



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Guía de práctica clínica

Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente



Diana Arias^{a,*} y Claudia Narváez^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^b Residencia de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2016

Aceptado el 5 de mayo de 2016

On-line el 30 de noviembre de 2016

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Recién nacido

Oxido nítrico inhalado

Ventilación de alta frecuencia

Oxigenación

R E S U M E N

El síndrome de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es una entidad clínica que se presenta ante algunos factores de riesgo, condicionada por una alta presión en la arteria pulmonar de forma persistente que altera la transición de la circulación fetal a la posnatal.

Objetivo: Realizar una guía de práctica clínica para la atención de estos pacientes.

Metodología: Se siguieron las pautas definidas por el Ministerio de Protección Social de Colombia en su guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

Materiales y métodos: Búsqueda de la literatura en las bases Lilacs, Embase, Pubmed, Mdconsult, Cochrane, Scopus, clinicaltrials.gov y buscadores de internet, en inglés y en español.

Discusión: En el recién nacido ocurre en 1,9 por 1.000 nacidos vivos y su incidencia está estimada en el 0,2% de todos los recién nacidos vivos. Se considera un problema clínico importante en nuestra unidad de cuidado intensivo neonatal, ya que contribuye a la morbi-mortalidad de los a término y pretérmino. No corresponde a una patología única, y puede ser tanto primaria como secundaria. Se analizan condiciones como asfixia in útero y perinatal, infección, aspiración de meconio, síndrome de distrés respiratorio e hipoplasia pulmonar, responsables de los principales motivos de ingreso a la unidad de cuidado intensivo neonatal.

Conclusión: Es fundamental el diagnóstico temprano de la causa subyacente para iniciar el tratamiento adecuado.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Care of the newborn with persistent pulmonary hypertension

A B S T R A C T

Persistent pulmonary hypertension syndrome of the newborn is a clinical condition that occurs in the presence of some risk factors, conditioned by persistent high pressure in the pulmonary artery that alters the transition from foetal to neonatal circulation.

Keywords:

Pulmonary hypertension

Newborn

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianaarias@hotmail.com (D. Arias).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2016.10.008>

0121-7372/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Inhaled nitric oxide
High frequency ventilation
Oxygenation

Objective: To create a clinical practice guideline for managing these patients.

Methodology: The principles defined by the Colombian Ministry of Social Protection in its instructions to develop evidence-based clinical practice guidelines were followed.

Materials and methods: A search was made in the literature using Lilacs, Embase, PubMed, Mdconsult, Cochrane, Scopus, Clinicaltrials.gov databases and internet browsers, in English and Spanish.

Discussion: This syndrome occurs in 1.9 per 1000 of live births, and its incidence is estimated at 0.2% of all live-born infants. It is considered an important problem in our neonatal intensive care unit (NICU) as it contributes to morbidity and mortality in preterm or term infants. It is not a singular disease, and may be primary or secondary. An analysis is also presented of the conditions that account for the main reasons for admission to the NICU such as *in-utero* and perinatal asphyxia, infection, meconium aspiration syndrome, respiratory distress syndrome, and hypoplastic lungs.

Conclusions: Early diagnosis of the underlying cause is critical in order to initiate adequate treatment.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de hipertensión pulmonar persistente (HTPP) del recién nacido es una entidad clínica caracterizada por hipoxemia acentuada y cianosis generalizada debido a la existencia de cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval o del ductus arterioso que condicionan un insuficiente flujo sanguíneo pulmonar por persistencia de presiones elevadas anormales de la arteria pulmonar en un corazón con estructura sana. Puede presentarse en forma primaria o secundaria¹.

Ha sido reconocida por más de 40 años desde su descripción inicial por Gersony et al.². Se desconoce su verdadera incidencia, pero se reporta en la literatura 2 casos por 1.000 nacidos vivos en Estados Unidos de Norteamérica. Sin embargo, la incidencia ha cambiado en la última década debido a la disminución de las patologías asociadas con este síndrome, entre ellas la reducción del síndrome de aspiración de meconio y el número de embarazos posfechados³. En contraparte, el aumento de HTPP secundaria al síndrome de distrés respiratorio ha aumentado debido al mayor número de cesáreas entre las semanas 34 a 37¹.

La historia natural de la HTPP ha cambiado como resultado de mejoras en la atención materna y al aumento de la disponibilidad y las condiciones de sitios de atención a recién nacidos; por ello la importancia de brindar criterios de diagnóstico y de manejo óptimos de esta enfermedad, con el fin de disminuir la heterogeneidad en la práctica clínica, la brecha entre las recomendaciones basadas en la evidencia y la práctica clínica real, y los costos en salud derivados de su tratamiento, además de proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia acerca de las nuevas opciones terapéuticas.

Metodología

Para la realización de la guía de práctica clínica se utilizó la metodología expuesta por el ministerio de la protección social

Tabla 1 – Calidad de la evidencia científica y de la fuerza de las recomendaciones

<i>Nivel de evidencia</i>	
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D
<i>Fuerza de la recomendación</i>	
Fuerte a favor de utilizar la recomendación	1
Débil a favor de utilizar la recomendación	2
Débil en contra de utilizar la recomendación	2
Fuerte en contra de utilizar la recomendación	1

en su *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de práctica clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y Unidad de pago por capitación del sistema general de seguridad social en salud colombiano*⁴. Se realizaron una serie de preguntas que después fueron validadas y se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura existente. Los resultados se evaluaron y se definió el cumplimiento de los criterios de calidad. La búsqueda de la literatura fue realizada en las siguientes bases de datos: Lilacs, Embase, Pubmed, Mdconsult, Cochrane, Scopus, clinicaltrials.gov y buscadores de internet. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: *persistent pulmonary hypertension, infant, diagnosis, therapeutics* y los términos DeCS hipertensión pulmonar persistente, diagnóstico, neonato, terapéutica; por último, se restringió la búsqueda a los idiomas inglés y español. Para la representación de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se utilizó el sistema Grade⁵ (tabla 1).

Objetivo general

Realizar una guía de práctica clínica de atención al recién nacido con HTPP utilizando la metodología de medicina basada en la evidencia, que será aplicada en la unidad de

cuidado intensivo neonatal del Hospital de San José de Bogotá DC.

Objetivos específicos

- Unificar criterios para abordaje, evaluación y manejo de neonatos con sospecha y diagnóstico confirmado de hipertensión pulmonar.
- Basados en el nivel de evidencia, dar recomendaciones que ayuden a la toma de decisiones apropiadas en el diagnóstico y manejo de neonatos con hipertensión pulmonar.
- Establecer parámetros de cuidado clínico que puedan servir como base para el mejoramiento continuado de la calidad.
- Contribuir con un documento que fortalezca el conocimiento de los profesionales en formación que realizan prácticas en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital de San José.

¿Cuál es la definición de hipertensión pulmonar persistente?

La HTPP es un síndrome caracterizado por aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP), cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen o del ductus arterioso permeable e hipoxemia intensa, asociado con anomalías del parénquima pulmonar⁶. Después del nacimiento, el feto debe adaptarse muy rápido al medio extrauterino, razón por la cual cambia todo su sistema cardiopulmonar, disminuye las presiones en la arteria pulmonar para permitir el flujo sanguíneo a este y aumenta la resistencia vascular sistémica que asegure un adecuado aporte sanguíneo al resto del cuerpo. Si este proceso de adaptación falla, el resultado es la insuficiencia respiratoria hipoxémica o hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPP)⁶.

Durante la vida intrauterina el pulmón fetal es un órgano lleno de líquido que no participa en el intercambio gaseoso y ofrece alta resistencia al flujo de sangre. Los pulmones fetales reciben solo el 5-15% del volumen de líquido que sale del ventrículo derecho. La poca tensión de oxígeno presente durante la vida fetal y la liberación de vasoconstrictores endógenos, como la endotelina-1 y el tromboxano, facilitan el mantenimiento de la alta RVP, la cual sufre una disminución dramática en el nacimiento, ocasiona una disminución del 50% en la presión de la arteria pulmonar y un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar durante los primeros minutos de esta transición^{7,8}.

¿Cuáles son la incidencia, la prevalencia y la mortalidad de la hipertensión pulmonar persistente?

La HTPP contribuye en forma significativa a la morbimortalidad de los recién nacidos tanto a término como pretérmino. La incidencia se estima en 2×1.000 nacidos vivos. La mortalidad ha venido en descenso, pues en la década de los ochenta del siglo pasado se estimaba entre el 11 y el 34%; ahora se conoce que es inferior al 10% gracias al aumento de la atención en los centros de tercer y cuarto nivel¹.

¿Cuáles son los factores de riesgo para la presentación de la hipertensión pulmonar persistente?

Los recién nacidos que presentan HTPP no logran establecer una adecuada oxigenación y pueden desarrollar una disfunción multiorgánica; se presenta por lo general poco después del nacimiento y se debe a múltiples etiologías. La mayoría de los casos de HTPP se asocian con enfermedades que alteran el parénquima pulmonar, tal como el síndrome de aspiración de meconio y el síndrome de dificultad respiratoria; sin embargo, algunos de los neonatos pueden presentar HTPP primaria, pues no cursan con enfermedad pulmonar que pudiera explicar su etiología⁹⁻¹¹. Otras causas que condicionan la severidad de los síntomas, menor respuesta y mayor mortalidad son la displasia alveolocapilar, defectos genéticos en la síntesis de surfactante, hipoplasia pulmonar severa secundaria a oligohidramnios y anomalías congénitas^{12,13}. Algunos autores han descrito como factor condicionante el consumo materno de AINE durante el tercer trimestre de gestación, pero esta asociación se ha descartado¹⁴.

Etiología

Síndrome de aspiración de meconio

Tiene una incidencia del 5%, aunque la presentación de meconio en líquido amniótico se produce entre el 10 y el 15% de los embarazos, con un descenso en las últimas décadas dada la disminución de los embarazos postérmino¹⁵. Es considerado la causa más común de HTPP, porque afecta entre 25.000 y 30.000 infantes y causa 1.000 muertes al año en Estados Unidos¹⁵. La aspiración de meconio afecta el pulmón a través de múltiples mecanismos, incluyendo la obstrucción mecánica de las vías respiratorias, neumonitis química debido a la inflamación, activación de complemento, inactivación de sustancias tensioactivas y vasoconstricción a nivel pulmonar.

Hipertensión pulmonar persistente primaria del recién nacido

Los neonatos suelen tener hipoxemia en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa. La causa de la HTPP aún no ha sido esclarecida, pero en necropsias realizadas en niños se observó remodelación importante de la vasculatura pulmonar con engrosamiento de la pared de los vasos e hiperplasia del músculo liso y extensión hasta el nivel de las arterias intraacinares, que normalmente no se produce sino hasta más tarde en el periodo posnatal. Como resultado, los bebés afectados no dilatan su vasculatura pulmonar de una forma adecuada en respuesta a estímulos relacionados con el parto y cursan con hipoxemia profunda y campos pulmonares claros, hiperlúcidos en la radiografía; de ahí el término «pulmón negro»¹⁶.

Se considera que un factor que puede contribuir a esta patología puede ser la vasoconstricción prenatal del ductus arterioso. En reportes de casos y análisis de estudios retrospectivos se ha identificado como factor precipitante el consumo materno de AINE en el tercer trimestre, y su concentración en el meconio está relacionada con la gravedad del cuadro¹⁶.

Neumonía y sepsis

La HTPP puede ser una complicación de la sepsis o de una neumonía con agentes causales comunes de la etapa neonatal (*Streptococcus* del grupo B y bacterias gramnegativas)⁹. La causa de la HTPP puede explicarse por varios mecanismos; por ejemplo, la liberación de endotoxinas bacterianas por parte de los microorganismos desencadena toda una respuesta inflamatoria secundaria, conduce a la liberación de tromboxano endotelial y de varias citoquinas (como el factor de necrosis tumoral-alfa) que condicionan un aumento en la RVP¹.

La sepsis también conduce a hipotensión sistémica debido a la actividad de la óxido nítrico sintetasa, inducible con el exceso de liberación de óxido nítrico en los lechos vasculares sistémicos que lleva a alteración de la función del miocardio y fracaso multiorgánico, que resulta como respuesta final a la hipertensión pulmonar¹⁷. El estado inflamatorio desarrollado en la sepsis puede activar la óxido nítrico sintetasa, que genera a su vez hipotensión sistémica, alteración de la función miocárdica y compromiso orgánico múltiple.

Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

La HTPP puede ocurrir como complicación, a corto plazo, en los recién nacidos pretérmino, a menudo en aquellos por parto por cesárea electiva o indicada a las 34 a 37 semanas de gestación, debido al aumento de la reactividad de las arterias pulmonares en este período de gestación, lo que predispone el desarrollo de hipertensión pulmonar cuando se altera el intercambio de gases por el déficit de surfactante pulmonar¹.

Hipoplasia pulmonar

La hernia diafragmática congénita y el oligohidramnios secundario a anomalías renales congénitas o a una ruptura prematura de membranas pueden llevar a hipoplasia pulmonar. La hipertensión pulmonar ocurre como una complicación debido a la disminución del número de vasos sanguíneos y el aumento de la reactividad de los vasos del pulmón hipoplásico¹².

La HTPP secundaria a estas patologías es por lo regular más crónica y menos sensible a la terapia vasodilatadora. El resultado de estos pacientes depende del grado de hipoplasia pulmonar, de las anomalías asociadas y de la duración de la hipertensión pulmonar; en la actualidad, con el uso de la ventilación mecánica, la supervivencia se encuentra por encima del 75%¹².

Causas letales de hipertensión pulmonar persistente

Otra causa menos común pero igual de importante por su alta mortalidad es la displasia alveolocapilar que puede presentarse en el nacimiento o días después de este, con cianosis progresiva e hipertensión pulmonar grave. El diagnóstico se realiza mediante biopsia pulmonar o hallazgos en la necropsia. Esta patología es de herencia autosómica recesiva y en algunas series de casos el 50% de los recién nacidos con displasia alveolocapilar se han asociado con malformaciones renales, gastrointestinales y cardíacas^{1,18}.

¿Cuáles son los síntomas clínicos que hacen sospechar hipertensión pulmonar persistente?

Un recién nacido a término o pretérmino tardío que presenta síntomas de dificultad respiratoria poco después del parto puede ser secundaria a una variedad de enfermedades pulmonares o solo una transición retardada a la vida extrauterina. Sin embargo, si el recién nacido tiene dificultad respiratoria que aumenta en severidad con disminución en la oxigenación e hipoxemia, se debe sospechar HTPP¹⁹. El examen físico revela taquipnea, retracciones y cianosis; en la auscultación cardíaca se puede escuchar un soplo sistólico de regurgitación tricuspídea o S2 prominente, aunque este hallazgo está presente en otras patologías²⁰. Dado que algunos de estos signos clínicos se encuentran también en los recién nacidos con cardiopatía congénita cianósante, la diferenciación con HTPP puede ser difícil.

¿Cómo se realiza el diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente?

- Utilizar el ecocardiograma como estudio diagnóstico ante la sospecha de HTPP. Nivel de evidencia A, fuerza de la recomendación 1.

- Las pruebas de hiperoxia, hiperoxia/hiperventilación, PaO₂ preductal y posductal son estudios con menor sensibilidad y especificidad que el ecocardiograma para el diagnóstico de HTPP. Nivel de evidencia C, fuerza de la recomendación 2.

- La radiografía de tórax no es útil para el diagnóstico, pero sirve como estudio complementario. Nivel de evidencia C, fuerza de la recomendación 2.

Ecocardiograma

En la actualidad es el método no invasivo más útil en el diagnóstico de la HTPP²⁰⁻²³, por lo que se recomienda ante la sospecha clínica. Los recién nacidos con hipertensión pulmonar presentan ausencia de cardiopatía estructural; la ecocardiografía con contraste o la ecografía con doppler permiten visualizar el cortocircuito auricular o ductal con toda claridad, en sentido derecha-izquierda o bidireccional, así como observar la insuficiencia tricuspídea, valorar la contracción cardíaca y estimar la presión pulmonar^{24,25}. Ante un paciente con HTPP se puede observar pobre contractilidad miocárdica, escaso movimiento del tabique interventricular, desviación del tabique interauricular hacia la izquierda y el flujo turbulento de insuficiencia tricuspídea^{21,23}.

Prueba de hiperoxia

Consiste en administrar oxígeno con una FIO_2 al 100%, de 5 a 10 min, lo cual se logra mediante ventilación mecánica o a través de máscara de Hood. Deben obtenerse las medidas de la PaO_2 previa a la administración de O_2 al 100% y la posterior a este, para comparar. Si se evidencia un incremento de más de 150 mmHg en la segunda media, se podría tratar de enfermedad pulmonar parenquimatosa. En caso contrario, debe considerarse cardiopatía congénita cianósante o HTPP. Se utiliza para demostrar derivación de derecha a izquierda a través del foramen oval o del ductus arterioso persistente (DAP) si la PaO_2 no se aumenta, por lo que su uso en recién nacidos prematuros es cuestionable por su poca sensibilidad²⁶.

Prueba de hiperoxia/hiperventilación

Consiste en administrar FiO_2 al 100% junto con un nivel de $PaCO_2$ crítico (20-25 mmHg) que se consigue a través de las hiperventilación (FR: 70 a 100 \times min) durante 5 a 10 min. Si hay incremento acelerado en la PaO_2 de 80 a 100 mmHg al disminuir la $PaCO_2$ se considera que existe HTPP. Si no hay incremento de la PaO_2 , puede tratarse de una cardiopatía congénita cianósante. Es de poco uso por el riesgo de barotrauma que puede producir²⁷.

PaO_2 preductal y posductal

Consiste en obtener una PaO_2 preductal (ya sea de la arteria temporal, braquial derecha o radial derecha) y una $SatO_2$ posductal (tomada en las arterias umbilicales y tibiales posteriores) en forma simultánea. Una diferencia de PaO_2 preductal/posductal de 20 mmHg o superior indica la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda, por lo que deben descartarse patologías cardíacas y la HTPP, que se presenta en 70% de estas alteraciones. Si no hay diferencias y la PCO_2 es baja, se debe considerar cardiopatía congénita cianótica. Si no hay diferencia y la PCO_2 es alta, debe considerarse enfermedad pulmonar severa o grave²⁷.

Otros paraclínicos

Otros exámenes iniciales que se deben solicitar en recién nacidos sintomáticos son una radiografía de tórax y gases arteriales. La primera puede ser normal en HTPP primaria debido a que casi nunca tiene enfermedad pulmonar parenquimatosa asociada; sin embargo, el hallazgo de enfermedad pulmonar aparente en la radiografía de tórax no excluye un defecto cardíaco¹.

Gases arteriales: muestran hipoxemia severa, además de acidosis metabólica en las primeras etapas, incluso sin dificultad respiratoria y grandes oscilaciones en PaO_2 .

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar persistente?

El manejo inicial consiste en corregir los factores que favorecen la vasoconstricción como son la hipotermia, la hipoglucemia, la hipocalemia, la anemia y la hipovolemia. Aunque

- Siempre corregir hipotermia, hipoglucemia, hipocalemia, anemia e hipovolemia ante pacientes con HTPP. Nivel de evidencia C, fuerza de la recomendación 1.

- Utilizar ventilación mecánica en niveles óptimos en vez de máximos. Nivel de evidencia B, fuerza de la recomendación 1.

el uso de agentes alcalinizantes es controversial, la corrección de la acidosis metabólica continúa siendo un manejo estándar. Se debe optimizar la función cardíaca según necesidad con expansores de volumen y agentes inotrópicos (dobutamina, dopamina, milrinona)²⁸.

El objetivo de la ventilación mecánica es obtener volúmenes pulmonares óptimos, ya que volúmenes máximos pueden producir daño, edema e inflamación pulmonar. La sobreexpansión pulmonar puede empeorar la hipertensión pulmonar debido a que la sobredistensión alveolar puede comprimir capilares y arteriolas. La falla en lograr volúmenes pulmonares adecuados contribuye a la hipoxemia y al aumento de la RVP en RN con HTPP¹⁷.

Las enfermedades del parénquima pulmonar están asociadas con deficiencia de surfactante o inactivación de este. Se ha demostrado que el uso de surfactante y el óxido nítrico inhalado (ONi) mejoran la oxigenación en neonatos con síndrome de aspiración de meconio y disminuyen la necesidad de uso de circulación por membrana extracorpórea (extracorporeal membrane oxygenation [ECMO])²².

Óxido nítrico inhalado (ONi)

- Se recomienda la utilización de óxido nítrico inhalado en 20 partes por millón. Nivel de evidencia B, fuerza de la recomendación 1.

Posee las características de ser un potente y rápido vasodilatador que puede administrarse en forma directa a través de un sistema de ventilación en la vía aérea. Actúa mediante el aumento de los niveles intracelulares de GMPc en el músculo liso promoviendo la vasodilatación. Se inactiva rápido al unirse con la Hb, lo que limita su efecto a la circulación pulmonar¹⁷. El índice de oxigenación (IO) puede utilizarse para evaluar la severidad de la hipoxemia, así como criterio de uso de ONi y de ECMO; debe ser calculado en todos los gases sanguíneos utilizando la PaO_2 preductal para mejor sensibilidad y especificidad.

La fórmula para el cálculo del índice de oxigenación es:

$$IO = \frac{PMVA \times FiO_2}{PaO_2}$$

Su interpretación es así:

- IO > 25: síndrome de dificultad respiratoria grave.
- IO de 10/25: síndrome de dificultad respiratoria moderado.

- IO < 10: síndrome de dificultad respiratoria leve.

Se ha establecido que un IO mayor de 25 en al menos 2 gases en sangre sugiere la necesidad de iniciar ONi²⁹. Tres índices de oxigenación mayores de 40 requieren inicio de ECMO. Este índice es de gran utilidad como predictor de mortalidad, pues si se tienen 3/5 IO mayores a 40 indica mortalidad del 80%, y entre 25 y 40 sugiere una mortalidad del 50-80%. La utilidad radica en que logra la disminución del uso de ECMO en neonatos con HTPP primaria; sin embargo, no se encontró que disminuyera la mortalidad, el tiempo de hospitalización o que presentara mayor utilidad en pacientes con cardiopatías congénitas^{30,31}.

PaO₂ posductal

La PaO₂ ≤ 50 mmHg por más de 4 a 6 h en ventilación mecánica con FiO₂ al 100% predice alta mortalidad con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 96%. Existen pocas contraindicaciones de la terapia ONi, aunque es importante contar con la realización de ecocardiograma para descartar lesiones cardíacas estructurales y establecer la presencia de hipertensión pulmonar. Dicha terapia está contraindicada en cardiopatías dependientes de shunt de derecha a izquierda a través del ductus arterioso³².

Ensayos clínicos previos sugerían que la dosis de partida ideal para ONi es de 20 partes por millón (ppm) con las dosis efectivas entre 5 y 20 ppm^{33,34}. La dosis > 20 ppm no aumentó la eficacia y se asocia con más efectos adversos en estos lactantes³⁵⁻³⁸. El momento del inicio del tratamiento con ONi es una consideración importante en la gestión de la HTPP del recién nacido, de acuerdo con la revisión de los ensayos clínicos previos. En un reporte de caso de un neonato a término que presentó requerimiento de oxígeno, sin dificultad respiratoria o acidosis, a pesar de recibir oxígeno al 100% a través de una cánula nasal, el ecocardiograma mostraba evidencia de HTPP. Fue tratado con éxito con ONi mediante una cánula nasal sin necesidad de ventilación mecánica, con adecuada respuesta³⁹; sin embargo, todavía se necesitan estudios prospectivos bien diseñados para corroborar si este tratamiento con pacientes con dichas características puede tener alguna utilidad^{33,40}.

¿Qué otros tratamientos farmacológicos o no farmacológicos se utilizan en la hipertensión pulmonar persistente?

Ventilación mecánica

- Iniciar con ventilación mecánica convencional. Ajustar de acuerdo con la etiología. Nivel de evidencia B, fuerza de la recomendación 1.

La ventilación mecánica casi siempre es necesaria en neonatos con HTPP. El objetivo consiste en utilizar la presión media de la vía aérea lo más baja posible para

proporcionar una adecuada oxigenación y ventilación, y evitar el barotrauma⁴¹. Los parámetros del ventilador deben ajustarse para lograr una expansión pulmonar normal. La tendencia actual es el empleo de una ventilación mecánica menos agresiva. La estrategia de manejo ventilatorio depende de la presencia o ausencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar y de la respuesta al tratamiento. El manejo debe iniciarse con ventilación convencional y ajustarse en cada paciente de acuerdo con la etiología, el cuadro clínico y la evolución. En neonatos sin enfermedad del parénquima pulmonar asociada la hipoxemia es causada por shunt de derecha a izquierda más que por el desequilibrio de la ventilación perfusión⁴².

La ventilación mecánica se utiliza con frecuencia en recién nacidos asfixiados, debido a la necesidad de reanimación y para proporcionar ventilación y oxigenación adecuadas. Durante muchos años se utilizó la hiperventilación como método para inducir la alcalosis y reducir la resistencia vascular pulmonar (RVP) en HTPP a pesar de la falta de ensayos clínicos para demostrar una mejoría en los resultados. Aunque la alcalosis respiratoria inducida puede de hecho ser transitoriamente eficaz en la reducción de la RVP, existen eventos adversos sobre la función cardíaca y las presiones sistémicas, y también sobre la perfusión cerebral, que pueden ser perjudiciales para un bebé con asfixia. Estas preocupaciones han llevado a un marcado cambio en la filosofía del objetivo de la terapia de ventilación para mantener la tensión de CO₂ normal o alta⁴³.

Ventilación de alta frecuencia

- Se recomienda la ventilación de alta frecuencia (VAFO) en pacientes con HTPP ante el fracaso de la ventilación mecánica convencional (VMC) (índice de oxigenación > 20) independiente de la indicación con óxido nítrico. Nivel de evidencia C, fuerza de la recomendación 2.

Es un método de ventilación alternativo ante las complicaciones y el fracaso de las medidas convencionales. Según el mecanismo que proporciona la alta frecuencia se distinguen 3 tipos: VAFO por jet, VAFO por interrupción de flujo y VAFO por oscilador⁴⁴. Se utiliza como terapia de rescate ante el fracaso de la VMC, no existe una evidencia clara de que el uso de VAFO de manera temprana ofrezca importantes ventajas sobre la ventilación convencional, y tampoco hay una indicación clara para que sea tratamiento de primera línea, ya que los resultados globales comparados con la VMC no han mostrado mejoría⁴⁵.

Manejo de la oxigenación en la ventilación de alta frecuencia

Se usan 2 parámetros para mejorar la oxigenación: la FiO₂ y la presión media de la vía aérea (PMVA); las estrategias ventilatorias dependen de la patología del paciente⁴⁶.

1 Alto volumen (reclutamiento pulmonar): se utiliza una estrategia de alto volumen para síndromes atelectásicos o patologías de bajo volumen. En este tipo de estrategia

se inicia con una PMVA 2 cmH₂O por encima de la PMVA que recibía con VMC. Se aumenta la PMVA hasta mejorar la oxigenación, que se considera cuando la PO₂ se eleve a 20-30 mmHg o se consiga una SatO₂ entre 88-93%, lo que llevaría al reclutamiento de alveolos antes colapsados. En este punto se iniciaría descenso en la FiO₂ y luego reducción progresiva de la PMVA hasta la presión mínima efectiva⁴⁴.

2. Bajo volumen: se emplea en patologías con atrapamiento de aire. Esta estrategia se inicia con una PMVA 2 cm por debajo de la que se tenía en VMC. En el momento en que se logre mejorar la oxigenación, que se establece por los parámetros antes mencionados, se inicia descenso de la PMVA hasta el parámetro mínimo efectivo y luego se disminuye la FiO₂⁴⁴.

En patologías como la HTPP se puede iniciar con la misma presión media de la vía aérea que recibía en la VMC⁴⁴.

Circulación por membrana extracorpórea

- Se recomienda la utilización de ECMO como terapia de rescate cuando la ventilación de alta frecuencia (VAFO) y el óxido nítrico fracasan en el tratamiento de la HTPP severa. Nivel de evidencia C, fuerza de la recomendación 1.

La meta de este tipo de tratamiento es mantener una adecuada oxigenación tisular y evitar daño pulmonar irreversible mientras la RVP disminuye y la hipertensión pulmonar se resuelve⁴⁵. La ECMO fue introducida como terapia de rescate para apoyar a los recién nacidos con insuficiencia respiratoria grave, con más del 80% de mortalidad prevista en los estudios de 1970 por Bartlett et al.^{46,47}. La ECMO ha mejorado en forma significativa la supervivencia de los bebés con enfermedad pulmonar grave pero reversible⁴⁷⁻⁴⁹. Proporciona soporte cardíaco para facilitar la adaptación posnatal que se produce, al mismo tiempo que ayuda a los pulmones a recuperarse de barotrauma y la toxicidad de O₂. Sin embargo, la ECMO exige canulación de la arteria carótida derecha y la vena yugular, y se requiere anticoagulación con heparina para prevenir la coagulación en el circuito de derivación. En vista de su vulnerabilidad a la hemorragia intraventricular, la ECMO por lo general no se utiliza en niños prematuros <34 semanas de gestación.

La creciente aplicación de nuevos tratamientos, como el ONi y el surfactante, ha reducido en gran medida la necesidad de ECMO en los bebés con HTPP secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa o HTPP primaria. Se recomienda la utilización de la ECMO en IO \geq 25 cuando se ha utilizado conjuntamente ONi (o >40 en ausencia de ONi).

Uso de sedantes y relajación del músculo esquelético

- No se recomienda el uso de sedantes o relajantes del músculo esquelético. Nivel de evidencia B. Recomendación 1.

Aunque los sedantes o relajantes del músculo esquelético son muy utilizados para reducir al mínimo las fluctuaciones en la oxigenación y facilitar la ventilación, no se han realizado ensayos clínicos donde se pruebe su efectividad. Estos medicamentos tienen efectos adversos importantes y suelen inducir hipotensión, edema generalizado y deterioro de la función pulmonar con el uso prolongado. La hipotensión es más común cuando se utilizan combinaciones de sedantes y relajantes musculares. El uso de la relajación del músculo esquelético se ha relacionado con una mayor incidencia de pérdida de la audición en los supervivientes de HTPP, aunque el mecanismo de esta asociación no está claro³⁴. Los diuréticos, como la furosemida, utilizados normalmente para tratar el edema secundario a la relajación del músculo esquelético, también aumentan el riesgo de pérdida de audición³⁷. Aunque puede ser necesaria la sedación para la comodidad en neonatos ventilados, no se recomienda el uso rutinario de la relajación del músculo esquelético y se debe limitar su uso a menos de 48 h.

Uso de inhibidores de la fosfodiesterasa

- Se recomienda el uso de sildenafil en casos donde no se cuente con uso de ONi. Nivel de evidencia C, fuerza de la recomendación 2.

Cerca del 30% de los pacientes no responden al ONi. Las altas concentraciones de fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar han llevado al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como el sildenafil y la milrinona⁵⁰⁻⁵⁵. Una revisión Cochrane identificó 3 ensayos elegibles con 77 recién nacidos; los estudios se realizaron en entornos con recursos limitados donde la ventilación de alta frecuencia y el ONi no estaban disponibles en el momento del estudio y administraron inhibidores de las fosfodiesterasas, con una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de sildenafil (RR típico: 0,20, IC 95%: 0,07 a 0,57; DR típica: -0,38, IC 95%: -0,60 a -0,16; número necesario a tratar para beneficiar 3 y 95% CI 2-6). Ciertos parámetros, como el índice de oxigenación y la PaO₂, presentaron mejoría posterior a la primera dosis de sildenafil. No se encontraron efectos secundarios de importancia clínica⁵³. En los últimos años el sildenafil ha caído en desuso porque no se conoce con certeza su perfil de seguridad, y es por ello que se recomienda solo la utilización en centros donde no se cuente con terapias de primera línea como el ONi y la ventilación de alta frecuencia y no se disponga de remisión temprana a centros de mayor complejidad.

Conclusiones

La HTPP es una entidad que ha aumentado en la última década, pero aun así, los efectos adversos han disminuido gracias a la presentación de nuevas terapias que, aunque no se han probado con la rigurosidad de ensayos controlados y metaanálisis, han mostrado adecuada efectividad en pequeños grupos de enfermos. Se debe realizar un diagnóstico

rápido y adecuado de los pacientes, porque se ha observado que se asocia con mejor pronóstico. También se necesitan más estudios para establecer la efectividad de las diferentes terapias y su impacto en la morbimortalidad de los pacientes a corto y mediano plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Steinhorn RH, Farrow KN. Pulmonary hypertension in the neonate. *NeoReviews*. 2007;8:e14–21.
- Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:579–600.
- Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH Jr, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5, Part 1):7–9.
- Ramachandrappa A, Jain L. Elective cesarean section: Its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol*. 2008;35:373–93.
- Ministerio de la Protección Social. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la unidad de pago por capitación del sistema general de seguridad social en salud colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2009. p. 344.
- Oñate-Ocaña L, Ochoa-Carrillo F. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Ciruj*. 2009;77:417–9.
- Sociedad Colombiana de Neumología Pediátrica. Guías de práctica clínica. Hipertensión arterial pulmonar en niños [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://issuu.com/acnp/docs/hipertension-arterial.20120203.005511?e=3790791/2664823>
- Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: A clinical review. *Front Pediatr*. 2013;1:23.
- Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:226–42.
- Klinger JR. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28:143–67.
- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105 1 Pt 1:14–20.
- Niccolls C. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Neonatal Nurs*. 2012;18:63–71.
- Abdel AH, Amin AS. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol*. 2013;2:78–82.
- Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124:1755–64.
- Razzaq A, Quddusi AI, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci*. 2013;29:1099.
- Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013;131:79–87.
- Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr*. 2011;158 2 Suppl: e19–24.
- Bhutani VK, Chima R, Sivieri EM. Innovative neonatal ventilation and meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr*. 2003;70:421–7.
- Roofthoof M, Elema A, Bergman K, Berger R. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Med*. 2011:2011.
- Baker CD, Abman SH, Mourani PM. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27:8–16.
- Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:579–85.
- Walsh MC, Fanaroff JM. Meconium stained fluid: Approach to the mother and the baby. *Clin Perinatol*. 2007;34:653–65.
- Razzaq A, Iqbal Quddusi A, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci*. 2013;29:1099–104.
- Datin-Dorriere V, Rouzies S, Taupin P, Walter-Nicolet E, Benachi A, Sonigo P, et al. Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198, 80.e1–80.e5.
- Marzo Castillejo M, Montaña Barrientos A. El sistema GRADE para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. *Aten Primaria*. 2007;39:457–60.
- Turan S, Turan OM, Salim M, Berg C, Gembruch U, Harman CR, et al. Cardiovascular transition to extrauterine life in growth-restricted neonates: Relationship with prenatal Doppler findings. *Fetal Diagn Ther*. 2012;33:103–9.
- Kadivar M, Kiani A, Kocharian A, Shabani R, Nasehi L, Ghajrzadeh M. Echocardiography and management of sick neonates in the intensive care unit. *Congenit Heart Dis*. 2008;3:325–9.
- Lawson S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. 2008. Revisado Mayo de 2014 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.rcecs.com/MyCE/PDFDocs/course/V7041.pdf>
- Gasque G. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Rev Mex Pediatr*. 2009;76:220–30.
- Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:11.
- Ko SY, Chang YS, Park WS. Clinical response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Korean Med Sci*. 1998;13:500–6.
- Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14: 29–36.
- Ru-Jeng T, Tzong-Jin W. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc*. 2013;112:177–84.
- Sutton J, Meyer R. Left ventricular function in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Computer analysis of the echocardiogram. *Br Heart J*. 1983;50:540–9.
- Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:11.
- Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD000399.

37. Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr*. 2012;2012:359571.
38. Porta N, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: Inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol*. 2012;39:149.
39. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics*. 2004;113:559–64. Epub 2004/03/03.
40. Turanlahti MI, Laitinen PO, Sarna SJ, Pesonen E. Nitric oxide, oxygen, and prostacyclin in children with pulmonary hypertension. *Heart*. 1998;79:169–74.
41. Nair J, Orié J, Lakshminrusimha S. Successful treatment of a neonate with idiopathic persistent pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide via nasal cannula without mechanical ventilation. *AJP Rep*. 2012;2:29–32.
42. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Takahashi S, Harada K. Inhaled nitric oxide therapy might reduce the need for hyperventilation therapy in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinat Med*. 2006;34:333–7.
43. Keszler M. High-frequency ventilation: Evidence-based practice and specific clinical indications. *NeoReviews*. 2006;7:e234–49.
44. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al., Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2000;342:469–74.
45. Recomendaciones sobre ventilación de alta frecuencia en el recién nacido. Pérez Rodríguez J, editor. *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2002.
46. Ovalle O, Colmenares A. Ventilación de alta frecuencia. 2009. Revisado Mayo de 2014 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <file:///C:/Users/Jossedela/Downloads/VENTILACION%20ALTA%20impreso%20junio%2009.pdf>.
47. Turanlahti M, Laitinen P, Sarna S, Pesonen E. Nitric oxide, oxygen, and prostacyclin in children with pulmonary hypertension. *Heart*. 1998;79:169–74.
48. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Huxtable RF, Schippers HC, O'Connor MJ, Jefferies MR. Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;74:826–33. Epub 1977/12/01.
49. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet*. 1996;348:75–82.
50. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
51. Van Berkel S, Binkhorst M, van Heijst AF, Wijnen MH, Liem KD. Adapted ECMO criteria for newborns with persistent pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide and/or high-frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med*. 2013;39:1113–20.
52. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(Issue 8).
53. Paradisis M1, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F204–9.
54. Rieg AD, Suleiman S, Perez-Bouza A, Braunschweig T, Spillner JW, Schröder T, et al. Milrinone relaxes pulmonary veins in guinea pigs and humans. *PLoS One*. 2014;9.
55. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009;155, 841.e1-847.e1.