

HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO

Dr. Jorge Torres T.

Introducción:

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTP), fue descrita por primera vez como "persistencia de la circulación fetal" por Gersony y Sinclair en 1969. Es un trastorno cianótico e hipóxico, caracterizado por la falta de la caída de la resistencia vascular pulmonar y por la persistencia del shunt de derecha a izquierda de sangre a través del foramen oval y el ductus arterioso en el período post natal.

La incidencia de la hipertensión pulmonar persistente es entre 0,43 y 6,6 por 1.000 nacidos vivos, según distintas series clínicas.

Es más común en los recién nacidos casi a término y de término.

A pesar de los grandes avances clínicos y tecnológicos en el tratamiento de esta patología, la hipertensión pulmonar persistente sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad neonatal, teniendo una mortalidad de alrededor de un 10 al 20%.

La gravedad de la hipertensión pulmonar persistente está probablemente relacionada con el amplio espectro de factores etiopatogénicos, algunos de los cuales pueden influir negativamente en los resultados terapéuticos.

Investigaciones recientes en el desarrollo de la HTP han mostrado que el ambiente fetal perinatal (el humo y la exposición de drogas, estrés, dolor, obesidad materna, diabetes, cesárea, etc.) juegan un papel importante, junto con los cambios epigenéticos que se producirían por estímulos pre y postnatales que pueden determinar la expresión de genes implicados en la regulación de la circulación pulmonar perinatal.

Regulación de la circulación pulmonar perinatal:

Durante la vida intrauterina, la resistencia vascular pulmonar es elevada, mientras la Resistencia sistémica es baja, los canales fetales (Ductus arterioso y el foramen oval) están presentes con su shunt de derecha a izquierda y ambos ventrículos trabajan en paralelo en lugar de trabajar en serie. La resistencia vascular pulmonar (RVP) fetal es elevada principalmente por la vasoconstricción de las arteriolas pulmonares, además del colapso pulmonar y la tortuosidad de los vasos. Normalmente estas arteriolas presentan una túnica muscular hasta la zona precinar, luego desaparece en las ramas intraacinares. En condiciones fisiológicas la capa muscular periarteriolar se desarrolla principalmente durante los últimos meses de gestación y por lo tanto no está bien representada en los prematuros.

Las arteriolas pulmonares son muy sensibles a la tensión de oxígeno y variaciones de pH, se contraen en condiciones de hipoxia y acidosis y se relajan con el aumento PaO₂ y pH. El tono arteriolar pulmonar también puede ser influenciado por factores humorales presentes en la circulación sistémica como tromboxano y endotelina que tienen una acción vasoconstrictora, mientras que otros como prostaciclina y óxido nítrico tienen una acción vasodilatadora.

Al nacer la resistencia vascular pulmonar cae rápidamente y la resistencia sistémica se eleva, se cambia de un patrón de circulación en paralelo (fetal) a una circulación en serie. La RVP cae al iniciarse la oxigenación y ventilación pulmonar, por expansión del pulmón y del lecho vascular. El oxígeno puede actuar directamente sobre el miocito, pero su acción está principalmente mediada por factores humorales (especialmente prostaciclina y óxido nítrico) secretados por el endotelio arteriolar pulmonar, un tejido que realiza una función clave en la regulación de la circulación pulmonar perinatal. La secreción de estos agentes vasodilatadores también puede ser inducida por estímulos mecánicos como la ventilación y shear-stress causado por la distensión del lecho vascular y el incremento brusco del flujo sanguíneo pulmonar.

Se sabe que la vasodilatación pulmonar al nacer, se correlaciona inversamente con el espesor de la capa muscular media de las arteriolas al final de la gestación. La capa muscular de las arteriolas pulmonares se reabsorbe en forma progresiva durante el período postnatal. Este proceso se produce por eventos apoptóticos que involucran al miocito de los vasos pulmonares y se completa generalmente dentro de las dos primeras semanas de vida. Sin embargo, a veces se puede demorar, lo que puede tener un efecto negativo en los cambios de la circulación, por ejemplo manteniéndose el grosor de la capa muscular que estrecha el lumen vascular, lo cual hace que las arteriolas pulmonares sean más reactiva a los estímulos vasoconstrictores.

Patogenia de la Hipertensión Pulmonar:

La patogenia es muy compleja y puede ser funcional (vasoconstricción) o estructural (remodelación arteriolar, reducción densidad vasculatura pulmonar). Es un trastorno multifactorial, por lo cual, es difícil que responda al tratamiento vasodilatador pulmonar selectivo o aún solo vasodilatador. Por eso es importante entender los mecanismos moleculares que están involucrados en la HTP para orientar el tratamiento.

Existen 2 formas de HTP:

HTP funcional: la RVP elevada sólo es debida a la vasoconstricción arteriolar pulmonar. Esta puede ser idiopática o secundaria.

- HTP Funcional Idiopática: se explica por la expresión de factores constitucionales y/o genéticos que van a aumentar la sensibilidad de las arteriolas pulmonares a estímulos vasoconstrictores o bien, van a disminuir los mecanismos de liberación de iNO y de su acción
 - HTP Funcional Secundaria: La mayoría de los casos se debe a Asfisia (80 – 90%) y Sepsis. Se explica por la acción directa (hypoxia, acidosis) o indirecta, vía liberación de sustancias vasoactivas (leucotrienos endotelina, tromboxanos, radicales libres). También por la acción de algunos fosfolípidos (fosfatidilglicerol y cardioplipina) de la pared bacteriana
- HTP estructural:** la RVP aumentada esta dada por cambios estructurales

en la circulación pulmonar, siendo la vasoconstricción secundaria. Se caracteriza por disminución del lumen de arteriolas pulmonares por engrosamiento de la capa muscular media y extensión del músculo liso a las ramas intraacinar (normalmente sin fibras musculares). Asociado o no a desarrollo vascular disminuido (Hipoplasia), lo que reduce el tamaño de la vasculatura pulmonar total.

Factores de riesgo de hipertensión pulmonar:

- Prenatales: Nivel de educación, infección urinaria, diabetes, parto por cesárea, exposición a medicamentos (AINE y SSRI), tabaco, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino.
- Neonatales: Sexo, edad gestacional, asfixia, sepsis, neumonía, aspirato meconial, distres respiratorio (EMH), hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática congénita, poliglobulia.

Clínica de hipertensión pulmonar:

En la mayoría de los casos de HTP se trata de un RN de término con antecedentes prenatales o con el antecedente de haber sufrido asfixia o de presentar alguna de las patologías antes mencionadas. Con menor frecuencia se trata de una HTP primaria o idiopática.

El signo más importante es la cianosis central (hipoxia) persistente que no mejora con la administración de oxígeno asociado a gran labilidad en la saturación arterial periférica, esto se manifiesta por desaturaciones frecuentes frente a cualquier estímulo exógeno, tal como enfriamiento, estímulos auditivos o visuales, manipulación, succión del TET, desacoplamiento con el ventilador, etc.

Siempre se debe descartar que exista una cardiopatía congénita cianótica con una ecocardiografía.

Al examen físico vamos a encontrar cianosis y a la auscultación un reforzamiento o desdoblamiento del 2º ruido cardíaco y/o un soplo de regurgitación tricúspidea.

Diferencia de Saturación pre y post ductal: $\geq 10-15\%$ orienta a HTP (la falta de diferencia no excluye una HTP (10%))

Test de Hiperoxia: aplicar FiO2 de 100% por 5 a 10 minutos

PaO2 > 150 excluye Cardiopatía Congénita

PaO2 < 150 no excluye HTP

Diagnóstico de hipertensión pulmonar:

- a. El diagnóstico de la HTP se hace con exámenes de laboratorio e imágenes.
- b. Gases arteriales: se debe tomar una muestra de sangre arterial preductal (arteria radial o temporal derecha) y otra postductal (catéter arterial umbilical). Diferencia de PaO2 Pre-Postductal ≥ 15 a 20mmHg orienta a HTP (la falta de diferencia no excluye una HTP).
- c. Rx de Tórax: Permite objetivar patología pulmonar, ejemplo: EMH, SAM, HDC, Neumonía
- d. Ecocardiografía: es el examen de elección para hacer el diagnóstico de http. Permite descartar cardiopatía congénita cianótica. También nos permite medir la cuantía de la http, lo que nos orienta en cuanto a la gravedad y pronóstico del caso.

- En la ecocardiografía podemos ver:
 - Shunt de derecha a izquierda a nivel ductal y/o atrial.
 - Evidencia de aumento presión Arteria Pulmonar: desplazamiento septum IV y/o
- Regurgitación tricuspídea, permite estimar Presión de VD
- Presión de VD = G° tricuspídeo ($4 \times v^2$) + PAD (5-10 mmHg)

Tratamiento de hipertensión pulmonar:

a) Medidas Generales

- Nutrición: aporte precoz de aminoácidos
- Termorregulación: evitar hipotermia o sobrecalentamiento
- Equilibrio metabólico: evitar hipoglicemia, hipocalcemia
- Equilibrio Acido- Base: evitar acidosis o alcalosis
- Evitar anemia, hipovolemia, poliglobulia
- Sonda nasogástrica con aspiración continua
- Mínima estimulación ambiental: luz, sonidos

b) Manejo Respiratorio: la ventilación mecánica debe ser gentil

- Gasometría:
 - Normoxia: el objetivo es lograr una PaO₂ entre 50 – 60, no mayor de 80 mmHg, se debe evitar la hiperoxia
 - Normocapnea: el objetivo es mantener la PCO₂ en rangos normales (35 – 45 mmHg). En ciertas patologías como la HDC se puede tolerar hipercapnea permisiva (no mayor a 55 mmHg)
- Establecer una capacidad residual funcional óptima
- Modalidad: Ventilación mecánica convencional vs Ventilación de alta frecuencia. Se debe evaluar la elección de una de estas según la patología y condición clínica.
 - VMC: PIP \leq 25, si requiere mayor PIP pasar a VAF
 - VAF: PMVA \leq 18 - 20 FR: 10Hz. Ajustar según gasometría
 - Considerar uso de Surfactante: SDR, SAM, Neumonía, Sepsis
 - Evaluar Gravedad utilizando: Índice de Oxigenación (IO)

$$IO = PMVA (\text{cmH}_2\text{O}) \times FiO_2 \times 100 / PaO_2 (\text{mmHg})$$

c) Vasodilatadores pulmonares:

- Óxido Nítrico inhalatorio:
 - Mejora oxigenación rápidamente
 - Aprobado FDA >34 semanas
 - Dosis 5-20 ppm
 - No usar dosis > por efectos adversos
 - Indicación con IO > 15 - 20
 - Falla respuesta 30-40% (mal desarrollo vascular)
 - Puede haber efecto rebote con suspensión

- Sildenafil:
 - Inhibidor PDE5, potente y relativamente selectivo
 - Tiene acción sinérgica con iNO
 - Efectos en presión arterial sistémica, ¿exacerbación de ROP ?
 - Dosis: 1 – 2 mg/kg/dosis c/8 o 6 hrs
- Iloprost (PGI2): Dosis 1 – 2,5 mcg/kg c/2 a 4hrs
- Bosentan:
 - Inhibidor de Endotelina 1
 - Dosis: 1mg/kg cada 12hrs vo
- Milrinona:
 - Inhibidor de la PDE3
 - Tiene acción sinérgica con iNO
 - Dosis: 0,2 – 0,75mcg/kg/min
 - Tiene indicación cuando existe disfunción ventricular izq (shunt izq a der por FOP)

d) Manejo Hemodinámico:

El objetivo es mantener el volumen vascular adecuado que permita asegurar una Presión arterial sistémica normal. PAM: 50 – 60 mmHg, con oxemia adecuada.

- Considerar uso de expansores de volumen (SF) y transfusión de glóbulos rojos para mantener Hto \geq 35 - 40%

- Uso de drogas vasoactivas:

- Dopamina: Dosis 2 – 20 mcg/kg/min
- Dobutamina: Dosis 2 – 15 mcg/kg/min
- Adrenalina: Dosis 0,02 – 0,1 mcg/kg/min, dosis mayor monitorizar con ecocardiografía
- Noradrenalina: Dosis 0,02 – 0,5 mcg/kg/min, dosis mayor monitorizar con ecocardiografía

- Considerar uso de corticoides precoz o si no hay respuesta a drogas vasoactivas:

Dosis: Hidrocortisona 1mg/kg.

e) Sedación y Parálisis:

- Uso de opiodes: Fentanyl 2 – 5 mcg/kg/hr
- Uso de benzodiazepinas: Midazolam 20 – 60 mcg/kg/hr
- Parálisis: No se recomienda el uso de rutina (Wiswell et al, Clin Perinat 2007)

Bibliografía:

1. Konduri G, Management of PPH in the newborn. *Pediatr Clin N Am.* 2009;56:579-600
2. Nair J, Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Sem Perinat.* 2014;38:78-91
3. Lakshminrusimha S, Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Sem Perinat.* 2016;40:160-173
4. Keller P, Pulmonary hipertensión and pulmonary vasodilators. *Clin Perinat.* 2016;43:187-202