

ACTUALIZACIÓN

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO (HTPRN)

PARTE 2: MANEJO FARMACOLOGICO

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

^a Hospital de Pediatría Juan P Garrahan, ^b Hospital Provincial del Centenario Rosario, ^c Hospital Materno Infantil "Ramón Sarda"

Correspondencia: jmeritano@gmail.com

Tono vasomotor

Para iniciar el tema de farmacología en la HTP, debemos primero conocer los factores que regulan el tono vasomotor de la vasculatura pulmonar.

El control del flujo sanguíneo sobre la resistencia vascular es ejercido por la musculatura arterial. La contracción de este músculo presente en el centro de la pared arterial genera reducción de la luz, aumentando la resistencia al flujo de sangre y por consecuencia desciende la perfusión distal. Aunque tanto arterias como venas presentan músculo liso, el control del flujo sanguíneo está dado mayormente por las arteriolas.

La regulación de la circulación pulmonar es completamente distinta a la sistémica

El control de la vasculatura pulmonar es dependiente de factores sintetizados en el endotelio. El ON, las prostaciclina y el factor de crecimiento endotelial (VEGF) generan vasodilatación. La endotelina, el tromboxano y la prostaglandina F2a contracción.

Los factores sanguíneos poseen además un rol de mucha importancia en el tono vascular pulmonar. El oxígeno y la alcalosis generan vasodilatación mientras que los radicales libres y la acidosis generan vasoconstricción.

1- Vía ON-GC-GMPc:

El ON es sintetizado en el endotelio vascular a partir de la L-arginina en respuesta a diversos estímulos. La ON sintetasa convierte al aminoácido L-arginina en L-citrulina liberando ON en esa reacción. El ON difunde al músculo liso arterial donde activa a la enzima guanilato ciclasa (GC) llevando a la conversión de guanosina trifosfato (GTP) en guanosina monofosfato cíclico (GMPc). El aumento intracelular del GMPc lleva a la disminución de la entrada de calcio a la célula muscular generando vasodilatación, vía estimulación de la proteína quinasa G (PKG) y desfosforilación de la miosina de cadena liviana (MLCP). La enzima fosfodiesterasa 5 (PDE 5), presente en la célula muscular, degrada el GMPc, controlando de esta forma el grado de vasodilatación.

2- Vía de las prostaglandinas (PG):

Las PG son sintetizadas en el endotelio vascular por el ácido araquidónico (AA). La enzima ciclooxigenasa (COX1) convierte al AA en PGH2 y la enzima prostaciclina sintetasa (PGIS) produce prostaciclina (PGI2) que estimulan en el músculo a la enzima adenilato ciclasa (AC), llevando a la conversión de adenosina trifosfato (ATP) en adenosina monofosfato cíclico (AMPc). El aumento de AMPc lleva a la disminución de la entrada de calcio a la célula muscular provocando vasodilatación, vía estimulación de la protein kinasa A (PKA) y desfosforilación de la MLCP. La enzima fosfodiesterasa 3 (PDE 3) degrada el AMPc y de esta manera controla el grado de vasodilatación.

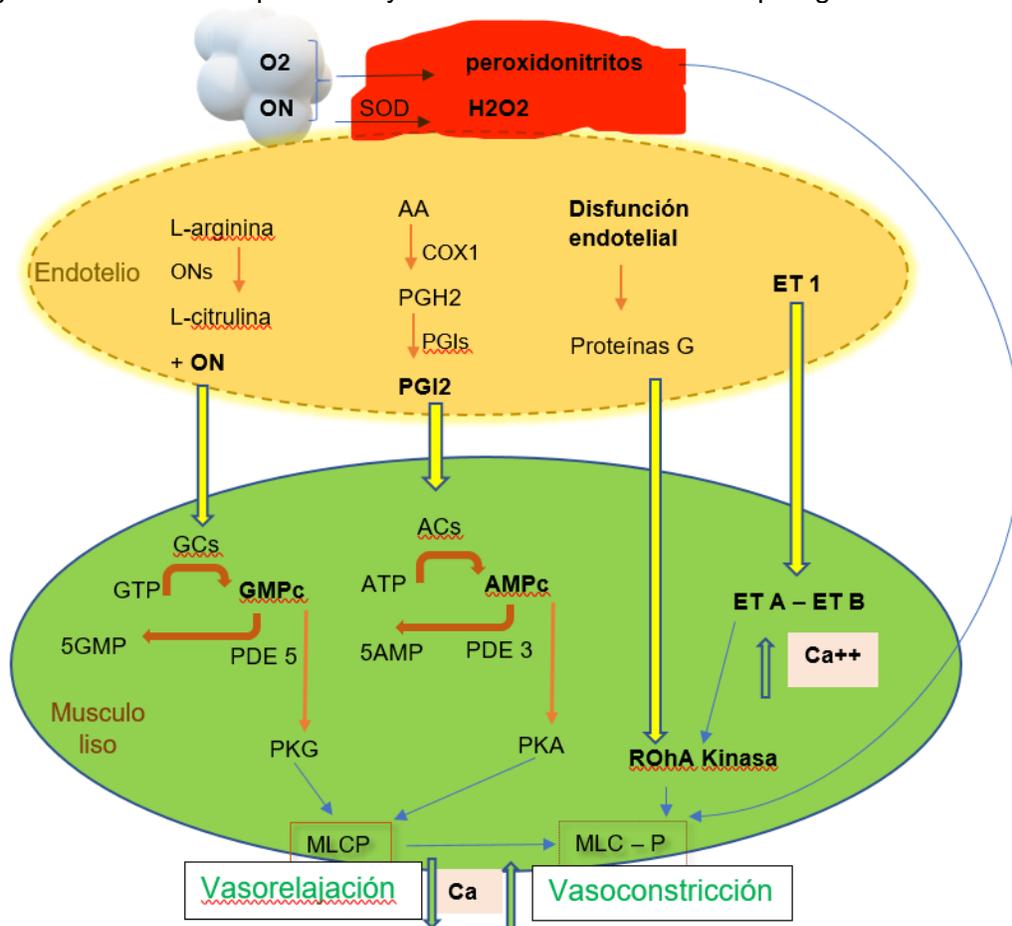
3-Vía de las endotelinas

La endotelina 1 (ET1) sintetizada en el endotelio vascular actúa sobre los receptores presentes en el músculo liso vascular ET A y ET B produciendo vasoconstricción y proliferación celular. La ET 1 produce vasoconstricción elevando el calcio intracelular y sensibilizando los miofilamentos al calcio. La ET1 produce sensibilización de los miofilamentos a través de la activación de la enzima rho-kinasa (RhoA).

La enzima RhoA presente en la célula del músculo liso vascular produce vasoconstricción al inhibir la desfosforilación de la cadena liviana de miosina (MLC-P).

Los radicales libres desacoplan a la ONs produciendo peroxidonitritos induciendo así vasoconstricción al inhibir la desfosforilación de la cadena liviana de miosina (MLC-P).

Figura 1. vaso arterial pulmonar y vías celulares claves en la patogénesis de la HTP.



Manejo general

Ante un recién nacido con hipertensión pulmonar, la identificación temprana de los síntomas, una resucitación adecuada, así como una efectiva monitorización e intervención cardiorrespiratoria escalonada son pasos esenciales en el manejo previo al inicio de cualquier terapia vasodilatadora. En referencia al monitoreo es esencial contar con accesos venoso y arterial seguros. Los pacientes deben ser monitorizados con de oximetría de pulso pre y post ductal para diagnosticar y cuantificar la magnitud del shunt de derecha a izquierda a través del ductus. El índice de oxigenación (IO) que se calcula multiplicando la presión media de la vía aérea (MAP) por la fracción inspirada de oxígeno (Fio₂) sobre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) (**IO: MAP x Fio₂ x 100 /PaO₂**), debe ser calculado para documentar la severidad de la falla en la oxigenación en relación con el soporte ventilatorio que recibe.

El IO va a orientar acerca del tratamiento a instituir, así como la respuesta al mismo.

El objetivo principal de la terapéutica debe ser descender la presión arterial pulmonar manteniendo o aumentando el volumen de eyección cardiaco y de esta manera mejorar la oxigenación sistémica. Las medidas de soporte son vitales para lograr una respuesta favorable, evitando la vasoconstricción pulmonar. Mantener la normotermia, corregir las anomalías metabólicas como hipoglucemia, hipocalcemia y acidosis. También evitar la alcalosis que genera hipoperfusión cerebral.

Cubrir los ojos y los oídos minimizando el ruido, así como la estimulación al paciente evitando intervenciones innecesarias, agitación y llanto. Utilización de la sedación y la analgesia en forma cuidadosa, con Morfina o Fentanilo, evitando en lo posible la administración de relajantes musculares ya que existen reportes que asocian su utilización con un aumento de la mortalidad.

La estrategia ventilatoria debe estar enfocada en establecer un adecuado reclutamiento alveolar y eliminación de CO₂, evitando la sobredistensión pulmonar. La terapia con surfactante pulmonar demostró disminuir la necesidad de ingresar a soporte con membrana de circulación extracorpórea (ECMO) en aquellos pacientes con HPT con patología pulmonar.

La presión arterial debe mantenerse con el objetivo de mantener una adecuada perfusión sistémica y valorar los tratamientos necesarios en consecuencia, teniendo en cuenta que la medicación vasopresora sistémica tiene efecto en la vasculatura pulmonar. La expansión con volumen demostró no ser beneficiosa en estos pacientes, excepto que haya evidencia de hipoflujo sistémico (baja precarga), ya que aumenta la presión de la aurícula derecha y empeora la función del ventrículo derecho además de aumentar el shunt de derecha a izquierda por el foramen oval. La dopamina es usada frecuentemente como primera línea ante hipotensión, a dosis moderadas (5 a 10 mcg/kg/min) actúa sobre receptores B₁ B₂ aumentando la contractilidad y la frecuencia cardiaca a dosis más altas (10-20 mcg/kg/min) predominan los efectos q adrenérgicos que aumentan la resistencia vascular sistémica y también pulmonar. La adrenalina tiene un efecto similar sobre la resistencia vascular sistémica y pulmonar y sobre el cronotropismo que la dopamina, predominando el efecto inotrópico. La dobutamina, aunque mejora la contractilidad disminuye la resistencia vascular y en estudios comparativos con la dopamina demostró menos aumento de la tensión arterial. Estudios experimentales demostraron que bajas dosis de vasopresina generan vasodilatación pulmonar, renal, cerebral y vasoconstricción sistémica. Actuando sobre receptores V₁, estimula la producción de ON. Bajas dosis demostraron disminuir los requerimientos de catecolaminas para mantener la presión arterial y el gasto cardiaco, con disminución también de la resistencia vascular pulmonar. Un pequeño estudio en HTPRN mostro que mejoraba la oxigenación la hipotensión sistémica y el ritmo diurético. Estos estudios colocan a la vasopresina como una terapia atractiva en el caso de pacientes con HTPRN e hipotensión sistémica, aunque falta evidencia. La milrinona, que será desarrollada más extensamente, actúa

como inotrópico y al disminuir la postcarga mejora el gasto cardíaco, es de utilidad en pacientes con mala función ventricular y bajo gasto, pero tiene efecto vasodilatador por lo que utilizada sola, no sería beneficiosa en el caso de hipotensión sistémica.

El cuidado general, la identificación de la causa de la HTP y el tratamiento basado en los mecanismos fisiopatológicos son fundamentales para el éxito del tratamiento.

Oxigenoterapia

El oxígeno estimula directa e indirectamente la actividad de las enzimas ONs y COX1 generando vasodilatación pulmonar al aumentar los niveles de ON y prostaciclina.

Proveer una adecuada oxigenación es importante en el tratamiento. Sin embargo, no se conoce con exactitud la FiO₂ y la PaO₂ óptimas para el tratamiento de los neonatos con HTP. Tradicionalmente se buscaba mantener niveles de hiperoxia durante el tratamiento agudo de la HTP, sin embargo, en los últimos años se pudo demostrar que la hiperoxia es generadora de radicales libres que llevan a una vasoconstricción pulmonar rápida y sostenida y a una menor respuesta al ON.

En el estudio de Rudolph y Yuan se reportó la relación entre PaO₂ y la resistencia vascular pulmonar (RVP) en terneros. Ellos encontraron que la RVP asciende abruptamente con PaO₂ entre 45 y 50mmhg, pero desciende mínimamente con PaO₂ mayores a 50mmhg. Del mismo modo en un estudio de Lakshminrusimha et al, realizado en corderos con HTP se encontró, que la ventilación con 100% de O₂ no disminuyó la RVP comparada con aquellos ventilados con 50% de O₂ a pesar del significativo aumento en la PaO₂. Excepto en la hipoxemia severa, la vasculatura pulmonar responde poco al aumento de FiO₂ y PaO₂. A su vez pudo observarse que el grupo de corderos expuestos a FiO₂ de 100% tuvieron menor respuesta a la terapia con ONi. Esto se debería a que la exposición a 100% de oxígeno produce aniones superóxido los que llevan a un aumento de la RVP al producir peroxidonitritos induciendo de este modo vasoconstricción al actuar sobre la MLC-P aumentando la actividad de la enzima PDE 5 que inactiva al GMPc.

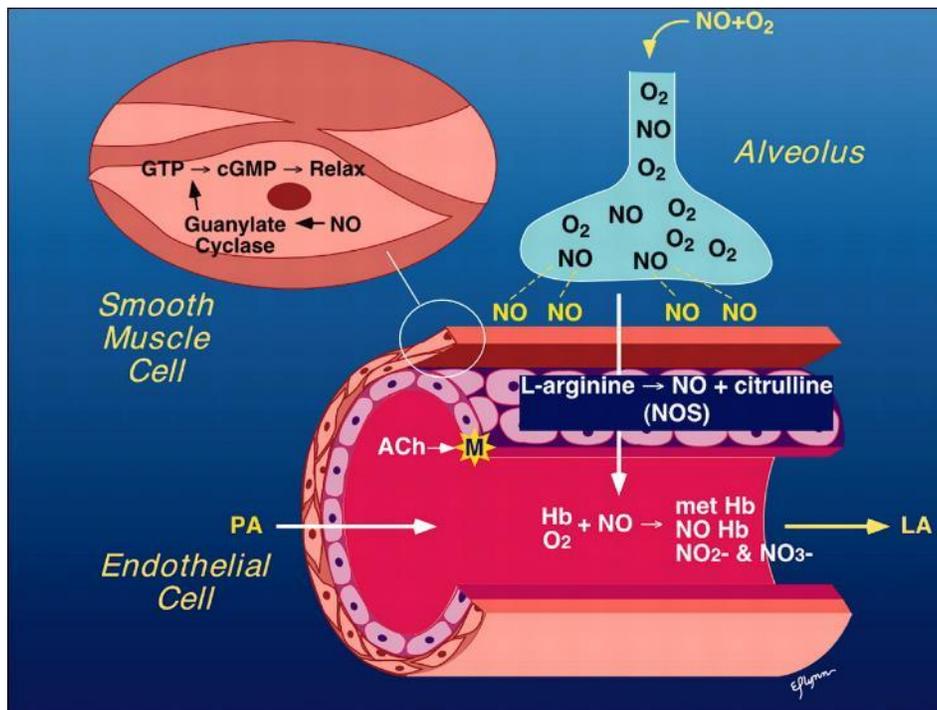
El oxígeno suplementario debe ser administrado y regulado a fin de mantener la normoxia. Para el manejo clínico se debe utilizar la saturación preductal. Es conveniente tener un monitor de saturación de O₂ preductal y otro post ductal para evaluar la magnitud del shunt a través del ductus. **Mantener los niveles de PaO₂ preductal entre 50 y 80 mmhg que corresponderían a valores de saturación preductal entre 91 y 96%.**

Si se usa un catéter arterial umbilical para realizar la medición de la PaO₂ recordar que el origen de esta es postductal. Por lo tanto, si se buscara mantener niveles mayores a 55mmhg en pacientes con gran shunt a través del ductus esto induciría a utilizar concentraciones de O₂ más altas de lo necesario y como ya se explicó más dañinas.

Óxido nítrico (ON)

El ON es una molécula de gas producida por el endotelio vascular a partir de la conversión del aminoácido L-Arginina en citrulina por la enzima ONs. El ON generado difunde rápidamente al músculo liso vascular donde estimula la actividad de la enzima GC aumentando la producción de GMPc, importante segundo mensajero que media la vía vasodilatadora.

FIGURA 2. MECANISMO DE ACCIÓN DEL ONI.



Neoreviews 2005; 6:269.

El óxido nítrico inhalado (ONi) produce vasodilatación pulmonar selectiva, mejora la oxigenación y la hemodinamia del paciente con HTP. Tiene características que lo hacen un vasodilatador ideal. Estas incluyen:

- Su **rápido comienzo de acción**, a minutos de ser administrado.
- Es una terapia de reemplazo que al ser inhalada llega directamente al músculo liso vascular y **produce vasodilatación aun ante daño de la célula endotelial** y es particularmente útil en pacientes con HTP en que la ONs se encuentra disfuncional.
- **Una vez que ingresa al torrente circulatorio se inactiva rápidamente** por su alta afinidad a la hemoglobina por lo que actúa en forma local. La hemoglobina queda reducida a metahemoglobina con producción de nitratos.
- **Es un vasodilatador pulmonar selectivo.** Al inactivarse al entrar al torrente sanguíneo no tiene efecto directo en la circulación sistémica. (efecto macroselectivo)
- **Al ser administrada por vía inhalatoria, mejora la relación ventilación / perfusión (V/Q)** ya que aumenta el flujo sanguíneo en los alvéolos mejor ventilados.
- Puede mejorar la oxigenación reduciendo el shunt intrapulmonar, **efecto micro selectivo.** Los neonatos con patología del parénquima pulmonar requieren optimizar la expansión pulmonar de modo que el ONi pueda llegar a su sitio de acción.
- **Disminuye la resistencia vascular pulmonar**, mejorando la función del ventrículo derecho y la estabilidad hemodinámica.
- **Reduce el shunt de derecha a izquierda intracardiaco** a través del foramen oval y del ductus arterioso.
- **Inhibe la proliferación de las células musculares lisas.**

Efectos secundarios:

El ONi produce una disminución de la producción de ON endógeno por la ONs. Esto puede generar un **efecto rebote** al suspender la administración, sobre todo luego de exposiciones prolongadas. El descenso gradual reduce la hipoxemia de rebote.

Al llegar al torrente sanguíneo, el ON se une al grupo hemo de la hemoglobina. La metahemoglobina disminuye la afinidad del O₂ a la hemoglobina. Su aumento lleva a una disminución del transporte de O₂ a los tejidos. Se debe evaluar reducir la administración de ONi con valores de metahemoglobina superiores al 5% aunque son rara vez observados en la práctica con las dosis actualmente recomendadas. Los valores descienden en aproximadamente 8hs luego de suspender el ONi.

Al reaccionar el O₂ con el ONi en la mezcla de gases se produce dióxido de nitrógeno (NO₂) que debe ser monitorizado no debiendo superar los valores tóxicos mayores de 2. Sus metabolitos, el **peroxidonitrito**, produce daño al ADN de las células alveolares, peroxidación de la membrana lipídica y lesión de las proteínas. Aumenta la permeabilidad alveolar y produce inactivación de las proteínas del surfactante.

El ONi aumenta la generación de **estrés oxidativo** en el pulmón. Estos hallazgos, sin embargo, quizás por las dosis actualmente utilizadas no se asociaron a un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica en los pacientes tratados.

El ONi produce **alteración en la función plaquetaria**, inhibición de la adhesión y agregación. Sin embargo, a las dosis utilizadas no ha demostrado aumentar el riesgo de hemorragias.

Población indicada para el tratamiento con ONi:

Por las características antes citadas el ONi, debe ser la primera línea del tratamiento específico en HTPRN.

El ONi es un fármaco indicado, junto a otros agentes apropiados, para el tratamiento de neonatos de 34 semanas de gestación o más con insuficiencia respiratoria hipoxémica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de HTP, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea (ECMO).

Ha sido el pilar de la terapia farmacológica desde su aprobación para el uso en neonatos > de 34 semanas con HTPRN persistente o fallo respiratorio hipoxémico. Varios ensayos clínicos demostraron que el tratamiento con ONi en pacientes con HTPRN > 34 semanas, reduce la mortalidad y la necesidad de ECMO, sin aumentar la discapacidad ni el daño neurológico en los sobrevivientes. El metaanálisis de Finer y Barrington publicado por Cochrane resume algunos de los resultados: El IO se redujo en forma significativa entre los 30 y 60 minutos de iniciada la terapia con ONi (mediana de diferencia -9.59 IC95% 12.5 y -6.6), se redujo en forma significativa el resultado combinado de requerimiento de ECMO y muerte (RR 0,65 IC95% 0.55 – 0.76), el número de neonatos que requirieron ser tratados con ONi para evitar un tratamiento con ECMO fue de 5.3. Estudios de seguimiento neurológico a un año, 2 años y 3 años no muestran peores resultados en los neonatos tratados con ONi, si bien globalmente se constata el 15% de discapacidad neurológica y 26% de trastornos en la conducta que estaría asociados a la enfermedad de base.

No todos los pacientes con HTPRN responden al ONi. El porcentaje de fracasos del ONi en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita (HDC) es elevado sobre todo en los pacientes mas graves no se pudo demostrar una reducción significativa del riesgo de ECMO/muerte en los primeros 120 días. Algunos estudios mas chicos reportaron que el ONi podría condicionar una mejoría de corta duración, para facilitar el traslado. Kinsella et al. Mostro en su trabajo una reducción de la HTP tardía en pacientes con HDC permitiendo una extubación mas precoz,

utilizando ONi por cánula nasal. Un estudio reciente demostró que los pacientes con HDC y buena función sistólica del ventrículo izquierdo tratados con ONi, mejoraron la oxigenación y disminuyeron el requerimiento de ECMO, no obteniendo mejoría en los pacientes con mala función ventricular.

En prematuros < 34 semanas la utilización de ONi demostró una mejoría inicial en la oxigenación sin disminuir la mortalidad ni la enfermedad pulmonar crónica. No existe evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario en recién nacidos prematuros, su utilización excepcional debe ser evaluada para cada caso en particular. Se ha descrito una posible utilidad clínica en pacientes con fallo respiratorio crítico, hipoplasia pulmonar por oligoamnios o bajo flujo sanguíneo pulmonar. El ONi puede mejorar las formas graves de DBP con HTP.

El ONi se ha utilizado en neonatos con cardiopatías congénitas que presentan HTP pre y post operatoria. Puede disminuir la RVP y compensar la reducción de la producción de ON endógeno tras el bypass cardiopulmonar. También se demostró cierta eficacia en el tratamiento de la HTP reactiva en el postoperatorio cardíaco. Debe evitarse su uso en aquellas cardiopatías en las que el flujo sistémico dependa del flujo pulmonar y en las que exista cortocircuito importante de izquierda a derecha intracardiaco.

Momento ideal para el inicio del tratamiento:

El ONi muestra mejorar la oxigenación y disminuir la necesidad de ECMO o mortalidad en neonatos con HTP falla hipoxémica e IO entre 15 y 40. El metaanálisis de Finer y Barrington describió pacientes críticamente enfermos con IO >25. El estudio de Konduri et al reportó que el inicio temprano con IO 15-25 mejoró la oxigenación de los pacientes tratados, pero no disminuyó el riesgo combinado de ECMO/muerte. Sin embargo, estudios que le sucedieron mostraron menor requerimiento de ventilación mecánica y estadía en la unidad de cuidados intensivos. La mayoría de las guías actualmente recomiendan **iniciar el tratamiento con IO >20**.

Si el paciente tuviese IO >40 a pesar de estar recibiendo una terapia de resucitación y optimizando su manejo ventilatorio y hemodinámico, puede ser apropiado iniciar el tratamiento con ONi, pero sin dilatar la consulta a un centro ECMO.

Metodología de uso:

- Asegurarse que exista un buen reclutamiento alveolar. El ONi se utiliza habitualmente en pacientes ventilados, en modos convencionales o alta frecuencia. Sin embargo, también puede ser administrado en sistemas aprobados con el paciente con ventilación no invasiva, cánula de alto y de bajo flujo.
- Administrar ON utilizando preparaciones farmacológicas aprobadas para tal fin.
- Administrar ONi utilizando sistemas que aporten concentraciones constantes de ONi en la mezcla de gases utilizada independientemente del tipo de ventilación y que provean monitoreo continuo de FiO₂/ dosis de ON entregada y niveles de NO₂
- Asegurar una mezcla rápida y minimizar el tiempo de contacto entre el ON y el oxígeno para disminuir la síntesis de dióxido de nitrógeno (NO₂). Para ello la conexión del ON debe ser en el circuito inspiratorio del respirador antes del humidificador.
- Procurar mantener monitorización continua de ON/NO₂, la toma de muestra debe estar a menos de 15cm de la interfase del paciente, manteniendo el NO₂ en rango inferior a 2.
- El sistema debe permitir una ventilación manual y el desplazamiento en caso de traslado del paciente. La interrupción brusca de la administración de ONi puede generar hipoxemia severa por efecto rebote debido a la inhibición de la producción endógena de ON.

Dosificación:

La dosis inicial recomendada es de 20 PPM, en neonatos >34 semanas con HTPRN. Hay poca evidencia de beneficio con dosis mayores de 20 PPM y se observó mayor proporción de pacientes con metahemoglobinemia.

La respuesta al ONi es precoz. En general los pacientes respondedores lo hacen en los primeros 60 minutos.

Es frecuente que la falta de respuesta se deba a una ventilación inadecuada del paciente con falta de reclutamiento alveolar, por lo que antes de iniciar el tratamiento debe asegurarse que el volumen pulmonar sea adecuado antes de valorar al paciente como no respondedor ya que en este caso la falta de respuesta podría deberse a que el gas no pudo alcanzar su sitio de acción.

Se considera no respondedor al paciente en el que luego de 2 horas de tratamiento la PaO₂ post ductal no asciende un 20% de los valores basales. Ante la falta de respuesta se disminuye el ONi en forma progresiva y lenta (10,5,3,1 PPM cada 10 minutos) hasta retirarlo o alcanzar la mínima dosis necesaria sin la cual se produce deterioro severo.

Tras una respuesta negativa el ONi debe retirarse en menos de 4 horas de iniciado y no retrasar el contacto con un centro ECMO y traslado del paciente.

En los pacientes respondedores se recomienda reducir la dosis a la menor dosis que mantenga la respuesta en la oxigenación. A las 4 horas se inicia el descenso de 5 PPM cada 4 hs hasta llegar a 5 PPM, y luego de a 1PPM. Es recomendable intentar suspender el tratamiento cuando el paciente tenga un IO<10, la FiO₂ sea menor a 60% y los descensos en la dosis no generen un incremento en la HTP ni efecto rebote con necesidad de aumentar la FiO₂ un 15% con respecto al valor previo.

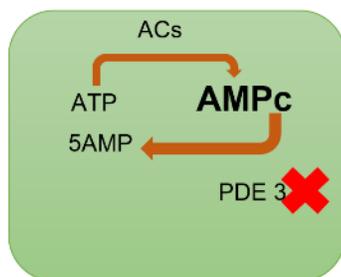
Si al disminuir o retirar el ONi empeora la oxigenación, se debe reiniciar el tratamiento con la dosis previa y esperar 24hs para volver a intentar un descenso.

Se recomienda aumentar la FiO₂ previo a la suspensión de 1PPM. Algunas series de casos reportaron un beneficio en el uso de una única dosis de sildenafil vía oral, una hora antes de discontinuar el tratamiento con ON para atenuar el efecto rebote.

Milrinona

La milrinona actúa inhibiendo a la enzima PDE3, produciendo un aumento del AMPc. El aumento de este segundo mensajero:

FIGURA 3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MILRINONA



- ✓ mejora la contractilidad miocárdica (**efecto inotrópico**) aumenta el calcio intracelular en el miocito en sístole y aumenta su aclaramiento en diástole.
- ✓ promueve la relajación del ventrículo en diástole (**efecto lusotrópico**) por efecto directo y por disminución de la post carga

- ✓ disminuye el tono vascular sistémico y pulmonar (**efecto vasodilatador**) por acción en el musculo liso vascular.

El rol de la milrinona fue establecido primeramente en prevenir y tratar el síndrome de bajo gasto cardiaco después del bypass cardiaco. Al producir vasodilatación, disminuye la postcarga y asociado al inotropismo aumenta el gasto cardiaco. El estudio de Hoffman et al. Demostró la utilidad de esta droga en disminuir el bajo gasto tras la cirugía cardiovascular en neonatos y pacientes pediátricos. En estudios realizados en pacientes pretérmino sin embargo aumento la necesidad de inotrópicos y atraso el cierre del ductus. Se pudo establecer una mayor vida media (10hs vs 4hs) y mayor riesgo de hemorragia intraventricular.

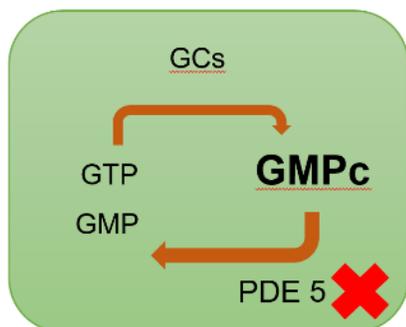
Sus propiedades vasodilatadoras explican la mejoría en la oxigenación y la hemodinamia en pacientes con HTPRN. En asociación con el ONi mejora el IO, la función ventricular derecha y la presión pulmonar. Se demostró que el tratamiento con ONi aumenta los niveles de PDE 3, por lo que el tratamiento sinérgico de ONi y milrinona aumentaría los efectos del ONi, además del efecto propio. Puede evitar el efecto rebote que se produce al suspender el ONi. Mejora la vasodilatación pulmonar en pacientes refractarios al ONi, ya que actúa a través de un segundo mensajero distinto. En estudios no controlados en pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC) la milrinona mejoro la oxigenación y la función del ventrículo derecho en pacientes con disfunción severa, al reducir el shunt de derecha a izquierda a través del ductus y mejorar la función cardiaca. Su efecto inodilatador lo hace **particularmente efectivo en el tratamiento de la HTPRN asociada a disfunción ventricular y bajo gasto cardiaco**. Aunque el descenso de la RVP y el aumento en la función sistólica del ventrículo izquierdo es deseable en los pacientes con HTPRN y disfunción ventricular derecha, su uso en el periodo post natal está limitado por la vasodilatación sistémica e hipotensión.

Se utiliza por vía endovenosa, en infusión continua a una dosis entre 0,3 y 0,8 mcg/kg/minuto. No se recomienda la dosis de carga en el periodo neonatal. La vida media es de 4hs.

Sildenafil

El sildenafil actúa inhibiendo a la enzima PD 5, produciendo un aumento del GMPc. **Produce vasodilatación pulmonar y sistémica**, aunque la acción pulmonar es predominante ya que la PD5 esta expresada mayormente en el musculo vascular pulmonar. **Potencia el efecto del ON**, al inhibir la degradación de este segundo mensajero.

FIGURA 4. MECANISMO DE ACCIÓN DEL SILDENAFIL



En una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2017 encontraron 5 ensayos clínicos en pacientes neonatales con HTP tratados con sildenafil por vía enteral. En el grupo sildenafil, se encontró un aumento de la oxigenación y una reducción de la mortalidad comparado con el grupo placebo. No se encontró diferencia significativa cuando ambos grupos estaban tratados también con ONi. Por lo cual **se recomienda su uso en la HTPRN en el periodo agudo en caso de que el ONi no se encuentre disponible**, con baja evidencia, sobre todo si el paciente se encuentra ayunado y la perfusión intestinal y absorción de la droga es escasa.

Varias series de casos describieron que el sildenafil vía oral **puede facilitar la suspensión del tratamiento con ONi** en pacientes con HTPRN críticamente enfermos y también reduce el tiempo de requerimiento de la asistencia ventilatoria y la estadía en la terapia intensiva.

En pacientes con HTPRN persistente múltiples series de casos sugieren que el sildenafil utilizado por tiempo prolongado (>40 días) mejora los resultados en pacientes con HTP en el contexto de DBP y HDC y es bien tolerado. En estudios en animales el uso crónico de sildenafil disminuyó el grosor de la capa media vascular y aumento la alveolización.

Un estudio realizado en el periodo prenatal produjo disminución de la PD5 y aumento del GMPc con llamativa disminución de la HTP en ratas recién nacidas. Este estudio indica que la HTP podría ser tratada en el periodo prenatal.

En cuanto al **sildenafil endovenoso** Steinhorn, Kinsela, et al, publicaron un estudio multicéntrico en pacientes neonatales mayores a 34 semanas de más de 72hs de vida con HTPRN e IO >15. A estos pacientes le administraron según 8 grupos dosis de carga y mantenimiento escalonadas describiendo de ese modo la farmacocinética de esta droga en neonatos. Concluyeron que el uso de sildenafil endovenoso en recién nacidos críticamente enfermos con HTPRN mejoró la oxigenación a partir de las 4 horas de su administración, en forma significativa (IO 27.7 ± 4 a IO 11.3 ± 2.3) en las primeras 24 hs. El grupo que recibió la dosis más elevada fue el que mejor respondió al tratamiento. En cuanto a la dosis de carga pudieron observar que sin la misma fueron necesarias más de 24hs para alcanzar una dosis estable en plasma y que su administración en forma rápida generó hipotensión sistémica, por lo que se recomienda infundirla a una **dosis de 0.4mg/kg en 3 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 1.6mg/kg/día en infusión continua**. En un subgrupo de estos pacientes quienes recibían ONi en forma concomitante la oxigenación mejoró de modo similar sin producir mayor hipotensión. De los 36 neonatos que participaron del estudio 1 ingreso a ECMO y 1 falleció. Aunque el ONi reduce la necesidad de ECMO en pacientes con HTPRN, alrededor del 40% no mejoran la oxigenación o mantienen la respuesta al ONi en el tiempo. El uso de sildenafil se encontraba limitado ya que solo había una formulación para la vía enteral, aunque se esperan los resultados de nuevos de ensayos clínicos es una nueva alternativa promisoriosa para los pacientes con HTPRN.

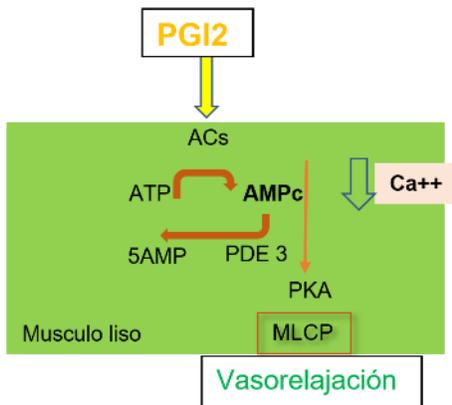
La dosis por vía enteral recomendada de los estudios START I y II realizados en pacientes pediátricos, es de **2 a 8 mg/kg/día dividido en 3 a 4 tomas diarias**. La biodisponibilidad de la droga por vía oral es de alrededor del 40%.

Los efectos adversos son intolerancia enteral, reflujo gastroesofágico, sangrados, alteraciones neurológicas 18% y erección. Los efectos gastrointestinales son dosis dependientes. La revisión sistemática que se realizó sobre seguridad del sildenafil en infantes **no revelo efectos adversos serios**.

Prostaciclina

Otra importante vía vasodilatadora en el pulmón fetal es mediada por las prostaciclina (PGI₂).

FIGURA 5.MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS PROSTACICLINAS



Producidas por las células endoteliales, se unen a la membrana de la célula del músculo liso vascular y estimulan a la enzima adenilato ciclasa (AC) a aumentar la conversión de AMP a AMPc, segundo mensajero encargado de producir **vasodilatación** por estímulo de la PKA y por disminución de la entrada de calcio a la célula.

Además, las PGI2 **inhiben la proliferación del músculo liso vascular** y tiene **acción antiagregante** plaquetaria.

La administración sistémica de PGI2 es considerada la terapia más efectiva para el tratamiento de la HTP severa del adulto. Sin embargo, en niños, la dosificación rápida escalonada necesaria para promover vasodilatación pulmonar produce hipotensión sistémica y deterioro cardiovascular. La PGI2 fue la primera en ser utilizada, el epoprotenol posee la desventaja de requerir infusión endovenosa continua por una vía central, tener una vida media muy corta y una formulación inestable, características que hacen difícil su uso en niños.

El iloprost, análogo de la PGI2, puede ser administrado por **vía inhalatoria**. Existen algunos estudios reportando su uso en neonatos en los que describen que fue bien tolerado y podría ayudar a pacientes que no respondieron al ONi. La dosis recomendada es de 50-100 ng/kg/minuto. Como complicación puede producir irritación de la vía aérea, broncoobstrucción, y su discontinuidad produce rebote. Requiere por su corta vida media ser administrado cada 4 horas en nebulización o a través de un dosificador especial para la asistencia ventilatoria, característica que hace difícil mantener la terapia por tiempo prolongado.

El treprostnil, es una PGI2 sintética con una formulación más estable que el epoprostenol. Se utiliza en adultos con HTP con probada eficacia y seguridad. Requiere de infusión continua, pero tiene una vida media más larga (4hs) lo que la hace un poco más segura. Puede ser administrada **por vía endovenosa y subcutánea** con una bomba de infusión. Hay algunos estudios reportados en neonatos con HTP severa y persistente que describen mejoría en la oxigenación en los pacientes tratados. Además, describen que genero un grado de estabilidad hemodinámica que permitió una más rápida descomplejización de los pacientes tratados. Aunque la hipotensión sistémica que induce limita su uso en la etapa aguda de la HTPRN, su utilización estaría indicada en el paciente con HTP crónica persistente con el fin de proteger al ventrículo derecho del riesgo de claudicación. El aumento lento escalonado de la dosis, en dos a tres días, disminuye la hipotensión sistémica que produce frecuentemente esta droga al inicio. La administración subcutánea permite la descomplejización del paciente de la terapia intensiva.

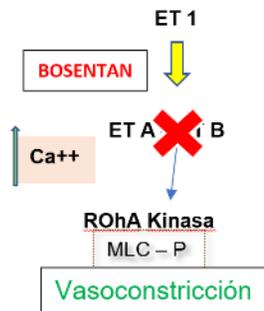
Es importante destacar que el uso de prostanoides debe ser restringido a una población muy

particular de **neonatos con HTP crónica**, en general secundaria a displasia broncopulmonar, hernia diafragmática congénita, entre otras, y requiere de mayor investigación.

Bosentan

La endotelina 1 (ET-1) es una proteína considerada como uno de los vasoconstrictores pulmonares más potentes.

FIGURA 6. MECANISMO DE ACCIÓN DEL BOSENTAN



ET-1 es producida por las células endoteliales en respuesta a la hipoxia y genera además de vasoconstricción, disfunción endotelial, proliferación y remodelación del musculo liso vascular, inflamación y fibrosis.

La ET.1 se une a su receptor A (ETA) o B (ETAB) en el musculo liso vascular y produce vasoconstricción por estímulo de la Roha Kinasa y por aumentar el ingreso de calcio a la célula.

El bosentan actúa bloqueando a los receptores de la ET-1. El uso de antagonistas de la endotelina, como el bosentan, demostraron mejorar la evolución de adultos con HTP.

Un estudio publicado de 40 neonatos con hernia diafragmática congénita y mal pronóstico demostró que los niveles de ET-1 en plasma se mantenían elevados y se correlacionaban significativamente con el grado de HTP de los pacientes.

La dosis y la tolerancia en niños fue bien estudiada. El bosentan se administra por vía enteral a 2-4mg/kg/día, repartidos en 2 dosis. En general es bien tolerada. Es necesario mantener monitorizada la función hepática.

En cuanto a la eficacia en neonatos, algunos reportes de casos sugieren que el bosentan mejoraría la oxigenación en recién nacidos con HTPRN.

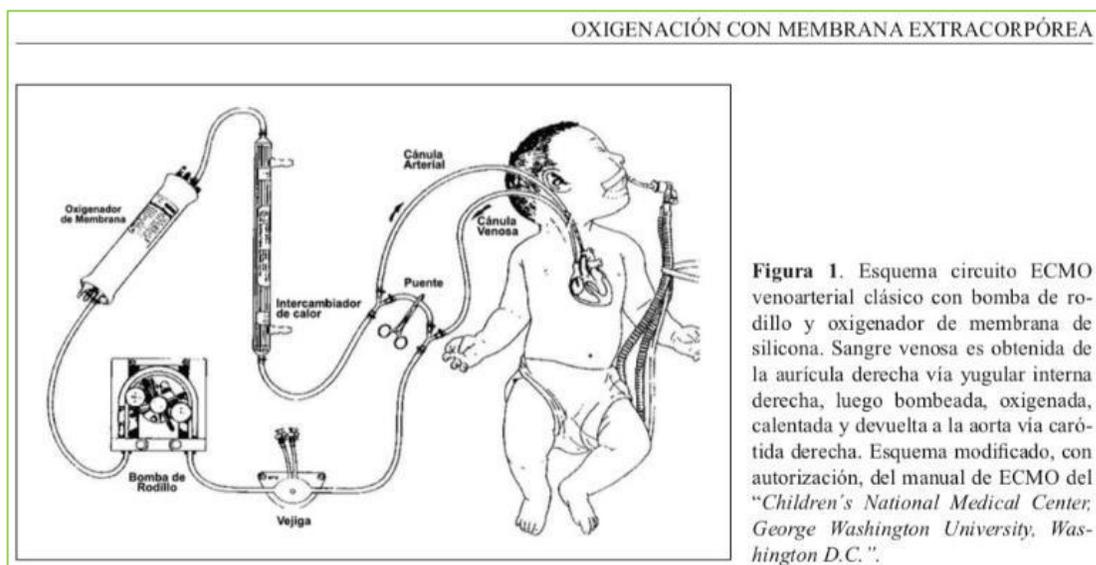
Sin embargo, un ensayo clínico multicéntrico reciente realizado en neonatos con HTPRN y falta de respuesta al ONi no encontró diferencias significativas entre el grupo tratado con bosentan y el grupo placebo en cuanto a la oxigenación ni a la evolución de los pacientes. Los autores lo adjudican a la falla en la absorción por vía oral. En este caso, así como en el caso del sildenafil por vía oral, antes de ser indicado debe asegurarse que el paciente se encuentra tolerando un aporte considerable por vía oral ya que de otro modo su absorción podría ser muy errática. Se esperan nuevos resultados de los estudios en curso para obtener más conclusiones.

ECMO

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o Extracorporeal life support (ECLS) neonatal resultó en un importante avance en la supervivencia de recién nacidos con fallo cardiopulmonar refractario al tratamiento clínico máximo. Es una terapia de rescate altamente invasiva.

Se trata de una **técnica de asistencia circulatoria** desarrollada para asegurar un adecuado aporte de oxígeno a pacientes que sufren fallo respiratorio, cardiovascular o ambos. **El principal objetivo del ECMO es mantener una oxigenación tisular y evitar un daño pulmonar irreversible, mientras disminuye la RVP y la HTP se resuelve.** Se trata de una terapia que utiliza un bypass cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardíaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas. Es una **terapia invasiva**, que requiere de la canulación de venas y arterias importantes que luego son ligadas, las complicaciones del ECMO pueden poner en riesgo la vida por lo que el candidato es aquel con alta predicción de mortalidad > 80% pero con una injuria a potencialmente reversible.

FIGURA 7. ESQUEMA CIRCUITO ECMO VENO-ARTERIAL CLÁSICO.



Según datos publicados, en RN con falla respiratoria grave la supervivencia global al alta es del 75%. En el caso de los pacientes con HTPRN la supervivencia es mayor al 80%. Factores que aumentan la mortalidad son la prematuridad, la acidosis y la profunda hipoxemia al ingreso y el requerimiento de ECMO por más de 7 días.

Es importante realizar la comunicación a un centro ECMO en el momento apropiado para evitar la imposibilidad de traslado posterior. Se sugiere no retrasar la consulta en el caso de no contar con ONi con IO \geq 15-20 sostenidos a pesar de haber realizado todas las medidas generales para el manejo de estos pacientes y en el caso de falta de respuesta al ONi luego de 4 horas de tratamiento. Los criterios de selección de la ELSO (extracorporeal life support organization) para realizar esta terapéutica son pacientes >34 semanas, con más de 2kg de peso al nacer, <14 días de soporte ventilatorio, condición cardiopulmonar reversible, coagulopatía no significativa,

ausencia de malformaciones congénitas letales, ausencia de daño cerebral irreversible, ausencia de hemorragia intracraneal grado 3-4. Hay que recordar que el traslado suele empeorar al paciente con HTPRN y que de haber iniciado la terapia con ONi no debería discontinuarse la terapéutica por el efecto rebote. Cada Centro tendrá indicaciones particulares para iniciar la terapia en general se utilizan como parámetros un IO>40 y la inestabilidad hemodinámica con requerimiento de dosis máximas de inotrópicos.

El ECMO es una terapia altamente invasiva con pocos centros desarrollándola en el país, sin embargo, es una técnica con probada eficacia para el tratamiento agudo de la HTP en pacientes críticos, con buenos resultados, que debe ser recordada para dar una opción terapéutica a pacientes críticos en el momento apropiado.

Nuevas terapias

Existen varias terapias en estudio para el tratamiento de la HTPRN, entre ellas podemos citar:

- ▶ **Enzima Superóxido dismutasa recombinante:** bloquea la acción de oxidantes, aumenta la expresión de la PDE5, la respuesta al ONi y la oxigenación en corderos
- ▶ **Inhibición de la RhoA Kinasa** disminuye la HTP a largo plazo, genera remodelación vascular y mejora la supervivencia en modelos animales
- ▶ **Activación de la Guanilato Ciclasa:** produce VD pulmonar ante la presencia de stress oxidativo con potencia elevada.
- ▶ **Activación de la oxidasa de NADPH:** mejora oxigenación al atenuar la respuesta a ROS en corderos con HTP

Resumen

El objetivo principal de la terapéutica debe ser descender la presión vascular pulmonar manteniendo o aumentando el volumen de eyección cardiaco y de esta manera mejorar la oxigenación sistémica.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar tiene que ir dirigido a promover el reclutamiento pulmonar, la vasodilatación pulmonar, mejorar la oxigenación proveyendo un adecuado flujo de oxígeno a los tejidos mientras se minimizan las injurias del stress oxidativo.

El tratamiento de soporte es fundamental con una resucitación adecuada, temprana identificación de los síntomas, monitoreo y realización de una intervención cardiorrespiratoria escalonada antes de iniciar cualquier terapia vasodilatadora.

La gran mayoría de los pacientes con HTPRN responden a las medidas generales y no requieren de ningún tratamiento adicional. En el caso de mantener IO >20 a pesar de las medidas adaptadas iniciar tratamiento con ONi. Si no hay respuesta, no demorar la comunicación con un centro ECMO. Para el tratamiento agudo, como ya fue desarrollado podrían tener un lugar el sildenafil y la milrinona, en casos seleccionados.

Todo el resto de la medicación desarrollada previamente se podría utilizar únicamente en un grupo pequeño de pacientes con HTP de evolución crónica y persistente, generalmente secundaria a otras patologías como la hernia diafragmática o la displasia broncopulmonar, que persisten con HTP, falla hipoxémica que requiere de terapia intensiva por tiempo prolongado y riesgos altos de claudicación ventricular.

Bibliografía

1. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89:226-42.
2. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: physiology, hemodynamic assessment and novel therapies. *Curr Pediatr Rev*. 2013; 9:55-66.
3. Yuansheng Gao, J. Usha Raj. Regulation of pulmonary circulation. Chapter 78. Section XII.
4. Jayasree N, Satyan Lakshminrusimha. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in Perinatology*. 2014;38:78-91.
5. 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.
6. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 12; CD002054.
7. Golombek S, Sola A, Lemus L, et al. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *NeoReviews*.2017;18:327-341.
8. 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.
9. Mohamed A, Nasef N, Shah V, et al. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Neonatal Intensive Care*. 2014; 15: 148-154.
10. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H+ ion concentration changes. *J Clin Invest*. 1966; 45:399–411.
11. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, Swartz DD, Ryan RM, Gugino SF, Wynn KA, Kumar VH, Mathew B, Kirmani K, Morin FC., 3rd Pulmonary hemodynamics in neonatal lambs with 21%, 50%, and 100% oxygen. *Pediatr Res*. 2007;62:313–318.
12. 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
13. Mathews B, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Children*. 2017; 4-63. Bibliografía:
14. DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respiratory Care*. 2010; 55: 1717-1744.
15. Ware AM, Golombek SG. Weaning of inhaled nitric oxide: is there a best strategy? *Journal of pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2015; 4(1):e400124
16. Figueras Aloy J, CastilloSalinas F, Elorza Fernandez D, et al. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(3):260-6.
17. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N. Engl J Med*. 1997; 38: 640-5.
18. Barrington KJ, Finner NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD000399.
19. Lawrence KM, Monos S, Adams S, et al. Inhaled nitric oxide is associated with improved oxygenation in a subpopulation of infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension.
20. Keller RL. Pulmonary hypertension and pulmonary vasodilators. *Clin Perinatol*. 2015; 43:187-202.
21. Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha, et al. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and Neonatology*. 2018; 59:15-23.
22. James AT, Corcoran JD, McNamara PJ, et al. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol young* 2015; 1.10.
23. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, et al. Pharmacology of milrinone in neonates with

- persist pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 74-84.
24. McNamara PJ, Laique F, Muang S, et al. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006; 21:217-22.
25. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J peds* 2009; 155(6):841-847
26. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8): CD005494
27. Porta NFM, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU. Inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol*. 2012; 39:149-164.
28. Eroen M, Pohjavouri M, Andersson S, et al. Prostacyclin treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol*. 1997; 18:3-7.
29. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, et al. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide.
30. Federman DJ, Rosenzweig EB, Zuckerman WA, et al. Subcutaneous Treprostinil for pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy. *Pediatrics* 2014, 134:e274-8
31. Jozefkowicz M, Haag DF, Mazzucchelli MT, et al. Effects and tolerability of Treprostinil in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Am J Perinatol*. 2019;10.1055/s-0039-1692182.
32. Olson E, Lusk LA, Fineman JR, et al. Short-term treprostinil use in infants with c Bibliografía:
33. Nackwan N, Choksuchat D, Saksawad R, et al. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Pediatr*. 2009;98:1683-5.
34. Beghetti M, Haworth SGBonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948-55.
35. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, et al. Bosentan as adjunctive therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: results of the randomized multicenter placebo-controlled exploratory trial. *ongenital diaphragmatic hernia following repair*. *J Pediatr* 2015; 167:762-4.
36. Lazar DA, Cass DL, Olutoye O. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. *Juournal of surgical research*. 2012; 177:263-267
37. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn R. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Seminars in Perinatology*. 2015; 29:8-14.
38. Dominguez ED, Salas G, Valdes M, et al. Oxigenacion por membrana extracorpore (ECMO): experiencia en una unidad de cuidado intensivo neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(5):404-411.