

Capítulo 27. HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL

Dra. Virginia Signorelli

I. Introducción:

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HTPPN) corresponde a una patología compleja y multifactorial que afecta a todo el sistema circulatorio pulmonar. Se caracteriza por una alteración en la transición normal de la circulación neonatal, persistiendo la presión y resistencia vascular pulmonar elevada, con presencia de shunt de derecha a izquierda por el DAP y foramen oval. Se genera una alteración de la relación ventilación/perfusión lo que lleva a hipoxemia refractaria y bajo gasto cardíaco por aumento de la post carga del ventrículo derecho. Su incidencia en Estados Unidos el año 2006 se estimó en 1 a 7 casos por cada 1000 RNV.

Existen factores de riesgo antenatales (infección urinaria, cesárea, diabetes, uso de AINE, uso de inhibidores de la recaptación de serotonina, tabaco, oligohidroamnios, RCIU, asma materno, pre eclampsia, sobrepeso materno, bajo nivel socio económico) y factores de riesgo neonatales (hipoglicemia, policitemia, hipotermia, acidosis, hipoxia, atelectasias, asfíxia, sepsis, neumonía, aspirado meconial, EMH, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática, pre término tardío y post término)

II. Fisiopatología:

Esta mala adaptación pulmonar puede generarse por distintas causas, según la patología que genera la HTPPN se pueden caracterizar en 3 tipos anatómicos:

- 1.- Vasculatura pulmonar anormalmente contraída en enfermedad parenquimatosa pulmonar (síndrome de aspiración meconial, neumonía, síndrome de distres respiratorio, sepsis, acidemia, hipoxemia, hipotermia, asfíxia).
- 2.- Parénquima pulmonar normal con vasculatura remodelada (HTPP primaria o idiopática, hernia diafragmática congénita, cierre DAP antenatal, hipoxia intrauterina crónica).
- 3.- Vasculatura hipoplásica que acompaña hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar, masas intra torácicas, oligohidroamnios crónico).

III. Clínica:

La principal característica de los recién nacidos con HTPPN es la hipoxemia y cianosis central que no se recupera con la administración de oxígeno, también presentan una importante labilidad de la PaO₂ ante estímulos. Existe una diferencia de saturación pre y post ductal mayor o igual a 10 – 15% siempre y cuando no estén presentes otros shunt a parte del DAP. Existe un 10% de pacientes con HTPPN que no presentan esta característica, por lo que sólo sirve para apoyar el diagnóstico, pero no lo descarta.

IV. Diagnóstico y exámenes:

- **Clínica** compatible con HTPPN.
- **GSA** preductales y post ductales pueden presentar una diferencia mayor de 10 a 15 mmHg, pero esto sólo orienta al diagnóstico si es que está presente y no lo descarta. Idealmente los GSA deben ser tomados a nivel preductal en el brazo derecho desde una línea arterial.

- Si el paciente está en ventilación mecánica se debe calcular el **índice de oxigenación** utilizando la PMVA y la PaO₂. (fórmula IO: $PMVA \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$ preductal).
- La Radiografía pulmonar es variable según la causa de HTPPN. En los pacientes con HTPPN primaria se observa hipo flujo pulmonar.
- La Ecocardiografía nos permite descartar cardiopatía y mostrar signos estructurales y funcionales de HTPPN. Se puede observar aumento de la presión en la arteria pulmonar, FOP, DAP con shunt derecha a izquierda, desviación del tabique interventricular hacia el VI, sobrecarga de volumen de VD, aumento de la velocidad de flujo y NOCH de arteria pulmonar.

V. Tratamiento:

El tratamiento se basa en lograr la vasodilatación pulmonar y mantener la presión arterial sistémica normal. Lo más importante es mantener niveles adecuados de oxígeno según saturación.

Manejo inicial:

- Evitar hipotermia, evitar estímulos dolorosos, mantener estímulos mínimos y nutrición adecuada.
- Monitorización adecuada y presión arterial invasiva.
- Línea arterial para toma de exámenes, idealmente GSA preductales tomar de radial derecha.
- Mantener saturación preductal entre 91 y 95%, PaO₂ entre 60 - 80 mmHg y PCO₂ entre 45 y 55 mmHg. Balance hídrico estricto.
- Descartar acidosis, hipocalcemia, hipoglicemia, poliglobulia, anemia.
- Es de gran importancia mantener una sedación adecuada para lo cual se puede utilizar Fentanilo o Morfina. No se recomienda de rutina el uso de paralizantes musculares.
- Apoyo ventilatorio según clínica y requerimientos de oxígeno. Ante agotamiento ventilatorio o requerimiento de FiO₂ mayor de 0.6, se debe conectar a ventilación mecánica convencional.
- Medir en cada toma de GSA el índice de oxigenación para regular ventilación mecánica.
- Evaluar uso de VAFO si índice de oxigenación es mayor de 20 y iNo si IO mayor de 20 – 25.
- Considerar uso de surfactante (como uso no convencional) en caso de cuadro de base un SAM o una neumonía.
- Cuando se diagnostica sobrecarga de VD al ecocardiograma (HTPPN severa), se recomienda utilizar PGE1 para mantener el DAP abierto y reducir la sobrecarga de volumen en el ventrículo derecho.
- Si ecocardiograma muestra DAP con shunt de derecha a izquierda y a nivel del FO con shunt de izquierda a derecha significa falla de VI.
- Se debe mantener PAM mayor a 40 mmHg y un hematocrito mayor a 40%.
- Se debe evaluar y evitar activamente la hipotensión. Se adjunta tabla resumen de manejo con vaso activos según patología de base (6). Se sugiere iniciar Dobutamina y asociar luego Adrenalina, para mantener presión arterial media adecuada. Una vez lograda una presión arterial adecuada se puede usar la combinación adrenalina + Milrinona (esta última por sus beneficios en la contractilidad y por ayudar a reducir la hipertensión vascular pulmonar). La adrenalina se parte titulando a dosis bajas (0,02 a 0,1 mcg/Kg/min). La dopamina no debiera ser un medicamento de elección o como alternativa debido a que aumenta la hipertensión pulmonar. Considerar uso de hidrocortisona ante hipotensión persistente.

Acción en la vasculatura de los siguientes vasopresores e inótrópos: (Seminars in perinatology 40 (2016)174 – 188)			
AGENTE	Gasto cardíaco	Resistencia vascular sistémica	Resistencia vascular pulmonar
Dopamina	↑	↑↑	↑↑↑
Norepinefrina	↑ O sin efecto	↑↑↑	↓ O sin efecto
Vasopresina	↓	↑↑↑	↓
Dobutamina	↑↑	Sin efecto	Sin efecto
Milrinona	↑↑	↓↓	↓↓
Epinefrina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑

Uso de vasodilatadores pulmonares:

- El óxido nítrico inhalatorio (iNO) es un vasodilatador pulmonar selectivo dependiente del endotelio. Dentro de sus acciones se describe la inhibición del crecimiento del musculo liso bronquial, ser broncodilatador, mejorar la oxigenación al redirigir flujo sanguíneo de áreas poco aireadas a áreas mejor ventiladas (efecto micro selectivo) y se describe que podría generar una disminución del edema e inflamación pulmonar con un aumento secundario del surfactante.
- El uso de iNO está aprobado por la FDA en mayores de 34 sem de EG. Se ha descrito en modelos animales prematuros con EMH y una presión elevada de arteria pulmonar que algunos revierten con iNO, pero hasta el momento no se aconseja el uso rutinario precoz, rescate precoz o tardío de menores de 34 semanas.
- Debe ser utilizado en pacientes con pulmones bien reclutados.
- Alrededor del 30% de los pacientes no responden a iNO a 20 ppm y los estudios muestran que sólo un 6% de los recién nacidos con respuesta parcial a 20 ppm respondieron completamente usando dosis mayores. La respuesta ocurre de forma rápida por lo que se sugiere no prolongar esta prueba por más de 2 a 4 horas. Si se prolonga en los no respondedores, esto es deletéreo debido a que suprime la producción de óxido nítrico endógeno. Hay un porcentaje alto de pacientes con HDC que no responden a iNO y su uso puede ser deletéreo para la condición del paciente.
- Índices de oxigenación bajo 5 predicen un weaning exitoso con VPP de 69% y VPN de 91%.
- Cochrane recomienda el uso de iNO para mejorar IO y disminuir la necesidad de ECMO, pero no se ha demostrado que disminuya la mortalidad.
- El **Sildenafil** es un inhibidor de la PDE5 que se utiliza para evitar el rebote al suspender iNO. Se utilizará 1 mg/Kg/dosis cada 6 a 8 horas vía oral.
- La **Milrinona** es un inhibidor de la PDE3, tiene especial indicación cuando existe disfunción ventricular izquierda, pero el paciente debe tener una presión arterial media adecuada porque puede producir hipotensión. Se utiliza en dosis de 0,2 a 0,75 mcg/Kg/min en infusión continua. Se sugiere iniciar su uso con PAM normal y asociada con adrenalina.
- Se ha utilizado **Bosentan** (inhibidor de la endotelina 1) en pacientes no respondedores a iNO con buenos resultados. Su uso debe ser evaluado caso a caso. Dosis de 1 mg por kilo cada 12 horas vo.

VI. Otras Recomendaciones: Se sugiere utilizar iNO en recién nacidos con índice de oxigenación mayor de 20 – 25.

- Partir con 20 ppm de iNO.
- Ver detalles en guía uso de óxido nítrico

- Se puede suspender si la dosis es de 1 ppm. En caso de presentar rebote, mantener 1 ppm por 24 horas y adicionar Sildenafil.

Criterios de derivación a Centro ECMO por HTPP/Falla respiratoria severa:

Si se cuenta en centro de origen con iNO y VAFO, pero pese a su uso adecuado el recién nacido persiste grave, con índice de oxigenación mayor de 25 - 30 considerar el traslado a centro ECMO si cumple los criterios de selección para su ingreso.

Criterios de selección para ingreso de pacientes a ECMO

- Edad gestacional \geq 34 semanas.
- Peso de Nacimiento \geq 2 kg.
- Falla al manejo médico máximo (VAFO, iNO).
- Condición cardiopulmonar reversible.
- Ventilación mecánica \leq 10 - 14 días.
- Acidosis metabólica inmanejable (Ph $<$ 7.15 por 2 h).
- Gasto cardíaco disminuido con etiología reversible.
- Ausencia de hemorragia intra craneana mayor.
- Ausencia de hemorragia incontrolable.
- Sin evidencia de daño cerebral masivo.
- Sin malformaciones o síndromes con pronóstico letal.
- Alta mortalidad pulmonar:
 - IO $>$ 35 - 40 en 2 o más gases.
 - PaO₂ $<$ 40 por 4 h (100% O₂).
 - PCO₂ $>$ 100 en 2 gases.

VII. Pronóstico: Se describe una mortalidad de 10 a 20%. El 25% de los pacientes evolucionarán con secuelas neurológicas a largo plazo. Lo que ha demostrado disminuir la mortalidad es la existencia de protocolos y la monitorización adecuada del recién nacido.

Bibliografía:

1. Nicolas F.M. Porta, MD*, Robin H. Steinhorn, MD. Pulmonary Vasodilator Therapy in the NICU: Inhaled Nitric Oxide, Sildenafil, and Other Pulmonary Vasodilating Agents ClinPerinatol 39 (2012) 149-164.
2. Keller P, Pulmonary hipertensión and pulmonary vasodilators. Clin Perinat. 2016; 43:187 – 202.
- 3.- Steinhorn R.H, advances in Neonatal Pulmonary Hypertension, Neonatology 2016;109:334-344.
- 4.- Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. Seminars in perinatology 40 (2016) 174 – 188.
- 5.- Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. Golombek S, Sola A. Neoreview, Vol 18, N° 5, May 2017.
- 6.- Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Mamta Fuloria, Judy L. Aschner. Seminars in fetal y neonatal medicine 2017.
- 7.- Pulmonary Hypertension Therapy and a Systematic Review of Efficacy and Safety of PDE-5 inhibitors. Pediatrics Volume 139, number 3, March 2017.