

FARMACOS VASOACTIVOS EN EL PERIODO PERINATAL

Eduardo Villamor¹, Francisco Pérez-Vizcaíno² y Juan Tamargo²

¹Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Maastricht (Países Bajos). ² Instituto de Farmacología y Toxicología (CSIC). Facultad de Medicina, Universidad Complutense (Madrid).

RESUMEN

El recién nacido se ve sometido a un proceso de transición entre el patrón circulatorio fetal y el característico de la vida postnatal. Este proceso que se prepara durante la vida fetal y que se manifiesta en el momento del nacimiento conlleva importantes cambios hemodinámicos intensos en los territorios pulmonar y sistémico y hace al recién nacido particularmente susceptible a presentar alteraciones circulatorias. A pesar de estas características peculiares del neonato, muchos de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos que se manejan en la práctica clínica provienen de experiencias en adultos o niños mayores, cuando no en modelos animales o experimentos *in vitro*. Sin embargo, datos recientes ponen de manifiesto las especiales características de la respuesta neonatal a los fármacos vasoactivos habitualmente utilizados en la clínica. La presente revisión incide en algunos aspectos diferenciales farmacocinéticos y farmacodinámicos de la dopamina y la dobutamina las dos aminas simpaticomiméticas más ampliamente usadas en el tratamiento de la hipotensión del RN, así como de la utilización de corticosteroides en la hipotensión refractaria. Por último, se comentan algunos aspectos relevantes sobre las diferentes respuestas de los territorios vasculares pulmonar y sistémico a los fármacos vasoactivos.

Palabras clave: recién nacido, hipotensión, dopamina, dobutamina, corticosteroides, circulación pulmonar.

En el recién nacido (RN) críticamente enfermo y muy particularmente en el RN de muy bajo peso (RNMBP) son muy frecuentes las alteraciones hemodinámicas (1-3). Aproximadamente un 40% de los RN ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales presenta hipotensión que puede relacionarse con sepsis, persistencia del conducto arterioso, hipovolemia, disfunción miocárdica, asfixia severa, estrés severo, deficiencia de cortisol, utilización de hipnóticos, sedantes u otros fármacos depresores del sistema nervioso central, o ventilación con presiones medias en vías aéreas elevadas, entre otros factores (1). La presencia de hipotensión en RNMBP ha sido relacionada tanto con una mayor incidencia de hemorragia intraventricular (4, 5) como con peor desarrollo neurológico (6). Estos datos han llevado a la recomendación de evitar presiones arteriales medias (PAM) inferiores a 30 mmHg (4 kPa) en RN sometidos a terapia intensiva (6, 7) a pesar de la ausencia de evidencia científica que avale la importancia de esta cifra límite. De hecho, de recientemente se ha demostrado que los RNMBP son capaces de mantener flujos cerebrales adecuados con cifras de PAM significativamente inferiores a 30 mmHg (8).

El mantenimiento de la presión arterial depende del volumen intravascular, del gasto cardíaco y del tono vasomotor. Se asume que en el RN el shock cardiovascular se debe generalmente a la deplección de volumen intravascular y a la disfunción miocárdica secundaria a la hipoxia (2). Es por ello que aunque el tratamiento de la hipotensión en el RNMBP viene determinado por la causa etiológica que se sospecha, habitualmente se inicia produciendo una expansión de volumen, seguida, cuando resulta necesario, de la administración de agentes inotrópicos y vasoactivos (2, 9). Los fármacos más comúnmente usados para este propósito son dos aminas vasoactivas: dopamina y dobutamina (2, 9).

Existen numerosos ejemplos en la neonatología clínica en los que principios farmacológicos basados en datos obtenidos en animales o adultos humanos han marcado las pautas terapéuticas a utilizar en el RN. Los fármacos inotrópicos y vasoactivos utilizados en el tratamiento de la hipotensión se encuentran de manera clara dentro de este grupo de agentes terapéuticos en los que los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos han sido importados de la experiencia obtenida en adultos o en niños mayores, cuando no en animales de experimentación o modelos *in vitro*. Aunque es un tópico extensamente repetido que el RN no es un adulto en miniatura (10), resulta evidente que gran parte de la información terapéutica que manejamos no proviene de la evidencia científica obtenida directamente en él. Afortunadamente, recientemente hemos comenzado a disponer de información específicamente centrada en el RN sobre las diferencias cuantitativas y cualitativas en la respuesta a los fármacos presores. En esta revisión trataremos de exponer algunos de los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de la edad neonatal de estos fármacos de tan amplia utilización clínica. También trataremos de aproximarnos a las alternativas terapéuticas existentes ante la hipotensión refractaria, centrándonos fundamentalmente en la utilización de corticosteroides para su tratamiento. Finalmente, aportaremos algunos datos sobre la diferente respuesta vascular en los territorios pulmonar y sistémico.

El RN se encuentra sometido al proceso de transición circulatoria que le va a permitir sustituir la placenta por el pulmón como órgano de intercambio gaseoso. Aun partiendo de un origen embriológico común los vasos pulmonares y sistémicos presentan marcadas diferencias en sus respuestas a estímulos farmacológicos y fisiológicos. De este modo, los fármacos vasoactivos pueden tener efectos muy distintos en los territorios vascular y sistémico. El intento farmacológico de revertir una hipotensión sistémica o una hipertensión pulmonar puede acarrear efectos indeseables en

el territorio vascular distinto al diana. Esto resulta particularmente relevante cuando los canales de comunicación derecha-izquierda fetales (foramen oval y conducto arterioso) se encuentran todavía abiertos durante la vida postnatal.

Aminas simpaticomiméticas: Consideraciones farmacocinéticas

La eliminación de aminas simpaticomiméticas sigue una cinética lineal de primer orden, es decir, no aparece saturación dentro de los rangos de dosis utilizados (2). La dopamina y la dobutamina presentan vidas medias de aproximadamente 1-3 minutos, lo que hace necesaria su administración en infusión continua. Desde el punto de vista farmacocinético, es decir, desde el estudio de la distribución y eliminación de los fármacos, una de las características más relevante de dopamina y dobutamina es la presencia de un amplio rango de variabilidad interindividual observada tanto en pacientes como en sujetos sanos (11,12). Estas variaciones interindividuales parecen mas relacionadas con la idiosincrasia de cada sujeto que con la gravedad de la enfermedad que padece (11). Sin embargo, aquellos pacientes que presenten alteraciones de la función hepática o renal tenderán a mostrar tasas de aclaramiento de aminas simpaticomiméticas mas prolongadas (13). La amplitud del rango de las tasas de aclaramiento es de una extraordinaria relevancia, pudiendo en sujetos sanos apreciarse diferencias que llegan al orden de las 5 veces (12). Las diferencias en sulfoconjugación y excreción renal parecen ser los determinantes de la gran variabilidad interindividual en las tasas de aclaramiento de dopamina y dobutamina (14). Los datos sobre la capacidad de sulfoconjugación del RN, obtenidos en animales de experimentación, son contradictorios (15,16). En humanos no se han observado diferencias significativas entre los datos farmacocinéticos agregados de RNMBP y niños mayores o incluso adultos sanos (11, 12).

La técnica de administración de las aminas simpaticomiméticas trae consigo también consideraciones farmacocinéticas interesantes. En RN las catecolaminas son normalmente administradas en infusión continua utilizando concentraciones altas junto con bajos ritmos de infusión. Las bombas de infusión continua habitualmente utilizadas en la clínica presentan marcadas variaciones en su funcionamiento en lo que al ritmo de infusión se refiere (2). Se han demostrado oscilaciones rítmicas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes con infusiones continuas de dopamina y adrenalina (17). Los ritmos bajos (inferiores a 5 mL/h) y las bombas peristálticas en lugar de las que utilizan el sistema de jeringa y pistón se asocian con una menor variabilidad en el ritmo de suministro real de la droga. Por otra parte, pueden ocurrir cambios importantes en el ritmo de administración de catecolaminas como consecuencia de la presencia de espacio muerto en el sistema de infusión y de la administración concomitante de otros fármacos o fluidos mediante la misma vía de acceso vascular (2). Los cambios rápidos en el ritmo de infusión de otros fluidos pueden producir mini bolos o interrupciones temporales de la administración de catecolaminas. Las bombas de infusión pueden causar también problemas cuando existe una obstrucción. En ocasiones se necesita una presión muy alta para la activación de la alarma. Cuando la obstrucción desaparece puede producirse la administración indeseada de un bolo de la droga correspondiente (18).

Aminas simpaticomiméticas: consideraciones farmacodinámicas

De modo clásico se considera que la dopamina a dosis inferiores a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ produce un incremento en los flujos renal y mesentérico, debido a la estimulación de los receptores

dopaminérgicos D_1 . Además, inhibe la reabsorción de Na^+ y aumenta la diuresis, fenómeno al cual también contribuye la estimulación de receptores dopaminérgicos D_2 . Dosis entre 2 y 10 $\mu g/kg/min$ producirían efectos fundamentalmente β_1 -adrenérgicos incrementándose el volumen minuto. Finalmente, dosis mayores de 10-15 $\mu g/kg/min$ tendrían efectos α -adrenérgicos, lo que produce un predominio de la vasoconstricción periférica (19). Por su parte la dobutamina tendría predominantemente efectos β_1 -adrenérgicos y parcialmente β_2 y α_1 -adrenérgicos careciendo de efectos dopaminérgicos. A menudo se asume que las respuestas inotrópicas y vasoactivas en un grupo de pacientes pueden extrapolarse a todos los pacientes. Una aplicación más racional de estos fármacos desde el punto de vista clínico es comenzar con dosis bajas e individualizar la dosis en cada paciente mediante incrementos progresivos hasta que se alcanza el efecto deseado. De hecho, Seri y cols. (20) demostraron en RN pretérmino un incremento de la presión arterial con dosis de dopamina incluso en el orden de los 2.5 $\mu g/kg /min$. La individualización de la dosis permite no solo aumentar la eficacia del tratamiento sino también disminuir la incidencia de efectos adversos.

Los efectos vasodilatadores selectivos de la dopamina sobre los lechos vasculares renal y mesentérico documentados en adultos (21) se han asumido como componentes farmacodinámicos de la respuesta a este fármaco en el recién nacido. Estos efectos sin embargo no se han observado con claridad en animales de experimentación fetales o neonatales (22, 23) lo que ha llevado a proponer la ausencia de un sistema dopaminérgico maduro particularmente en el RNMBP. La respuesta vasodilatadora renal a la dopamina ha sido demostrada de modo muy reciente en RN pretérmino (20). El incremento del flujo renal junto con los efectos glomerulares y tubulares directos de la dopamina contribuyen a su acción diurética. Seri y cols. (20) también demuestran que los efectos vasodilatadores renales de la dopamina son independientes de la edad gestacional, de la

dosis de dopamina utilizada, en un rango entre 2,5-7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y de los efectos de estas dosis sobre la tensión arterial. Por el contrario la respuesta vasodilatadora mesentérica de la dopamina no se ha observado en el RN pretermino (20) lo que sugiere la ausencia de un sistema dopaminérgico maduro a este nivel. Sobre la base de estos hallazgos, la administración de bajas dosis de dopamina en RN con enterocolitis necrotizante pero no hipotensos con el fin teórico de aumentar el flujo mesentérico no produciría el efecto deseado (20)

Estudios randomizados en RN pretérminos han demostrado una mayor eficacia de la dopamina frente a la dobutamina en el tratamiento de la hipotensión arterial (9, 24, 25). Los incrementos en la MAP producidos por la dopamina en RN pretérminos parecen estar relacionados con cambios en la resistencia vascular más que a incrementos del gasto cardíaco (24). Sin embargo, este último punto es objeto de discusión ya que aunque los efectos de la dopamina sobre la presión arterial parecen claramente demostrados, sus efectos inotrópicos positivos varían en los diversos estudios (24, 26). En general, la dopamina tiene un mayor efecto sobre el gasto cardíaco y la tensión arterial que dosis equimolares de dobutamina (27-29). La dobutamina, debido a su efecto predominantemente β -adrenérgico, realiza una acción proporcionalmente mayor sobre el gasto cardíaco que sobre la presión arterial. Este hecho resulta consistente con la relativa selectividad inotrópica descrita en pacientes adultos e implica que en situaciones como la cardiomiopatía congestiva que con frecuencia acompaña a la asfixia perinatal la dobutamina sería la droga inotrópica de elección al mejorar el gasto cardíaco sin aumentar la postcarga (2, 9). Por el contrario, las alteraciones cardiovasculares que acompañan a la sepsis neonatal son debidas en gran medida a disfunciones en el control del tono vascular periférico. En este caso, la dopamina, por sus mayores efectos en la presión arterial y la contractilidad vascular periférica resultaría más efectiva (2). Sin

embargo, dosis altas de dopamina pueden, por sus efectos α predominantes, producir dos efectos indeseables (24): 1) incrementar la postcarga del ventrículo izquierdo y disminuir el gasto cardíaco y 2) incrementar las resistencias vasculares pulmonares, aumentando el riesgo de hipertensión pulmonar en el RN. Este efecto sobre la circulación pulmonar contrasta con la demostración *in vitro* de que la dopamina produce efectos vasodilatadores pulmonares dependientes e independientes de endotelio (30).

Utilización de corticosteroides en la hipotensión refractaria

En recién nacidos críticamente enfermos con progresivo deterioro hemodinámico y el consiguiente incremento en la administración de fármacos presores puede ocurrir una contrarregulación de los receptores adrenérgicos (31, 32) que obligue a la utilización de dosis mucho mayores de dopamina o al tratamiento concomitante con adrenalina o hidrocortisona (20). Por tanto, la utilización de corticosteroides se plantea como una alternativa en la hipotensión refractaria que no responde a catecolaminas ni a expansión de volumen (1). Varios autores han descrito buenos resultados utilizando tanto dexametasona como hidrocortisona (33, 34). Sin embargo, estos resultados no provienen de estudios randomizados ni controlados. Boucher y Weston (35) compararon hidrocortisona y dopamina en un estudio randomizado que incluyó 40 pacientes. El objetivo del estudio era evaluar la hidrocortisona como tratamiento de primera elección y no como terapéutica de la hipotensión refractaria. Observaron un mayor índice de fracasos terapéuticos, que no resultó estadísticamente significativo en los pacientes que fueron tratados con hidrocortisona. En nuestra experiencia la utilización de hidrocortisona (1.25 mg/kg/6h) en RN de muy bajo peso que

presentan PAM inferiores a 20 mmHg a pesar del tratamiento con dosis altas de dopamina, dobutamina y adrenalina permite en muchos casos elevar las cifras de PAM y comenzar la reducción progresiva de los otros fármacos presores. Los posibles mecanismos de la acción coadyuvante de los corticosteroides en el tratamiento de la hipotensión refractaria incluyen el aumento de la respuesta vascular a las aminas simpaticomiméticas (36) incluyendo la inducción de la expresión un mayor número de receptores (37), una mayor producción endógena de catecolaminas (38), o una disminución de su catabolismo (39). También se han sugerido cambios inducidos por los corticoides de algunos sistemas de transporte con el incremento de la disponibilidad de calcio intracitosólico a nivel de músculo liso vascular (40). Los corticosteroides también disminuyen la síntesis de prostaglandinas y potencian los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II. En adultos la hipertensión inducida por la hidrocortisona es independiente del gasto cardíaco lo que indica un efecto directo sobre la resistencia vascular (41). Otros mecanismos como su posible papel inhibitorio sobre la inducción de la óxido nítrico sintetasa en determinadas situaciones como el shock séptico (42-44) o hemorrágico (43) parecen improbables debido a la precocidad en su administración que se exigiría para evitar el desencadenamiento de la respuesta de inducción. Por otra parte, junto a los posibles efectos beneficiosos de los glucocorticoides y sus teóricos mecanismos de acción en el tratamiento de la hipotensión refractaria no podemos olvidar las bien conocidas reacciones adversas de estos fármacos. Estas incluyen hiperglucemia, hemorragias gastrointestinales, perforación intestinal, retención hidrosalina, alteraciones del crecimiento, mayor estado catabólico con balance de nitrógeno negativo, mayor incidencia de infecciones, candidiasis diseminadas, hipertrofia miocárdica y aumento del flujo retiniano (1). La supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal se ha demostrado en RN pretérmino tras el tratamiento con dexametasona durante tan solo 5-7 días (46).

Parece, por tanto, necesario realizar estudios randomizados y controlados para valorar la eficacia, posibles indicaciones, régimen e administración y posibles efectos secundarios de una aplicación clínica de los corticoides cuya efectividad y seguridad solo ha sido descrita de modo anecdótico.

Variabilidad en la respuesta a factores vasoactivos en territorio sistémico y pulmonar.

Las necesidades metabólicas de cada órgano o tejido varían en las distintas situaciones fisiopatológicas. En consecuencia, los lechos vasculares que irrigan los distintos tejidos deben responder de forma distinta ante una misma situación. Esto se consigue fundamentalmente a través de dos mecanismos: 1) factores locales (p. ej: neurotransmisores y factores endoteliales) que se liberan de forma localizada allí donde deben ejercer su acción y que se eliminan rápidamente, de forma que no alcanzan concentraciones efectivas en la circulación sistémica. 2) una respuesta específica de cada lecho vascular a un mismo estímulo.

En cuanto a las diferencias en la respuesta a factores vasoactivos entre el territorio sistémico y pulmonar, quizá la diferencia más marcada está con relación a la respuesta al oxígeno. Mientras que en el territorio sistémico se produce vasodilatación en respuesta a la hipoxia, en el territorio pulmonar se produce vasoconstricción. Además, la respuesta depende del calibre arterial, de forma que sólo en las arterias pulmonares de muy pequeño calibre se produce vasoconstricción hipóxica mientras que en las arterias pulmonares de calibre intermedio se produce vasodilatación hipóxica al igual que en arterias mesentéricas o coronarias (47). Entre otras diferencias importantes, podemos, además, destacar la distinta respuesta a metabolitos del ácido araquidónico y en particular al tromboxano A_2 . La administración intravenosa de análogos de tromboxano A_2 (p.ej. el U46619) produce una intensa repuesta vasoconstrictora pulmonar mientras que aparece una discreta o nula reducción de la presión arterial sistémica; sin embargo, las arterias pulmonares y sistémicas aisladas responden al U46619 con vasoconstricción, sí bien es mucho más marcada en las primeras (43,

44). Por el contrario, otros vasoconstrictores como noradrenalina, vasopresina o serotonina presentan una menor eficacia en el territorio pulmonar comparado con el sistémico (48).

Con respecto a los factores vasodilatadores, un hallazgo constante de nuestro grupo y de otros laboratorios es la dificultad para obtener fármacos que produzcan una vasodilatación selectiva del territorio pulmonar. La mayoría de los vasodilatadores intravenosos clásicamente empleados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar producen una vasodilatación más marcada en el territorio sistémico que en el pulmonar (49, 50). No es de extrañar, por tanto, que la aproximación al tratamiento de la hipertensión pulmonar en los últimos años se haya orientado al empleo de fármacos administrados de forma localizada mediante inhalación, cuyo ejemplo más representativo es el NO inhalado.

Además, la respuesta a factores vasoactivos se modula de forma distinta en situaciones patológicas. Así, durante la sepsis se induce la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) lo que da lugar a una producción exagerada de NO, fenómeno que es responsable de la marcada hipotensión que acompaña el shock séptico. Aunque el exceso de NO es similar en el territorio sistémico y pulmonar (42), la sepsis, paradójicamente, se acompaña de hipertensión pulmonar. Este hecho es, al menos parcialmente, debido al exceso de tromboxano A₂ producido como consecuencia de la sepsis y a una menor actividad vasodilatadora del NO en presencia de tromboxano A₂ (44, 48).

BIBLIOGRAFIA

1. Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 1998; 25:723-740.
2. Padbury JF, Berg RA. Developmental pharmacology of adrenergic agents. En: Polin RA, Fox WW (eds) *Fetal and neonatal physiology*. Wb Saunders, Philadelphia, 1998. Pp 194-202
3. Pérez Rodríguez J, Saénz de Pipaón M, Díaz Ollero B, Elorza D, Quero J. Trastornos hemodinámicos en el recién nacido críticamente enfermo. *An Esp pediatr* 1995; supl 73: 113-114.
4. Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W 3d, Somes GW, Clark FC. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990; 117:607-614.
5. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989; 19:103-110.
6. Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95:238-243.

7. Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67(10 Spec No):1221-1227.
8. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 1998; 102:337-341.
9. Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:117-122.
10. Padbury JF. Neonatal dopamine pharmacodynamics: lessons from the bedside. *J Pediatr* 1998; 133:719-720.
11. Berg RA, Donnerstein RL, Padbury JF. Dobutamine infusions in stable, critically ill children: pharmacokinetics and hemodynamic actions. *Crit Care Med* 1993; 21:678-686.
12. Berg RA, Padbury JF, Donnerstein RL, Klewer SE, Hutter JJ. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal children and adolescents. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265:1232-1238.

13. Zaritsky A, Lotze A, Stull R, Goldstein DS. Steady-state dopamine clearance in critically ill infants and children. *Crit Care Med* 1988; 16:217-220.

14. Berg RA, Padbury JF. Sulfoconjugation and renal excretion contribute to the interpatient variation of exogenous catecholamine clearance in critically ill children. *Crit Care Med* 1997; 25:1247-1251.

15. Iwasaki K, Shiraga T, Takeshita K, Katashima M, Nagase K, Tada K, Noda K, Noguchi H. Perinatal development of amine, alcohol and phenol sulfoconjugations in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 81:183-190

16. Oyama K, Padbury J, Martinez A, Chappell B, Stein H, Blount L, Buhl E. Free and sulfoconjugated catecholamine responses at birth in newborn sheep. *Am J Physiol* 1992; 263:E23-27.

17. Schulze KF, Graff M, Schimmel MS, Schenkman A, Rohan M. Physiologic oscillations produced by an infusion pump. *J Pediatr* 1983;103:796-798.

18. Rooke GA, Bowdle TA. Syringe pumps for infusion of vasoactive drugs: mechanical idiosyncrasies and recommended operating procedures. *Anesth Analg* 1994; 78:150-156.

19. Driscoll DJ. Use of inotropic and chronotropic agents in neonates. *Clin Perinatol* 1987;14:931-949.
20. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr* 1998;133:728-734.
21. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24:1-29.
22. Feltes TF, Hansen TN, Martin CG, Leblanc AL, Smith S, Giesler ME. The effects of dopamine infusion on regional blood flow in newborn lambs. *Pediatr Res* 1987; 21:131-136.
23. Cheung PY, Barrington KJ, Pearson RJ, Bigam DL, Finer NN, Van Aerde JE. Systemic, pulmonary and mesenteric perfusion and oxygenation effects of dopamine and epinephrine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:32-37.
24. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993;69(supl. especial):59-63.
25. Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993;152:925-927.

26. Miall-Allen VM, Whitelaw A. Response to dopamine and dobutamine in the preterm infant less than 30 weeks gestation. *Crit Care Med* 1989; 17:1166-1169.
27. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, Ludlow JK, Polk DH, Habib DM, Martinez AM. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1990; 117:472- 476.
28. Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992; 89:47-51.
29. Habib DM, Padbury JF, Anas NG, Perkin RM, Minegar C. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20:601-608.
30. Yamauchi M, Kobayashi Y, Shimoura K, Hattori K, Nakase A. Endothelium-dependent and -independent relaxation by dopamine in the rabbit pulmonary artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:401-410.
31. Strasser RH, Marquetant R, Kubl S. Adrenergic receptors and sensitization of adenylyl cyclase in acute myocardial ischemia. *Circulation* 1990; 82(Suppl III):1123-11299.
32. Dasta JF. Norepinephrine in septic shock: renewed interest in an old drug. *DICP* 1990; 24:153-156.

33. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993; 92:715-717.
34. Derleth DP. Blood pressure in low birth weight infants after dexamethasone. *Eur J Pediatr* 1994; 153:211.
35. Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 76:F174-178.
36. Walker BR, Connacher AA, Webb DJ, Edwards CR. Glucocorticoids and blood pressure: a role for the cortisol/cortisone shuttle in the control of vascular tone in man. *Clin Sci* 1992; 83:171-178.
37. Mano K, Akbarzadeh A, Townley RG. Effect of hydrocortisone on beta-adrenergic receptors in lung membranes. *Life Sci* 1979; 25:1925-1930.
38. Kennedy B, Elayan H, Ziegler MG. Glucocorticoid hypertension and nonadrenal phenylethanolamine N-methyltransferase. *Hypertension* 1993; 21:415-419.
39. Kalsner S. Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta. *Circ Res* 1969; 24:383-395.

40. Tangalakis K, Lumbers ER, Moritz KM, Towstoles MK, Wintour EM. Effect of cortisol on blood pressure and vascular reactivity in the ovine fetus. *Exp Physiol* 1992; 77:709-717.
41. Pirpiris M, Yeung S, Dewar E, Jennings GL, Whitworth JA. Hydrocortisone-induced hypertension in men. The role of cardiac output. *Am J Hypertens* 1993; 6:287-294.
42. Villamor E, Pérez-Vizcaíno F, Ruiz T, Leza JC, Moro M, Tamargo J. Group B Streptococcus and E.coli lipopolysaccharide produce nitric oxide-dependent hyporesponsiveness to noradrenaline in isolated intrapulmonary arteries of neonatal piglets. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 115: 261-266. .
43. Pérez-Vizcaíno F, Villamor E, Moro M, Tamargo J. Lack of endotoxin-induced hyporesponsiveness to U46619 in isolated neonatal porcine pulmonary but not mesenteric arteries. *J Vasc Res* 1996; 33: 249-257.
44. Villamor E, Pérez-Vizcaíno F, Moro M, Tamargo J. Effects of group B Streptococcus on the responses to U46619, endothelin and noradrenaline in isolated intrapulmonary and mesenteric arteries of piglets. *Pediatr Res* 1996; 40: 827-833.
45. Zingarelli B, Caputi AP, Di Rosa M. Dexamethasone prevents vascular failure mediated by nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock* 1994; 2:210-215.

46. Rizvi ZB, Aniol HS, Myers TF, Zeller WP, Fisher SG, Anderson CL. Effects of dexamethasone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 120:961-965.
47. Villamor E, Ruiz T, Pérez-Vizcaíno F, Tamargo J, Moro M. Endothelium derived nitric oxide dependent response to hypoxia in piglet intrapulmonary arteries. *Biol Neonate* 1997; 72: 62-70.
48. Pérez-Vizcaíno F, Villamor E, Duarte J, Tamargo J. Involvement of protein kinase C in reduced relaxant responses to the NO/cGMP pathway in piglet pulmonary arteries contracted by the thromboxane A₂ mimetic U46619. *Br J Pharmacol* 1997; 121:1323-1333.
49. Pérez-Vizcaíno F, Villamor E, Moro M, Tamargo J. Pulmonary versus systemic effects of vasodilator drugs. An in vitro study in isolated intrapulmonary and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1996; 314: 91-98.
50. Villamor E, Pérez-Vizcaíno F, Ruiz T, Tamargo J, Moro M. In vitro effects of magnesium sulphate in isolated intrapulmonary and mesenteric arteries of neonatal piglets. *Pediatr. Res* 1996;. 39: 1107-1112.