

ACTUALIZACIÓN

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO (HTPRN)

PARTE 1: FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO VENTILATORIO

Dres. Meritano Javier^a, Ruiz Noel^b y Jozefkowicz Mariela^c

^aHospital Materno Infantil "Ramón Sarda", ^bHospital Provincial del Centenario Rosario, ^cHospital de Pediatría Juan P Garrahan

Correspondencia: jmeritano@gmail.com

Introducción

La Hipertensión Pulmonar es una afección de severidad variable que se presenta cuando luego del nacimiento, la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) se mantiene anormalmente elevada y esto produce hipoflujo pulmonar, con shunt de derecha a izquierda a través del Ductus Arterioso Permeable o FOP, lo que determina hipoxemia.

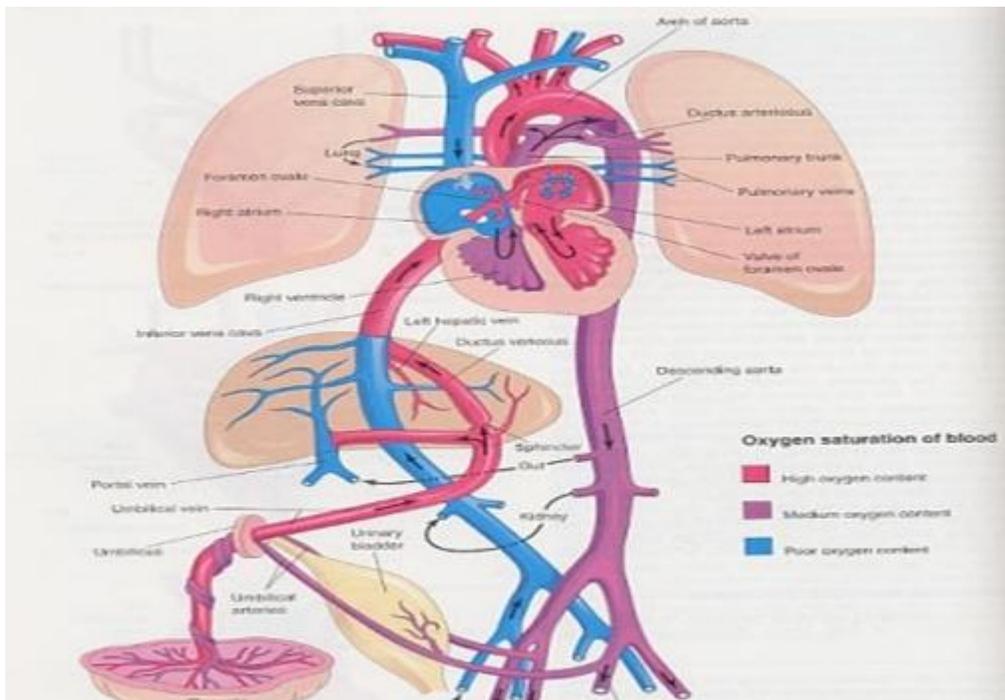
La incidencia de HTPRN varía entre 0.4 y 6.8 por 1000 nacidos vivos en los Estados Unidos y entre 0,43 y 6 por 1000 nacidos vivos en el Reino Unido. Aunque la mortalidad global es ~ 10% en lactantes con enfermedad moderada-grave, la HTPRN se asocia con graves morbilidades a largo plazo y hasta el 25% de los bebés con HTPRN tendrán deterioro significativo del neurodesarrollo a los 2 años de edad. Esta mortalidad es más elevada en pacientes con hipoplasia pulmonar y hernia diafragmática congénita (HDC).

Circulación Fetal

La circulación en el feto se caracteriza por una alta resistencia vascular pulmonar y baja resistencia vascular sistémica. La placenta es el sitio de intercambio de gases, que es removida con el clampeo de cordón umbilical. El flujo sanguíneo pulmonar a los pulmones fetales llenos de líquido es bajo.

Los estudios de flujo Doppler en fetos demuestran un flujo sanguíneo pulmonar cercano al 13% a las 20 semanas de gestación, que aumenta al 25% a las 30 semanas y es de aproximadamente 21% a las 38 semanas.

FIGURA 1. CIRCULACIÓN FETAL



Polin RA, Fox WW, Abman S (ed). *Fetal and neonatal physiology*. 3a ed. USA: W.B. Saunders; 2003.

Numerosos factores contribuyen al elevado tono vascular pulmonar en el útero, como factores mecánicos (compresión de las arteriolas pulmonares pequeñas por los alvéolos llenos de líquido y una falta de distensión), la presencia alveolar y arteriolar de bajas tensiones de oxígeno y una relativa falta de vasodilatadores. La baja tensión de oxígeno y los elevados niveles de mediadores vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1) y el tromboxano juegan un papel crucial en el mantenimiento de la resistencia vascular pulmonar fetal elevada. La serotonina también aumenta la resistencia vascular pulmonar fetal y el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina durante el embarazo se ha asociado con aumento de la incidencia de HTPRN.

La endotelina-1 sintetizada por las células endoteliales vasculares es un potente vasoconstrictor y actúa a través de dos receptores; ETA y ETB (figura 1). El receptor ETA juega un papel crítico en la vasoconstricción, mientras que el receptor ETB juega un papel importante en la vasodilatación. El bloqueo del receptor ETA causa vasodilatación pulmonar fetal. La vasoconstricción inducida por ET-1 está mediada por calcio. La vasodilatación pulmonar del receptor ETB está mediada por óxido nítrico derivado del endotelio (ON)

La producción basal de agentes vasodilatadores como la prostaciclina (PGI₂) y ON son bajos en el feto. La respuesta a ON depende de la actividad de su enzima, la guanilatociclase (sGC) soluble.

En estudios con fetos de corderos los niveles de ARNm de sGC son bajos durante la gestación prematura temprana y aumentan significativamente durante la gestación pretérmino tardía, observándose abundante actividad de sGC en el pulmón al final de la gestación y al comienzo del período neonatal.

FIGURA 2. MEDIADORES DERIVADOS DEL ENDOTELIO VASODILATADORES Y VASOCONSTRICTORES A NIVEL CELULAR

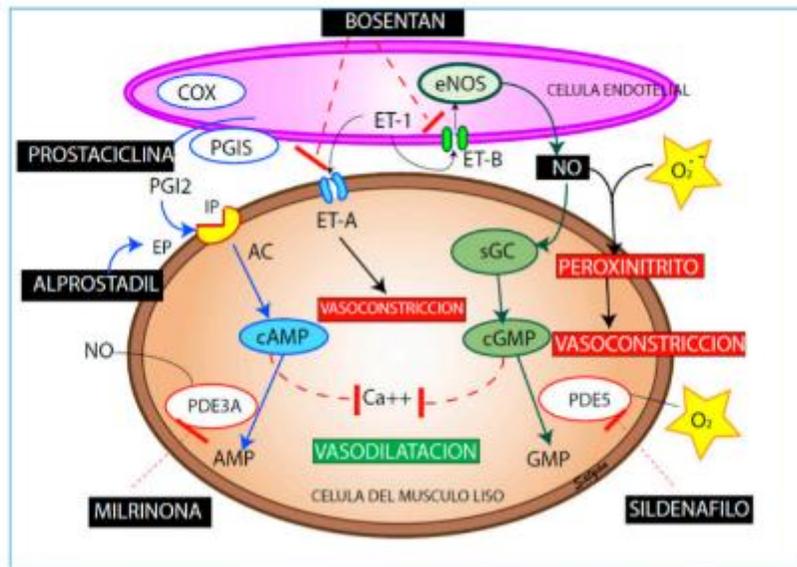


Figura 1. Mediadores derivados del endotelio: la vasodilatadores prostaciclina (PGI₂) y el óxido nítrico (NO) [vasodilatadores] y la endotelina (ET-1) [vasoconstrictora]. La ciclooxigenasa (COX) y la prostaciclina sintasa (PGIS) están involucrados en la producción de prostaciclina. La prostaciclina actúa sobre su receptor (IP) en la célula del músculo liso y estimula la adenilato ciclasa (AC) para producir monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). cAMP se descompone por la fosfodiesterasa 3A (PDE3A). La milrinona inhibe PDE3A y aumenta los niveles de cAMP en las células del músculo liso arterial y cardiomiocitos. Actúa sobre los receptores de endotelina ET-A que causan la vasoconstricción. Un segundo receptor de endotelina (ET-B) estimula la liberación de NO y la vasodilatación en la célula endotelial. El óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) produce NO, lo cual estimula la guanilato ciclasa soluble enzima (sGC) a producir monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). cGMP es degradado por la enzima PDE5. El sildenafil inhibe la PDE5 y aumenta los niveles de cGMP en las células del músculo liso arterial pulmonar. AMPc y cGMP reducen las concentraciones de calcio citosólico iónico e inducen células de músculo liso la relajación y vasodilatación pulmonar. El NO es un radical libre y se puede combinar con avides con aniones superóxido para formar el peroxinitrito vasoconstrictor tóxico. Los medicamentos utilizados en la hipertensión pulmonar persistente se muestran en cajas negras. [adaptado, con permiso, de Lakshminrusimha S, Keszler, M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews* 2015 Dec; 16 (12): e580](40)

Lakshminrusimha S, Keszler, M. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Neoreviews* 2015 Dec

Transición al nacer

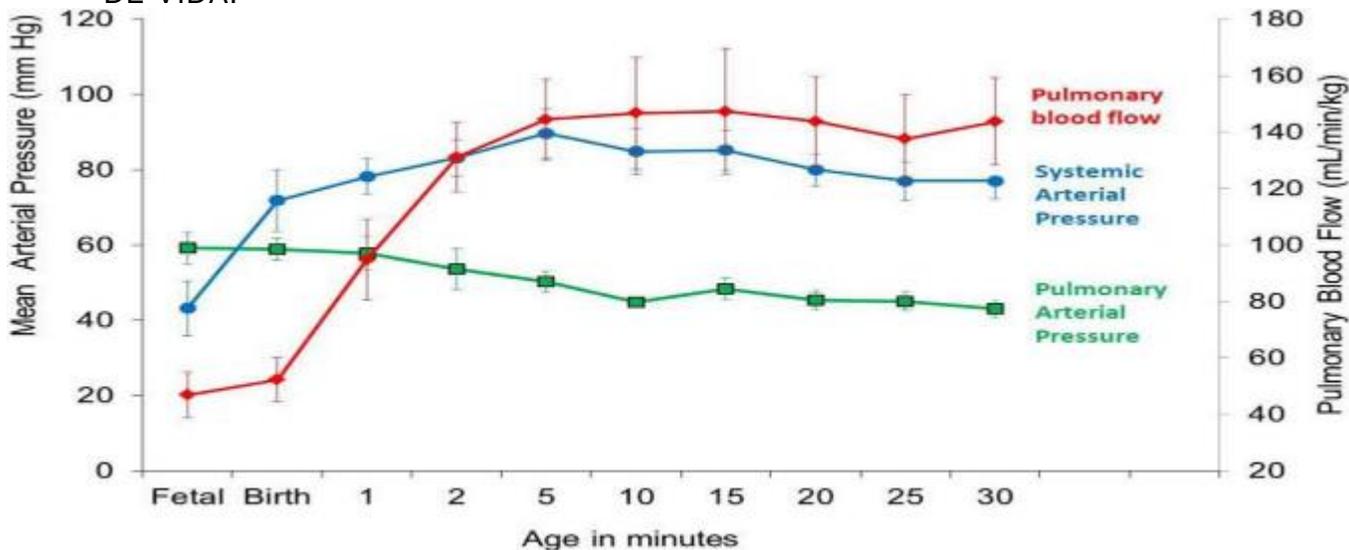
Una serie de eventos circulatorios tienen lugar al nacer para garantizar una transición suave del feto a la vida extrauterina. El clampeo del cordón umbilical elimina la placenta de baja resistencia, aumentando la presión arterial sistémica. Simultáneamente, varios mecanismos operan para reducir rápidamente la presión arterial pulmonar y aumentar la presión sistémica. De estos, los estímulos más importantes parecen ser la ventilación de los pulmones y un aumento de la tensión de oxígeno. Con el inicio de la respiración, los pulmones fetales llenos de líquido son distendidos con aire. Hay una mejor oxigenación del lecho vascular pulmonar con la consecuente disminución de la resistencia vascular pulmonar.

Hay un aumento de ocho veces en el flujo sanguíneo pulmonar, que aumenta la presión auricular izquierda, cerrando el foramen oval (FOP). Como la resistencia vascular pulmonar cae más bajo que la resistencia vascular sistémica, hay una inversión del flujo a través del conducto arterioso. El aumento de la saturación arterial de oxígeno conduce al cierre del conducto arterioso y el

conducto venoso dentro de las primeras horas después del nacimiento.

En la fase final de la transición vascular pulmonar neonatal, se observa una mayor disminución de la resistencia vascular pulmonar acompañado de una rápida remodelación estructural de todo el lecho pulmonar, desde las arterias pulmonares hasta los capilares.

FIGURA 3. CAMBIOS EN EL FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR, LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA Y LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR MEDIA EN TÉRMINO NORMAL CORDEROS VENTILADOS CON 21% DE OXÍGENO DURANTE LOS PRIMEROS 30 MIN DE VIDA.



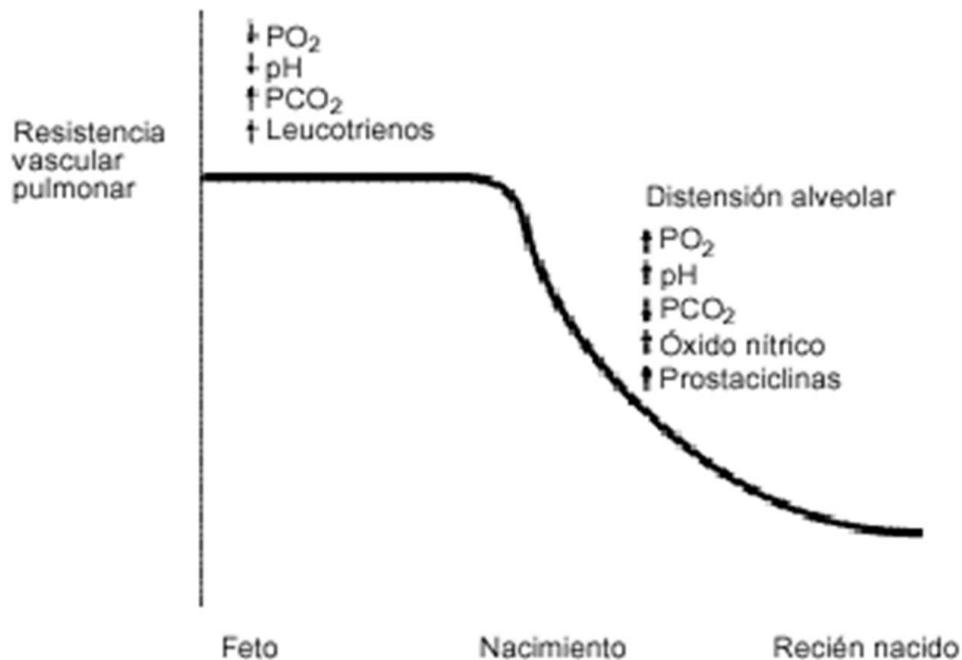
Javasree N. *Semin Perinatol.* 2014. 38 2 78-9

El endotelio vascular libera varios productos vasoactivos que juegan un papel importante en la transición pulmonar al nacer. La producción de ON endotelial pulmonar aumenta notablemente a la hora de nacimiento. Se cree que el oxígeno es un catalizador importante para este ON aumentado su producción, aunque el mecanismo preciso no está claro. El aumento de la fosforilación oxidativa y la liberación de ATP de los glóbulos rojos son mecanismos vasodilatadores pulmonares durante la vida fetal y un estímulo potencial para la producción de ON endotelial.

El aumento del flujo sanguíneo pulmonar y el aumento de la oxigenación también inducen óxido nítrico endotelial expresión de sintetasa (eNOS), contribuyendo así a la vasodilatación pulmonar mediada por ON después del nacimiento. El óxido nítrico ejerce su acción a través de sGC y cGMP. Hay una regulación de la expresión y actividad de la fosfodiesterasa 5 específica de cGMP (PDE5).

La vía del ácido araquidónico-prostaglandina también juega un papel importante en la transición en el nacimiento. La enzima ciclooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para producir prostaglandinas. Las prostaglandinas activan la adenilato ciclasa para aumentar las concentraciones de AMPc en células vasculares del músculo liso.

FIGURA 4. CAMBIOS EN LA RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR PERINATAL Y ACTORES INVOLUCRADOS



A. Jain, 2 P.J. McNamara / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* xxx (2015) 1e10

Fisiopatología de la HTPRN

La hipertensión pulmonar persistente (HTPRN) del recién nacido resulta de una falla de la transición circulatoria normal al nacer, y se caracteriza por hipoxemia secundaria a resistencia vascular pulmonar elevada y cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda.

Esto puede deberse a:

- (a) mala adaptación de la vasculatura pulmonar, donde la vasculatura es estructuralmente normal y se asocia con enfermedades del parénquima pulmonar como el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM), síndrome de distress respiratorio (SDR), neumonía y sepsis;
- (b) vasculatura pulmonar hipoplásica como ocurre en pacientes con hipoplasia pulmonar secundaria a diafragma congénita hernia (HDC) u oligohidramnios.
- (c) remodelación de la vasculatura pulmonar con parénquima pulmonar normal (idiopático 10%);

FIGURA 5. ETIOLOGÍA DE LA HTPRN

<p>a. Vasculatura pulmonar con constricción anormal con o sin enfermedad del parénquima pulmonar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de aspiración de meconio (SAM) • Síndrome de dificultad respiratoria • Neumonía/Sepsis • Hipercarbía, acidemia, hipoxemia, hipotermia, asfixia aguda y otras.
<p>b. Vasculatura pulmonar hipoplásica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hernia diafragmática congénita (HDC) • Hipoplasia pulmonar • Masas intra-torácicas • Oligohidramnios crónico
<p>c. Remodelación vascular</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido idiopática • HDC • Cierre de conducto arterioso prenatal • Hipoxia intrauterina crónica • Encefalopatía hipóxico- isquémica

VI Consenso Clínico de SIBEN para HTPRNRN, Mayo 2017

Los neonatos de madres con diabetes, asma y obesidad presentan mayor riesgo de desarrollar HTP. Los factores de riesgo neonatales incluyen sexo masculino, parto por cesárea, parto antes de las 37 semanas y después de 41 semanas de edad gestacional, recién nacido pequeño o grande para edad gestacional. Entre los prematuros nacidos antes de las 33 semanas de gestación, la ruptura prematura y prolongada de membranas y el oligohidramnios son factores de riesgo conocidos para la hipertensión pulmonar temprana.

Se han identificado factores de riesgo genético en pacientes que desarrollan HTPRN. La trisomía 21 está asociada con riesgo de desarrollar HTPRN, en parte secundaria a defectos cardíacos estructurales; sin embargo, se observa una mayor incidencia de HTPRN en estos lactantes independientemente de la presencia de lesiones cardíacas. Anormalidades genéticas de la función del surfactante, específicamente deficiencia de proteína B y mutaciones en el gen transportador de la unión ATP, cursan con HTPRN refractarias al tratamiento.

En recién nacidos de término con insuficiencia respiratoria, con y sin evidencia ecocardiográfica de HTPRN, un polimorfismo en la enzima carbamoil-fosfatotransferasa-1, se asoció con hipertensión pulmonar, bajas concentraciones de arginina en plasma y metabolitos bajos de óxido nítrico en plasma.

La Displasia alveolo-capilar alveolar (DAC), una condición caracterizada por desalineación de las venas pulmonares, es una causa intersticial rara de enfermedad pulmonar. Se presenta con hipoxemia severa y HTPRN en etapas tempranas de la vida, y es a menudo fatal.

Aproximadamente el 10% de los casos reportados de DAC son familiares, y las deleciones en el factor de transcripción del gen FOXF1 gen o deleciones de FOXF1 se han reportado en el 40% de lactantes con DAC.

La hernia diafragmática congénita es un defecto del desarrollo donde hay un desarrollo anormal del diafragma y herniación de las vísceras abdominales en la cavidad torácica, con el grado variable resultante de hipoplasia pulmonar. Se produce una alteración en el patrón normal de la ramificación de las vías respiratorias y de la alveolización, así como en la ramificación arterial

pulmonar con el área transversal del lecho vascular pulmonar reducida y el engrosamiento de la capa media de las arteriolas. La tasa de mortalidad sigue siendo bastante alta (20 a 30%) y depende de la gravedad de la hipoplasia pulmonar y el grado de HTPRN.

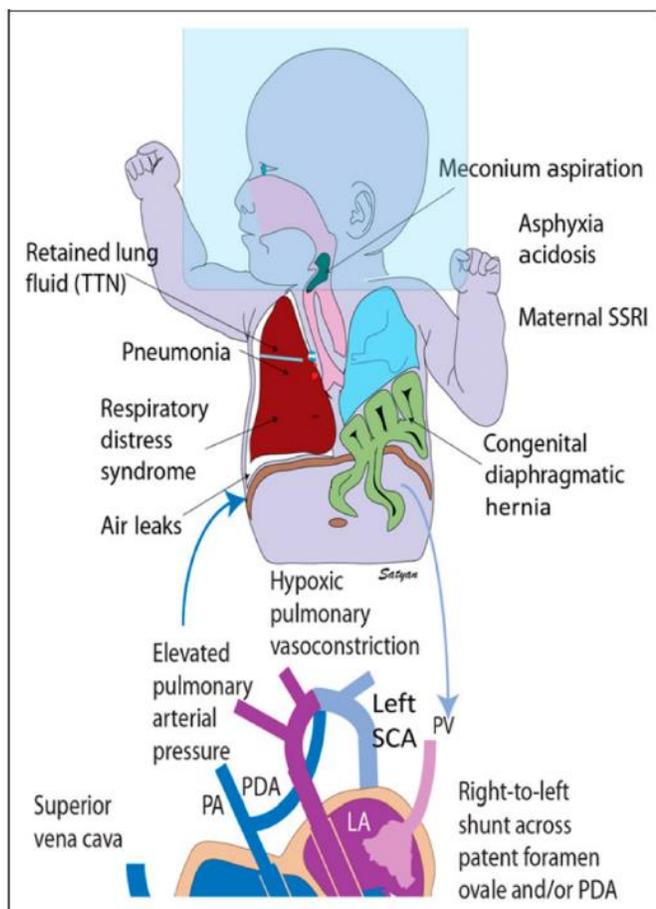
La HTPRN ha sido tradicionalmente considerada una enfermedad en recién nacidos de término y recién nacidos prematuros tardíos; sin embargo, ahora se reconoce cada vez más en prematuros. La presencia de SDR, restricción del crecimiento fetal, y ruptura prolongada de membranas con variación en los grados de hipoplasia pulmonar se han descrito como factores de riesgo asociados con HTPRN en recién nacidos prematuros.

La Hipertensión Pulmonar se reconoce como una complicación frecuente de displasia broncopulmonar; sin embargo, esta entidad es distinta de la HTPRN primaria debiéndose a un lecho vascular pulmonar reducido, remodelación vascular y alteración del crecimiento pulmonar distal.

Diagnóstico clínico y manejo de HTPRN

Los recién nacidos con HTPRN presentan hipoxemia y cianosis diferencial (mayor SpO₂ preductal y PaO₂ en comparación con las mediciones posductales). Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de HTPRN y es importante diferenciarlos de cardiopatía congénita cianótica.

FIGURA 6. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO (HTPRN)

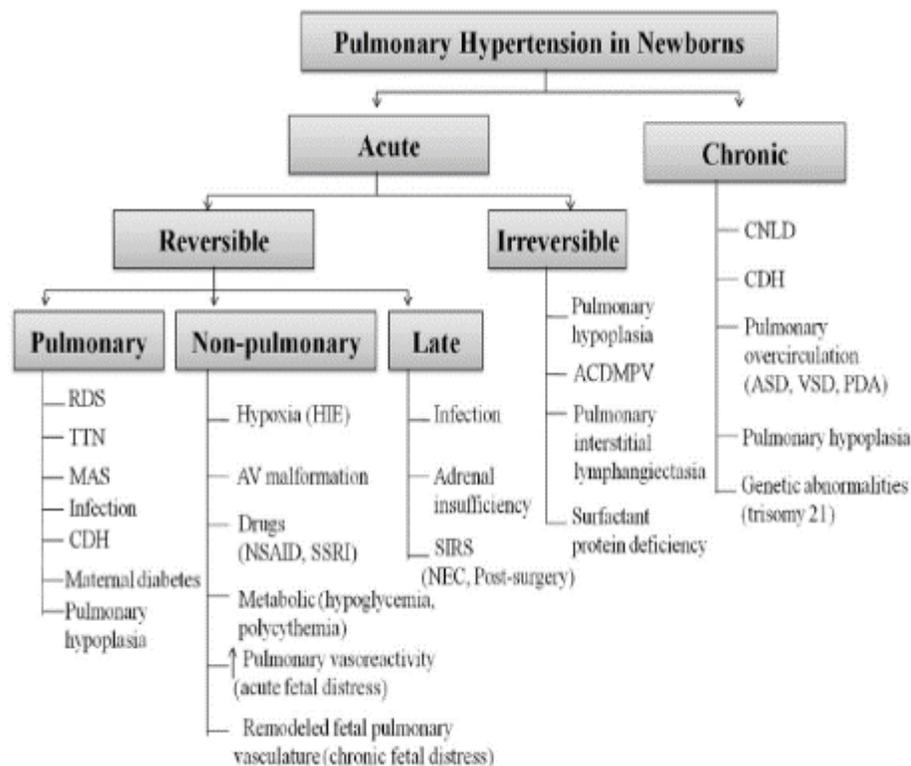


La HTP secundaria puede deberse a diversas enfermedades pulmonares, como líquido pulmonar retenido o taquipnea transitoria del recién nacido (TTN), neumonía, síndromes de aspiración, síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y hernia diafragmática congénita con hipoplasia pulmonar. El uso de altas concentraciones de oxígeno inspirado (aproximadamente el 100%) sin presión positiva puede provocar atelectasia por absorción y empeoramiento de la relación ventilación/perfusión. La enfermedad pulmonar y el desajuste de V / Q provocan hipoxemia. El aumento de la resistencia vascular pulmonar da como resultado un flujo sanguíneo pulmonar reducido y una derivación de derecha a izquierda a través del conducto arterioso permeable (PDA) y / o el agujero oval permeable (PFO). La hipertensión pulmonar a menudo se asocia con hipotensión sistémica con desviación del tabique interventricular hacia la izquierda. La arteria subclavia derecha (SCA) (y la sangre que fluye hacia la extremidad superior derecha) siempre es preductal. El SCA izquierdo puede ser preductal, yuxtaductal o postductal. Por lo tanto, las saturaciones de oxígeno preductales deben obtenerse de la extremidad superior derecha y compararse con la extremidad inferior para evaluar la cianosis diferencial.

LA = aurícula izquierda; LV = ventrículo izquierdo; PA = arteria pulmonar; RA = aurícula derecha
RV = ventrículo derecho; TR = regurgitación tricuspídea. Derechos de autor Satyan Lakshminrusimha.

Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Satyan Lakshminrusimha, MD and Martin Keszler, MD† Neoreviews. 2015 December ; 16(12): e680–e692. doi:10.1542/neo.16-12-e680.*

FIGURA 7. CLASIFICACIÓN DE LA HTPRN



La hipertensión pulmonar en neonatos puede clasificarse como aguda o crónica y puede surgir de una variedad de trastornos subyacentes. SDR, síndrome de dificultad respiratoria; TTN taquipnea transitoria del recién nacido; MAS, síndrome de aspiración de meconio; CDH, hernia

diafragmática congénita; HIE, encefalopatía hipoxico-isquémica; AV, arteriovenosa; AINE Droga anti-inflamatoria libre de esteroides; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; NEC, enterocolitis necrotizante; ACDMPV displasia capilar alveolar con desalineación de las venas pulmonares; CNLD, enfermedad pulmonar neonatal crónica; CDH, hernia diafragmática congénita; TEA, comunicación interauricular; VSD defecto septal ventricular; PDA, conducto arterioso permeable.

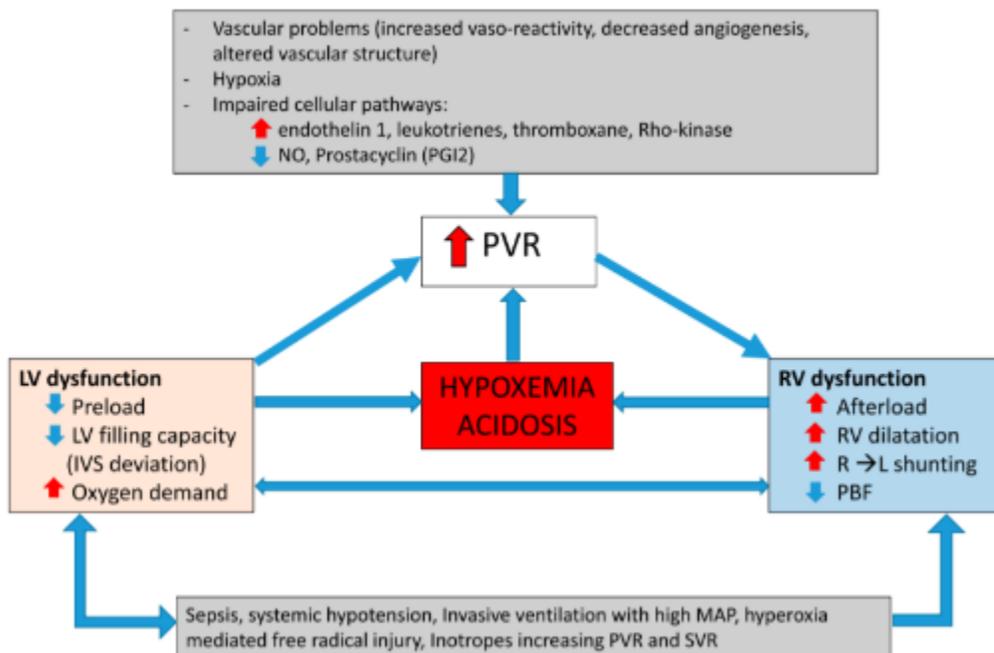
A. Jain, 2 P.J. McNamara / Seminars in Fetal & Neonatal Medicine xxx (2015) 1e10

La gravedad de la HPPRN varía desde hipoxemia leve con mínimos signos respiratorios a hipoxemia severa con inestabilidad cardiopulmonar.

Siendo una patología compleja, es necesario el abordaje integral del paciente desde sala de partos. Los principios generales incluyen mantenimiento de la normotermia, un soporte nutricional óptimo, evitar el estrés, mantener un ambiente de "bajo ruido", manejo con sedación según sea necesario y mantenimiento adecuado del volumen intravascular y la presión arterial sistémica. Los paralizantes musculares deben evitarse ya que se ha demostrado que la relajación está asociada con un aumento de la mortalidad.

La acidosis induce vasoconstricción pulmonar y debe ser evitada. En la era anterior al ON, la alcalosis mediante la infusión de bicarbonato de sodio o por hiperventilación se utilizaban con frecuencia para dilatar la vasculatura pulmonar. Se observó con frecuencia una mejoría transitoria en la oxigenación con estas terapias, pero se demostró que la alcalosis prolongada induce una respuesta de vasoconstricción vascular pulmonar mayor a la hipoxia en modelos animales. Además, la alcalosis induce vasoconstricción cerebral con flujo sanguíneo cerebral reducido y aumenta el riesgo de deterioro del neurodesarrollo. Por lo cual, tanto la acidosis como la alcalosis deben evitarse en neonatos con HTPRN.

FIGURA 8. EL CÍRCULO VICIOSO DE LA HTPRN SEVERA



IVS=septum interventricular, LV=Ventrículo izquierdo, MAP= Presión media del vía aérea, NO=Óxido nítrico, PBF= Flujo vascular pulmonar, PVR= resistencia vascular pulmonar, RV= Ventrículo derecho, SVR=Resistencia vascular sistémica
 Amna Qasim, MD, Sunil K, Jain, MD. Milrinone use in persistent pulmonary hypertension in the newborn. Neoreviews, March 2020.

FIGURA 9. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE HTPRN

TABLA 4. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE HPPRN	
1) Medidas Generales y de sostén	a. Intervención mínima indispensable* b. Mantener ambiente térmico neutro [†] . c. Balance hidroelectrolítico y prevenir y/o corregir alteraciones metabólicas [‡] d. Uso de sedantes y parálisis muscular [§] e. Surfactante [¶]
2) Mantener oxigenación y ventilación adecuadas, minimizando el barotrauma	a. Oxígeno suplementario: administración de la FIO ₂ necesaria, pero NO excesiva de a través de una máscara, cánula, campana de plástico, CPAP o ventilación (IMV). b. Rango deseable de SpO ₂ preductal: 91-96% c. IMV (sin exagerar, ya que esto causa hipertensión pulmonar, neumotórax y otros problemas). d. Ventilación de alta frecuencia (VAF): se utiliza cuando otros tipos de ventilación no han sido efectivos; puede mejorar los niveles de oxígeno y de CO ₂ en la sangre e. Oxigenación por membrana extracorpórea (su sigla en inglés es ECMO)
3) Perfusión óptima	a. Hematocrito adecuado evitando hiperviscosidad. b. Volemia adecuada (sin infusiones innecesarias que sobrecargan al pulmón y agravan la función ventilatoria). c. El aporte hídrico para mantener una volemia adecuada debe valorarse de acuerdo al peso, balance hídrico, PVC, TA, diuresis y densidad urinaria entre otras cosas.
4) Disminuir la RVP y evitar los eventos que la aumentan	a. Intervención mínima (con o sin sedación). b. Óxido Nítrico; que mejora el flujo sanguíneo al relajar las arterias y las venas de los pulmones. c. Sildenafil (idem, con excelentes resultados en algunos casos).

***Intervención mínima indispensable:** Evitar estímulos innecesarios, agitación o llanto. Las punciones venosas o arteriales y la estimulación táctil, visual o auditiva deben ser mínimas. La aspiración de secreciones debe efectuarse sólo en casos muy necesarios.

†Mantener ambiente térmico neutro. La hipotermia aumenta acidemia y consumo de oxígeno. La hipertermia también. Además, desplazan la curva de saturación de oxígeno (efecto Bohr) y empeoran la saturación y la entrega de oxígeno.

‡Balance hidroelectrolítico y prevenir o corregir alteraciones metabólicas:

- Mantener glucemia entre 60-90 mg/dl.
- Mantener calcemia y magnesemia en los valores normales. Evitar hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Comenzar con balance negativo de agua (NO es lo mismo que "deshidratar").
- El aporte hídrico posterior debe valorarse de acuerdo al peso, balance hídrico, Natriemia, PVC, TA, diuresis y densidad urinaria entre otras cosas. Siempre buscando lograr balance hídrico negativo, sin agotar el volumen intravascular.
- No utilizar diuréticos sin indicación precisa y clara —lo que es muy infrecuente. (Morbilidad asociada: hipotensión, hipokalemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipoacusia, trastornos a largo plazo).
- Evitar pH anormal. En casos severos, y con incertidumbre, si el pH es bajo con acidemia metabólica importante en presencia de hipoxemia refractaria (< 7.15 con PaCO₂ normal) considerar tratamiento de la causa o usar bicarbonato con mucha cautela. La acidemia severa se asocia con aumento de la RVP. Por otro lado, si bien es cierto que en algunos casos el pH alto (alcalemia metabólica, no hipocárbica) puede disminuir la RVP, no se aconseja mantener pH alcalémico (> 7.50) ni usar infusiones continuas de bicarbonato salvo en muy raras excepciones. Estudios controlados de alcalosis metabólica sugieren un efecto benéfico en algunos casos, pero no en todos. Un estudio observacional demostró incremento de requerimiento de ECMO en pacientes que recibieron bicarbonato de sodio en infusión continua antes de la era de iNO (así como mayores requerimientos de soporte ventilatorio por incremento de PaCO₂). (89)

§Uso de sedantes y parálisis muscular. - En casos muy severos, con gran labilidad de la oxigenación y "lucha" con el ventilador, puede ser necesario utilizar sedantes y para ello se recomiendan el sulfato de morfina o el fentanilo. NO usar midazolam, que es un veneno neonatal. Si a pesar de la sedación el problema persiste, se pueden emplear bloqueadores neuromusculares como pancuronio o vecuronio. Sin embargo, se ha reportado que esta práctica puede asociarse con aumento en el riesgo de muerte.

¶Surfactante. - En neonatos cercanos al término o de término las enfermedades parenquimatosas pulmonares están frecuentemente asociadas a deficiencia de surfactante, inactivación del mismo o ambos. Los estudios reportan reducción de la necesidad de ECMO (un número necesario para tratar de 6-30 según la etiología) y más efectividad cuando se administra tempranamente en el curso de la enfermedad. No se recomienda el lavado pulmonar con surfactante. (89)

VI Consenso Clínico de SIBEN para la HTPRNRN, Mayo 2017

El **ecocardiograma** sigue siendo el estudio complementario de elección para confirmar el diagnóstico de HTPRN, y es útil en identificar sitios de cortocircuitos extrapulmonares, evaluar la función ventricular derecha y la función ventricular izquierda (para guiar el uso de drogas apropiadas) y descartar patologías cardíacas estructurales.

Operado por un cardiólogo, el Ecocardiograma proporciona información detallada sobre la función cardíaca y estructura descartando Cardiopatías Congénitas. Según la definición de OMS, la HTP es una PSAP >30mmHg. A través de la medición de Insuficiencia Tricuspídea (IT), se calcula la presión en Ventrículo Derecho (usando la ecuación de Bernoulli modificada). En 30% de los pacientes, no es posible medir la IT por lo que se puede estimar la PSAP (Presión Sistólica de Arteria Pulmonar) según la posición del SIV al final de la sístole:

- si el SIV está redondeado la PSAP es <50% PAS (Presión Arterial Sistólica)
- si el SIV está aplanado, PSAP es 50-100% PAS
- si el SIV abomba hacia VI, PSAP es 100% de PAS

El Ecocardiograma es una herramienta fundamental en la evaluación, diagnóstico, seguimiento de la HTPRN, permitiendo de manera no invasiva conocer la respuesta y evolución de la misma ante las distintas intervenciones realizadas. En muchos centros se capacita a Neonatólogos en el manejo del Ecocardiograma funcional que habilita en todo momento la posibilidad de documentar la respuesta a la terapéutica establecida.

La dirección del flujo sanguíneo a través de las derivaciones fetales como el ductus (DAP) y el foramen oval (FO) proporcionan información crítica sobre el diagnóstico y la respuesta a las intervenciones en lactantes con HTPRN.

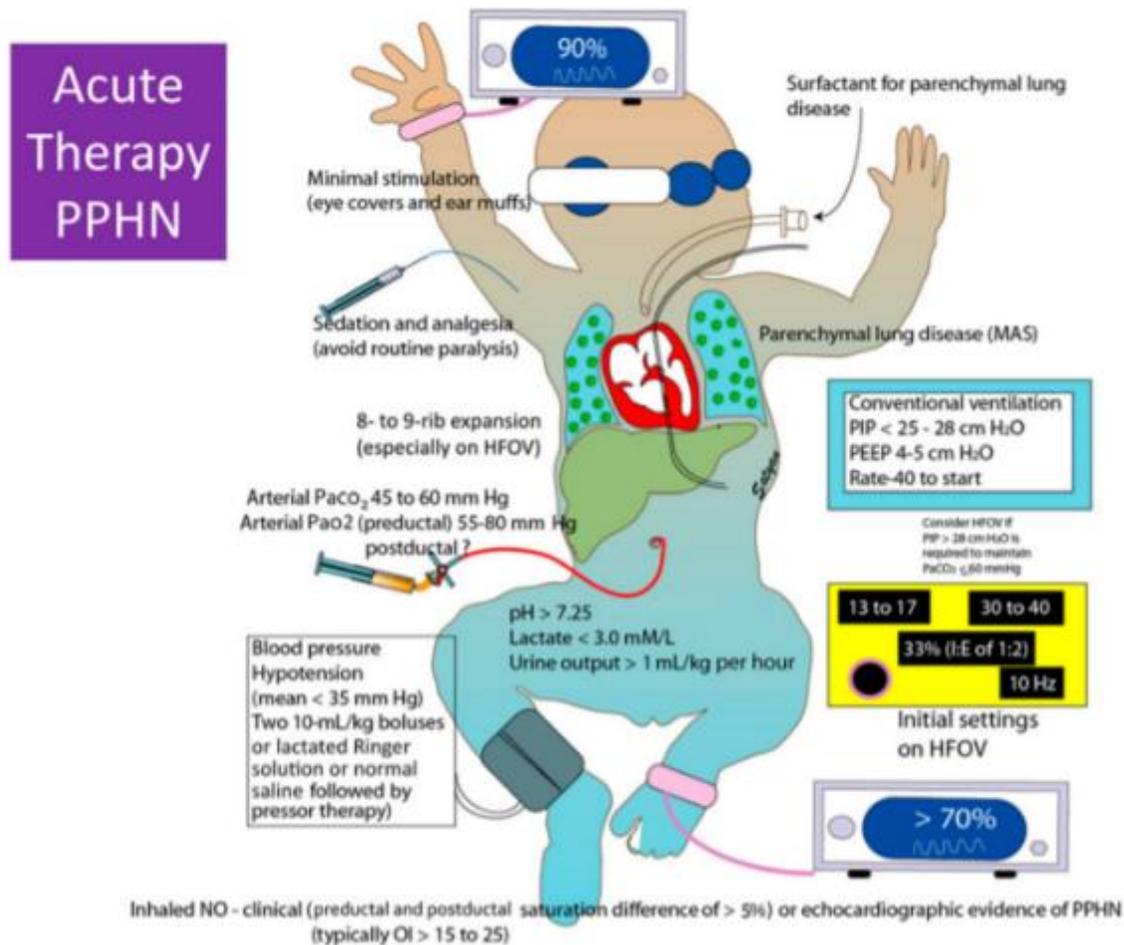
En lactantes con hipoxemia y derivación de izquierda a derecha tanto en el DAP como en el FO, la hipoxemia se debe a derivaciones intrapulmonares y las intervenciones deben mejorar el reclutamiento pulmonar, como la optimización del volumen pulmonar con presión positiva al final de la espiración (PEEP) que proporciona una optimización de la presión media de la vía aérea o también se debe utilizar surfactante.

El shunt de derecha a izquierda en el DAP y el FO sugiere un aumento de resistencia vascular pulmonar y es probable que se deba a HTPRN. La terapia con un vasodilatador pulmonar inhalado como ONI debe ser la terapia primaria después de optimizar el reclutamiento pulmonar en estos pacientes.

El shunt de derecha a izquierda en el DAP y la derivación de izquierda a derecha en el FO sugieren hipertensión pulmonar con disfunción ventricular izquierda y a menudo se observa en la hernia diafragmática congénita, la asfixia y la sepsis. En este contexto, la terapia con vasodilatador pulmonar solo puede empeorar la oxigenación al causar aumento de la congestión pulmonar. El uso de vasodilatadores pulmonares combinados con milrinona puede ser útil en esta situación al apoyar la función del ventrículo izquierdo.

Un shunt de izquierda a derecha en el DAP y un shunt de derecha a izquierda en el FO se observa en lactantes con cardiopatía congénita cianótica con flujo sanguíneo pulmonar dependiente del ductus, como la atresia tricuspídea, la estenosis pulmonar crítica y la atresia pulmonar. Es importante excluir cardiopatía congénita antes del inicio de la terapia con vasodilatadores pulmonares en recién nacidos con HTPRN.

FIGURA 10. MANEJO DE LA HTPRN MEDIANTE VENTILACIÓN



Satyan Lakshminrusimha. *Semin Perinatol*, 2014

Oxigenoterapia y ventilación mecánica.

El oxígeno es un potente vasodilatador pulmonar, y el aumento de la tensión de oxígeno que ocurre después del nacimiento es importante para reducir la resistencia vascular pulmonar. Por el contrario, la hipoxemia alveolar aumenta la resistencia vascular pulmonar y contribuye al desarrollo de HTPRN. Por lo tanto, la oxigenoterapia se usa habitualmente el tratamiento de HTPRN.

Los estudios en animales han demostrado que la hipoxemia produce vasoconstricción pulmonar, mientras que la normoxemia reduce la PVR; sin embargo, no se produce vasodilatación pulmonar adicional en hiperoxemia.

Recientemente, se ha demostrado en un modelo animal que la hiperoxia aumenta la contractilidad de las arterias pulmonares, reduce la respuesta pulmonar al ON inhalado, y aumenta el estrés oxidativo. Por lo tanto, los beneficios a corto plazo de la hiperoxia deben ser evaluados cuidadosamente contra los riesgos significativos de aumento de la vasoconstricción, disminución de la respuesta al ON inhalado (ONI) y posibles efectos sistémicos.

Uno de los aspectos fundamentales en el manejo del paciente con HTPRN es la ventilación. El reclutamiento óptimo del pulmón con el uso de presión al final de la espiración (PEEP) ayuda a disminuir la resistencia vascular pulmonar, la ventilación de alta frecuencia a menudo se usa para optimizar la insuflación pulmonar y reducir la lesión pulmonar en lactantes con enfermedad pulmonar grave.

En estudios clínicos, el uso combinado de ventilación de alta frecuencia más ONi resultó en mejoría en la oxigenación en neonatos con HTPRN secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa, pero no tuvo ningún beneficio en lactantes con HTPRN idiopática o hernia diafragmática congénita.

Surfactante

En pacientes con HPPRN secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa, la administración temprana de surfactante y el reclutamiento pulmonar óptimo está asociado a mejores resultados, con menor riesgo de muerte o ECMO.

Tanto la inactivación como el déficit de surfactante se observan en diferentes enfermedades como neumonía, síndrome de distrés respiratorio (SDR), y síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM). Por lo que se recomienda la administración de una dosis de surfactante rica en proteína B.

El beneficio de la administración de surfactante en patologías del parénquima pulmonar fue mayor en pacientes con HPPRN moderada, con IO entre 15-25. Se ha demostrado que mejora la efectividad del ONi y reduce la necesidad de ECMO.

Ventilación Mecánica

La expansión pulmonar adecuada, es esencial para la correcta oxigenación y ventilación, siendo su objetivo lograr un volumen pulmonar óptimo con adecuada CRF (Capacidad Residual Funcional). Tanto la VM convencional como la HFO han sido utilizadas para tal fin, aunque no se han demostrado resultados a favor de una u otra modalidad, excepto en la asociación de HFO con ONi en pacientes con HTPRN con enfermedad parenquimatosa pulmonar difusa y fracaso en la expansión con la modalidad convencional.

La combinación de ventilación gentil, con PEEP óptima y PIM relativamente baja logran un adecuado volumen pulmonar sin provocar barotrauma.

Si se cuenta con un acceso arterial invasivo, se puede calcular el Índice de Oxigenación que nos será útil para medir la severidad de la HTPRN y tomar decisiones terapéuticas.

$$IO = \frac{MAP(\text{cm}^2 \text{H}_2\text{O}) \times FiO_2}{PaO_2 (\text{mmHg})} \times 100$$

El IO evalúa la oxigenación relacionándola con la presión aportada por la VM. A mayor IO, mayor es la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Este índice puede calcularse tantas veces como modificaciones hagamos de los parámetros de VM, y ser una herramienta junto a la saturimetría y al examen clínico de la respuesta del paciente la evolución de su HTPRN.

Aunque no es un parámetro fijo de gravedad, con un IO > 15-25 y evidencia ecocardiográfica de HPPRN, sería conveniente comenzar tratamiento con ONi. Otro de los motivos de la importancia del adecuado reclutamiento alveolar radica en la posibilidad de contar con Óxido Nítrico Inhalado que llegará a ejercer su efecto terapéutico sólo en las unidades alveolares bien ventiladas.

El reclutamiento alveolar con el uso de PEEP óptima ayuda al descenso de Resistencia Vascular

Pulmonar (RVP), por lo tanto uno de los pilares de tratamiento de la HPPRN es la ventilación adecuada de los pulmones.

Ventilación de alta frecuencia (HFO)

La HFO se utiliza cuando la modalidad convencional no ha sido efectiva en lograr mantener la CRF adecuada y mejorar la oxigenación.

La ventilación de alta frecuencia es una modalidad ventilatoria que promueve la ventilación alveolar uniforme, minimiza la posibilidad de barotrauma y disminuye la presencia de mediadores inflamatorios.

Al igual que en la VM convencional, debe controlarse el volumen pulmonar con Rx Tórax, ya que la hiperinsuflación llevaría a inestabilidad hemodinámica por disminución del retorno venoso.

La combinación de HFO y ONi consigue mejor reclutamiento alveolar y mayor respuesta vasodilatadora del ONi, siendo ésta la única medicación específica aprobada por la FDA para el tratamiento de la HTPRN en RNT y RNPT > 34 EG.

Conclusiones

Siendo la HTPRN una falla en la adaptación a la vida extrauterina, se deben extremar las medidas de sostén general y tratamiento integral, combinando soporte hemodinámico, respiratorio, nutricional, de confort y de estímulos en un paciente que no siempre se presenta con claros factores de riesgo prenatales.

Es una patología multifactorial y compleja que debe tenerse presente ante un recién nacido que desarrolla hipoxemia de manera desproporcionada a su dificultad respiratoria.

Requiriendo de un tratamiento global y específico, son pacientes en los que se debe considerar utilizar todos los recursos disponibles para minimizar la mortalidad y la morbilidad a largo plazo.

Bibliografía

1. AmnaQasim, MD, Sunil K. Jain, MD. Milrinone Use in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, NeoreviewsMarzo 2020
2. Bendapudi P, et al. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr. Respir. Rev. (2015)
3. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. J Pediatr (Rio J). 2013; 89:226-42.
4. Caitlyn Luecke, PharmD, Christopher McPherson, PharmD. Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Use of Pulmonary Vasodilators in Term Neonates, Junio 2017.
5. Evans N. Hemodynamically based pharmacologic management of circulatory compromise in the newborn. Clinical presentation and treatment of cardiovascular compromise in the neonates. 2020; 29: 521-533.
6. Fuloria M, Aschner JL, Persistent pulmonary hypertension of the newborn, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2017)
7. Jain A, McNamara PJ, Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.03.001>
8. Jayasree Nair, MBBS, MD, SatyanLakshminrusimha, MD. Update on PPHN: mechanisms and treatment, SeminPerinatol. 2014 March

9. Jain, A. & McNamara, P. J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 20, 262–271 (2015).
10. Jain A, McNamara PJ, Persistent pulmonary hypertension of the newborn: physiology, hemodynamic assessment and novel therapies. *Curr Pediatr Rev.* 2013; 9:55-66
11. Kartik A. Pandya MD, Pramod S. Puligandla MD, MSc, FRCSC, FACS, FAAP, Pulmonary Hypertension Management in Neonates, *Seminars in Pediatric Surgery* 2014
12. Kiserud, T. Physiology of the fetal circulation. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2005, 10, 493–503.
13. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, et al. Oxygen Concentration and Pulmonary Hemodynamics in Newborn Lambs with Pulmonary Hypertension. *Res.* 2009; 66(5):539–544
14. Laurent Stormea, Estelle Aubrya, Thameur Rakzaa, Ali Houeijehb, Véronique Debargea, Pierre Tourneux, Philippe Deruellea, Thomas Pennaforte, French Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment, Mayo 2013
15. Mathew B and Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn *Children* 2017, 4, 63; doi:10.3390/children408006
16. Rosenzweig E., Steven H. Abman, Ian Adatia, Maurice Beghetti, Damien Bonnet, Sheila Haworth, D. Dunbar Ivy, Rolf M.F. Berger Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management *Eur Respir J.* 2019 Jan; 53(1): 1801916. Published online 2019 Jan 24. doi: 10.1183/13993003.01916-2018
17. Satyan Lakshminrusimha, MD and Martin Keszler, MD. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews.* 2015 December; 16(12): e680–e692. doi:10.1542/neo.16-12-e680.
18. Sergio Golombek, MD, Augusto Sola, MD, Lourdes Lemus, MD y Miembros del Consenso de SIBEN. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido, mayo 2017.
19. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variations and outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:14-20.
20. Willem P. de Boode, Yogen Singh, Zoltan Molnar, Ulf Schubert, Marilena Savoia, Arvind Sehgal, Philip T. Levy, Patrick J. McNamara, Afif El-Khuffash, on behalf of the European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE) *Pediatr Res.* 2018; 84(Suppl 1): 68–77. Published online 2018 Aug 2. doi: 10.1038/s41390-018-0082-0