se recomienden como agentes de segunda línea en muchas situaciones, incluida situaciones de bajo GC e hipotensión. Como precaución de los efectos secundarios graves como vasoconstricción excesiva, con el desarrollo de isquemia de extremidades o de órganos, es fundamental administrarlos junto al resto de medidas de aumento del GC, como expansión de volumen o inotrópicos según el tipo de shock.

El uso racional de vasopresores es guiado por 3 conceptos fundamentales:

- 1) Un fármaco-muchos receptores. Un fármaco puede tener múltiples efectos causados por la estimulación de distintos receptores. Por ejemplo inotropismo por estímulo β_1 y vasoconstricción por efecto α_1 .
- 2) Curva de dosis-respuesta. Muchos agentes tienen efectos distintos según la dosis.
- 3) Efecto directo y efectos reflejos. Algunos efectos de fármacos son directos sobre receptores pero otros son efectos reflejos. Por ejemplo la noradrenalina produce taquicardia por efecto β_1 , pero por su efecto α_1 produce hipertensión con bradicardia refleja.

Aspectos prácticos en el uso de vasopresores

- Volumen de resucitación. Es prioritario la recuperación de un correcto volumen intravascular para el inicio de vasopresores. Estos pueden ser poco efectivos si coexiste hipovolemia.
- Selección y dosificación. La elección del fármaco se hará en función de la etiología (ej., adrenalina en el shock anafiláctico, noradrenalina en el shock séptico). Se irá titulando la dosis del fármaco buscando el objetivo hemodinámico. En caso de alcanzar las dosis máximas se asociará un segundo fármaco.
- Vía de administración. Se requiere vía venosa central, minimizando el riesgo de extravasación. Pueden administrarse por vía periférica de forma transitoria, en situaciones de urgencia, hasta que se canaliza la vía central.
- Taquiflaxia. El efecto de los fármacos va disminuyendo con el tiempo, siendo necesario ir incrementando la dosis.
- Efectos hemodinámicos. La PAM depende del GC y de las RVS. En situaciones de shock cardiogénico, el incremento de las RVS, aumenta la poscarga y puede empeorar el GC. Algunos autores recomiendan mantener unas RVS entre 700 y 1.000 dinas·s·cm⁵ para evitar la excesiva poscarga. No hay consenso en cuál es el GC ideal, pero sí está demostrado que GC o PAM suprafsiológicos no tienen beneficios.
- Medicaciones subcutáneas. Los vasopresores pueden alterar la biodisponibilidad de fármacos de administración subcutánea como heparina o insulina, por lo que se debe monitorizar estrechamente su efecto.

Clasificación

Los vasopresores se suelen clasificar en agentes adrenérgicos y no adrenérgicos (Fig. 2). Los primeros actúan estimulando los distintos receptores adrenérgicos, variando su efecto en función del receptor estimulado. En la tabla 1, se expresan los distintos vasopresores, incluyendo receptor estimulado, la dosis e indicaciones principales.

- **Dopamina.** Vasoconstrictor con efecto inotrópico. A dosis altas estimula los receptores beta-adrenérgicos incrementando la contractilidad y la frecuencia cardíaca, y los alfa-adrenérgicos provocando vasoconstricción y aumento de las resistencias sistémicas y pulmonares. El efecto constrictor es menor que el de la noradrenalina y no hay evidencias de que a dosis

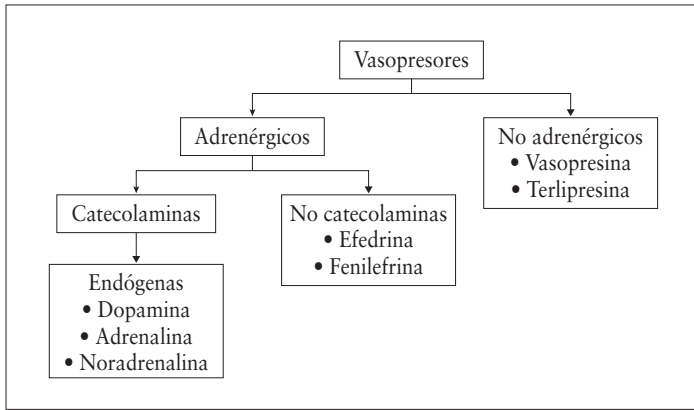


FIGURA 2. Clasificación de vasopresores.

bajas mejore la perfusión renal. Como efectos adversos puede aumentar el consumo miocárdico de O₂ con potencial isquemia miocárdica Produce taquicardia que si es excesiva puede disminuir el flujo coronario y también puede generar arritmias.

- **Adrenalina.** Su principal aplicación en la reanimación cardiopulmonar y el shock anafiláctico. También como inotrópico de segunda línea cuando la respuesta a dopamina o dobutamina no son suficientes. Los efectos dependen de sus niveles: a dosis bajas disminuye las resistencias vasculares sistémicas, provocando un aumento considerable de estas con dosis más altas. A cualquier dosis la adrenalina provoca vasoconstricción y proporciona un soporte inotrópico superior que la dopamina o la dobutamina.
- **Noradrenalina.** Potente vasoconstrictor a dosis más bajas que la adrenalina, manteniendo o disminuyendo ligeramente el gasto cardiaco. En situaciones de bajo gasto, aumenta el flujo coronario, por incremento de la presión de perfusión. Inicialmente se reservaba para situaciones de

shock en los que no existe respuesta a dopamina, pero actualmente es el fármaco de elección en el shock séptico y en aquellos que predomina la vasodilatación (vasoplegia).

- **Terlipresina.** Es un agonista de la vasopresina con vida media más larga. Sus acciones fisiológicas son la retención de agua en el riñón y la contracción del músculo liso vascular, por estímulo de los receptores V1. Eficaz en situaciones de bajo gasto postoperatorio resistente a catecolaminas. Sin embargo, aunque también tenga efectos sobre la contractilidad miocárdica, el gran incremento de la poscarga que produce hace que no sea eficaz a largo plazo en el tratamiento del shock cardiogénico. Así, el principal interés es el shock séptico refractario a expansión de la volémica y catecolaminas, y en el síndrome de vasoplegia postoperatoria, puesto que, en estas situaciones, sus concentraciones plasmáticas están disminuidas y además existe hipersensibilidad a sus efectos presores, pudiendo potenciar la vasoconstricción por una vía de activación celular alternativa a la noradrenalina.
- **Fenilefrina.** Vasoconstrictor puro. Uso en anestesia para mantener PAM en situaciones de hiperdinamia.

Complicaciones

- **Hipoperfusión.** Una excesiva vasoconstricción puede llevar a una isquemia de extremidades o de órganos (hepática, renal...). Puede ocurrir si RVS > 1.300 dinas·s·cm², si coexiste bajo GC o inadecuada resucitación volumétrica.
- **Arritmias.** Los vasopresores que también tienen efecto β_1 , tienen riesgo de taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia nodales y ventriculares.
- **Isquemia miocárdica.** Los efectos inotrópicos y cronotrópicos por estimulación β , incrementan el consumo miocárdico de O₂, la perfusión coronaria puede ser inadecuada para satisfacer la demanda. Es necesario monitorizar EKG para detectar isquemia oculta y disminuir la taquicardia que puede disminuir el tiempo diastólico.

TABLA 1. Fármacos vasopresores.

Fármaco	Dosis µg/kg/min	Receptor					Efecto predominante	Efectos adversos	Características terapéuticas
		α_1	β_1	β_2	Dopam	V1			
Fenilefrina	0,15-0,75	+++	0	0	0		↑↑RVS, GC↔↑	Puede ↓GC en pacientes con disfunción	Vasoconstrictor puro. Indicado si noradrenalina produce taquiarritmias
Noradrenalina	0,01-2	+++	++	0	0		↑↑RVS, GC↔↑		Vasopresor inicial en el shock séptico, cardiogénico e hipovolémico
Adrenalina	0,01-2	+++	+++	++	0		GC↑↑, ↓RVS (dosis bajas, ↑RVS (dosis altas)	Taquicardia Arritmias Consumo O ₂ ↑láctico en el inicio de tratamiento	Vasopresor inicial en el síndrome anafiláctico. Segunda línea con noradrenalina en el séptico
Dopamina									Segunda línea con nora en pacientes seleccionados
	0,5-5	0	+	0	++		GC↑		
	5-10	+	++	0	++		GC↑, ↑RVS	Taquicardia Arritmias Consumo de O ₂	
	10-20	++	++	0	++		↑↑RVS		
Dobutamina	5-20	0	+++	++	0		GC↑, ↓RVS	Aumenta contractilidad y FC Taquiarritmias Hipotensión	Fármaco de elección en síndrome cardiogénico con bajo GC y TA normal Junto a noradrenalina en séptico con disfunción miocárdica
Isoproterenol	0,15	0	+++	+++	0		GC↑, ↓RVS		
Terlipresina	5-20	0	0	0	0	+++	↑↑RVS, GC↔↑	Vasoconstrictor puro, puede ↓GC	Asociado a noradrenalina para aumentar su eficacia y disminuir la dosis

- **Efectos locales.** La extravasación de vasopresores puede llevar a necrosis cutánea. En caso de que ocurra la extravasación, se puede tratar con fentolamina subcutánea, para minimizar la vasoconstricción.

USO DE VASOPRESORES EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA

En general los vasopresores son fármacos poco usados en el PO de cirugía cardíaca, en relación al uso de inotrópicos y el de vasodilatadores. La única indicación de vasopresores en el POCCV es el síndrome de vasoplegia y en situaciones de presión de perfusión bajas, que comprometen la perfusión de órganos, mientras se establecen otras medidas terapéuticas.

Síndrome vasoplegia postquirúrgica

El síndrome de vasoplegia (SV) es una complicación que puede ocurrir entre un 5 a un 20% de los casos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. La definición en paciente adultos, es hipotensión arterial (PAM < 50 mmHg), índice cardíaco normal o alto (> 2,5), bajas resistencias vasculares sistémicas (<800 dinas·s⁻¹·cm⁻³), y PVC bajas (<5 mmHg), tras expansión de volumen e infusión de vasoconstrictores (noradrenalina > 0,5 µg·kg⁻¹·min⁻¹) y en ausencia de infección. Aunque no se conoce la causa, se sugiere un origen multifactorial, como hemodilución, reflejo barorreceptor, activación del complemento y respuesta inflamatoria con liberación de óxido nítrico. Algunos autores relacionan la hipotensión intraoperatoria inmediata tras la CEC con el desarrollo de SV. Entre factores postoperatorios se ha relacionado con el uso de fármacos (betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECAS, amidarona, etomidato y heparina), baja fracción de eyección, fallo congestivo y diabetes.

El tipo de cirugía también parece ser un factor de riesgo, siendo más frecuentes en cirugía valvular. Es un cuadro de alta morbilidad y mortalidad, sobre todo los casos refractarios a noradrenalina y los casos prolongados (>36-48 h) en los que aumenta el porcentaje de fallo multiorgánico y la mortalidad (25%). El tratamiento debe ser instaurado de forma precoz para evitar la progresión a fallo multiorgánico por la hipoperfusión de órganos. El fármaco de inicio es la noradrenalina, revirtiendo la situación de vasoplegia en un gran porcentaje de casos. En los casos refractarios, como fármacos de segunda línea se han empleado, la vasopresina o su derivado terlipresina y el azul de metileno.

Se ha demostrado un déficit de vasopresina endógeno en esta patología, lo que justificaría que el suplemento de terlipresina al tratamiento con noradrenalina, mejore la situación de SV, además de actuar por otra vía de receptores no adrenérgicos. La combinación de terapia con terlipresina a dosis bajas, permitiría la disminución de dosis altas de noradrenalina.

Por su parte el azul de metileno, actúa sobre la vía del óxido nítrico (NO), bloqueando la activación de la enzima guanilato-ciclasa y la producción de GMP cíclico, encargado de la relajación del músculo liso vascular. Algunos autores, postulan que al actuar sobre esa vía también puede modular la respuesta inflamatoria generada por la CEC. EL efecto podría ser tiempo-dependiente, teniendo en cuenta unos periodos ventanas de 8 horas, en el que en las primeras existiría una actividad aumentada de GMP, y sería útil el uso del azul de metileno, mientras que en las 8 posteriores no sería tan efectivo. La revisión de la literatura, comparando distintos agentes vasopresores, no muestra superioridad de un fármaco frente a otros. En adultos el ensayo VANCS sugería que la vasopresina podía usarse como vasopresor de primera línea frente a noradrenalina. Esos resultados no parecen ser igual en población pediátrica, según el metaanálisis de Masarwa de uso de vasopresina y terlipresina en el shock refractario. Hay que tener en cuenta que altas dosis de vasopresores pueden tener efectos secundarios graves como isquemia de extremidades o mesentérica y también que la reperfusión posterior puede causar daños a nivel celular.

Baja presión de perfusión

Algunos autores, proponen un manejo distinto del PO, en el que el objetivo sea la presión de perfusión frente al gasto cardíaco. En ese caso, es mucho más frecuente el empleo de vasoconstrictores. Es necesario, estudios que corroboren esta hipótesis de manejo postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Assuncao MS, Corrêa TD, Bravim Bde A, et al. How to choose the therapeutic goals to improve tissue perfusion in septic shock. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015; 13: 441-7.
- Bai X, Yu W, Ji W, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care*. 2014; 18: 532.
- Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol*. 2012; 165: 2015-33.
- Beesley SJ, Wilson EL, Lanspa MJ, et al. Relative Bradycardia in Patients With Septic Shock Requiring Vasopressor Therapy. *Crit Care Med*. 2017; 45: 225-33.
- Belletti A, Musu M, Silveti S, et al. Non-Adrenergic Vasopressors in Patients with or at Risk for Vasodilatory Shock. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One*. 2015; 10: e0142605.
- Cecconi M, Monge García MI, Gracia Romero M, et al. The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. *Anesth Analg*. 2015; 120: 76-84.
- Chen CH, Fetis B, Nevo E, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 2028-34.
- 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: 725-30.
- De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a metaanalysis. *Crit Care Med*. 2012; 40: 725.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362: 779-89.
- 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.
- Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015; 30: 84-92.
- Evora PR, Ribeiro PJ, Vicente WV, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: Fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009; 24: 279-88.
- Garcia RU, Walters HL 3rd, Delius RE, et al. Vasoactive Inotropic Score (VIS) as Biomarker of Short-Term Outcomes in Adolescents after Cardiothoracic Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2016; 37: 271-7.
- Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventrículo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. *Crit Care*. 2013; 17: 213.
- Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017; 126: 85-93.
- Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: CD003709.
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *SEPSISPAM Investigators*. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1583-93.
- Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, et al. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg*. 2016; 122: 194-201.
- Leone M, Asfar P, Radermacher P, et al. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care*. 2015; 19: 101.
- Levin MA, Lin HM, Castillo JG, et al. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009; 120: 1664-71.
- Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, et al. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med*. 2013; 41: 143-50.
- Manaker S. Use of vasopressors and inotropes. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (último acceso el 15 de Febrero 2017).
- Martin C, Medam S, Antonini F, et al. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock*. 2015; 44: 305-9.
- Masarwa R, Paret G, Perlman A, et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care*. 2017; 21: 1.

- Monge García MI, Pinsky MR, Cecconi M. Predicting vasopressor needs using dynamic parameters. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 8. doi: 10.1007/s00134-017-4752-x.
- Monge García MI, Saludes Orduña P, Cecconi M. Understanding arterial load. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1625-7.
- Morozowich ST, Ramakrishna H. Pharmacologic agents for acute hemodynamic instability: Recent advances in the management of perioperative shock – A systematic review. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18: 543-54.
- Ochagavía A, Zapata L, Carrillo A, et al. Evaluación de la contractilidad y la postcarga en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2012; 36: 365-74.
- Overgaard CB, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 118: 1047-56.
- Razavi A, Newth CJ, Khemani RG, et al. Cardiac output and systemic vascular resistance: Clinical assessment compared with a noninvasive objective measurement in children with shock. *J Crit Care.* 2016; 39: 6-10.
- Stratton L, Berlin DA, Arbo JE. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017; 35: 75-91.
- Tume SC, Schwartz SM, Bronicki RA. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Treatment of Acute Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17: S16-9.
- Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* 2012; 27: 172.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1726-34.
- Vincent JL, Leone M. Optimum treatment of vasopressor-dependent distributive shock. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 5-10.
- Weiner MM, Lin HM, Danforth D, et al. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 1233-8.