

Sd de HPPN: aspectos prácticos en su manejo



Dr. Antonio Cuñarro Alonso
Ilustre Colegio Oficial de Médicos
13 de Marzo de 2007

Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

Recién nacido de 41+0 semanas de gestación y 3670 gramos que ingresa desde paritorio por distrés respiratorio

Antecedentes Personales:

- * **Embarazo:** madre de 29 años sana, secundigesta-secundípara, con gestación controlada de curso normal. Serologías sin riesgo de infección connatal y SGB negativo.
- * **Parto:** RCTG normal. Cesárea por SDPC y NPP tras 16 horas de bolsa rota, con líquido teñido de meconio +/+++; en cantidad normal.
- * **Neonatal inmediato:** No REA. Test de Apgar 9/10; pH arteria umbilical 7,28.

Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

- Ingresa en Neonatología por inicio de distress. Al ingreso:
 - T^a 37°C, FC 153 lpm, FR 60 rpm, TA 81/51 (61) mmHg. SatO₂ 86% (FiO₂ 21%)
 - AEG. Normoconfigurado. Normocoloreado sin cianosis ni exantemas o petequias, bien perfundido, relleno capilar rápido. No hematomas ni fracturas evidentes.
 - Polipnea con quejido respiratorio audible, aleteo nasal y discreto tiraje intercostal (Silverman 4).
 - AP: Hipoventilación con crepitantes en ambos campos.
 - AC: Tonos centrados, rítmico y sin soplos. Pulsos normales.
 - Abdomen: Blando, no distendido, no doloroso, sin masas ni visceromegalias. Ombligo con 3 vasos.
 - Neurológico: movimientos; fuerza y tono normales; fontanela anterior normotensa.
 - Genitales externos masculinos normales con testes en bolsas y “pene alado”.
 - Caderas: no exploradas.

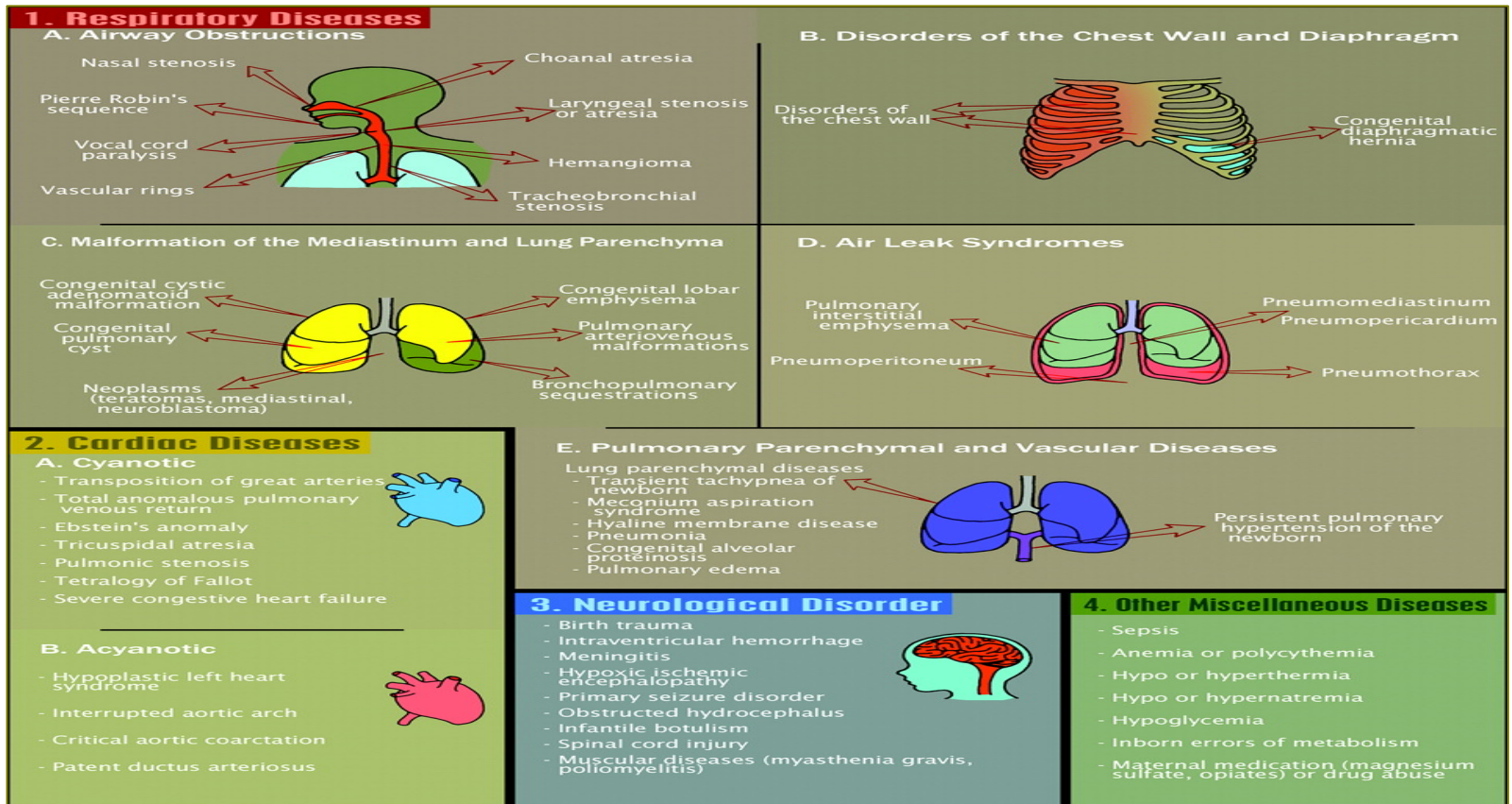
Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

- El Rn presenta desde el nacimiento un cuadro de **distress respiratorio** (Silverman 3-4) que requiere O_2 suplementario para $SatO_2$ 92%.
 - *Transición, monitorización y O_2 en incubadora al 26-30%*
- Empeoramiento del distress en la 1ª hora de vida:
 - Hemodinámico estable;
 - iStat capilar: pH 7.33, pCO_2 48, pO_2 35, HCO_3 25, Hb 19.9, iones y glu: N.
 - Se solicita Rx tórax

Diagnóstico diferencial: Distress respiratorio neonatal

- **Aly, H. Pediatrics in Review 2004;25:201-208:**



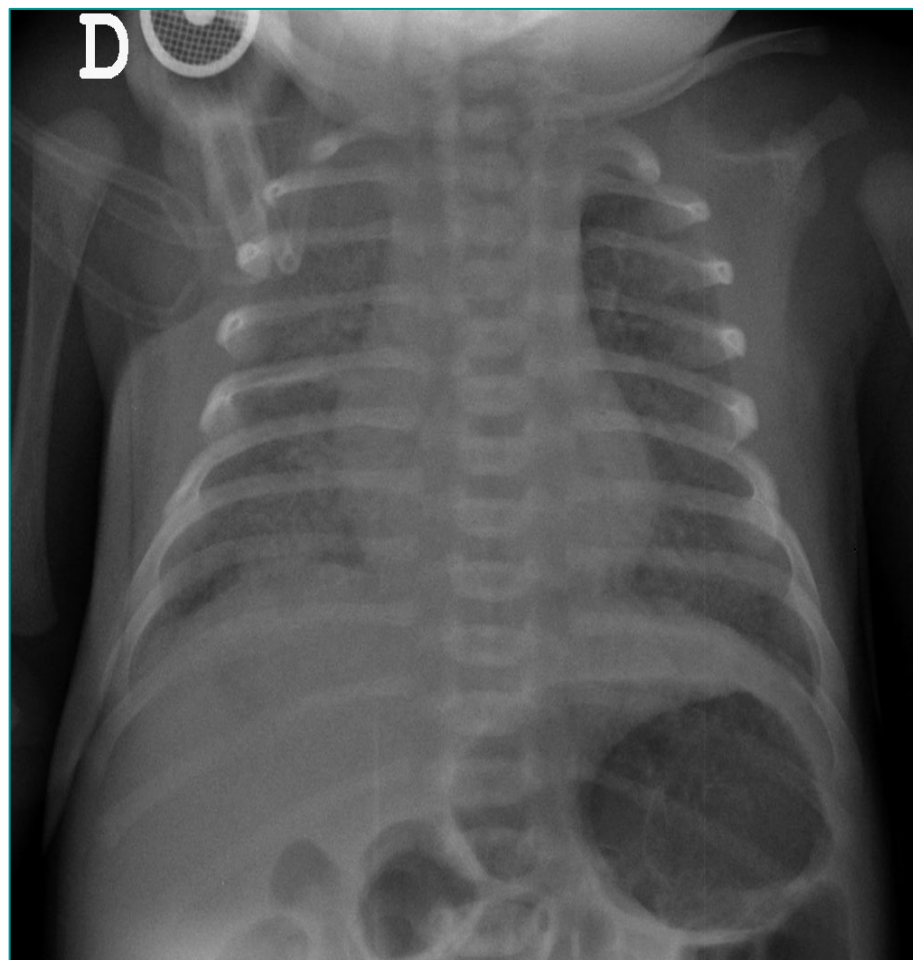
- **Clark, Journal of Perinatology 2005; 25:252: Primary Diagnoses Leading to the use of Assisted Ventilation.**

- 1011 RN>34 s (TET 1ª 72 h y >6 h)	- SDR tipo I (EMH): 43%	- SAM: 9,7%
- Patolg pulmonar: 729 (72%)	- Neumonía/sepsis: 8,3%	- TTRn: 3.9%
- Miscelánea: 282 (28%)	- HPPN: 3.2%	- Aspiración de sangre/amnios: 2,3%
	- Hipoplasia pulmonar (no relacionada con HDC): 1,4%	

Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

- Progresivo empeoramiento respiratorio que precisa de colocación de **CPAPn** para mejoría clínica y de SatO_2 .
 - SNG abierta a bolsa.
 - Llega Rx tórax: sin aire ectópico ni cardiomegalia, con infiltrados parcheados compatible con SAM-neumonía.
 - Se pauta:
 - dieta absoluta,
 - fluidoterapia, y
 - antibioterapia Iv.



Diagnóstico diferencial: Cianosis

Coincidiendo con manipulación (analítica y vías) muestra un Silverman 6-7, hipoxemia (75-80%) y **cianosis central**

• Cianosis:

- coloración azulada de piel, mucosas y/o lecho ungueal
- Percibida cuando la **Hb reducida** es > **3-5 g/dL**.
 - *Intensidad:* cifra absoluta de Hb reducida, NO el ratio oxigenada/reducida (% SatO₂).
- **Cianosis Periférica:**
 - sólo de piel (Rn sano: frío...)
- **C. Central:**
 - piel y mucosas (oral: **lengua**).

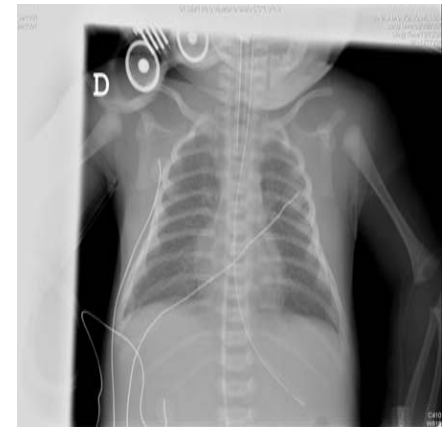
• Causas de C. central:

- **Cardiacas:**
 - **Cardiopatías congénitas**
- **Pulmonares** (*shunt D-I*)
 - **Primarias:**
 - SDR, HPPN, TTRn, SAM, neumonia, MAQ, hemorragia pulmonar, malformaciones A-V...
 - **Obstructivas:**
 - Atresia coanal, Pierre-Robin, macroglosia, higromas, malformaciones vasculares, anillos...
 - **Compresivas:**
 - Neumo/hemo/quilo-tórax, derrame pleural, HDC, enfisema intersticial...
- **Neurológicas** (*2^{ia} hipoventilación*):
 - **Disfunción SNC:**
 - drogas, encefatopatías, sepsis-meningitis, shock, convulsiones, hipoglucemia, HIV, subdural...
 - **Pat. Neuromuscular:**
 - Miastenia gravis neonatal, botulismo, Werdnig-Hoffman, parálisis frénica...
- **Hematológicas** (*sin hipoxemia*):
 - **Policitemia**
 - **Metahemoglobinemia.**

Diagnóstico diferencial: Cianosis

- Indicación de ecocardiografía urgente en Rn cianótico:
 - Cianosis “diferencial”: sólo en MMII o MMSS.
 - Cianosis + soplo cardiaco
 - Cianosis **SIN** distrés respiratorio
 - $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ con FiO_2 100%.

Diagnóstico de sospecha



RN con **hipoxemia** ($\text{SatO}_2 < 90\%$),
labilidad en la oxigenación
+/- **disociación** clínico-Rx.

PaO_2 normal en algún momento del proceso **excluye**
Cardiopatía

Test de hiperoxia:
 O_2 al 100% 5-10 minutos

Negativo: PaO_2 preductal < 70 mmHg y PaCO_2 normal

CORTOCIRCUITO DERECHA-IZQUIERDA

Positivo:

- PaO_2 preductal > 200 mmHg
- $\uparrow \text{PaO}_2$ preductal > 30 mmHg y/o de la $\text{SatO}_2 > 10\%$

PATOLOGÍA PULMONAR

Gradiente pre-postductal de $\text{SatO}_2 > 5\%$ y $\text{PaO}_2 > 15$ mmHg

Hiperoxia + Hiperventilación (PaCO_2 30 mmHg):
 $\text{PaO}_2 > 100$ mmHg

Sí

HPPN

No:

PaO_2 40-50 mmHg

Shunt fijo D-I

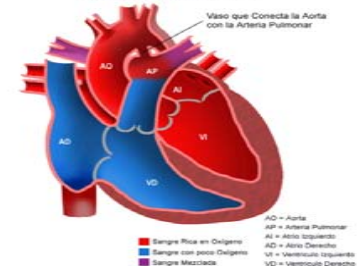
No

FOP +/-DAP

Sí

Shunt exclusivamente Ductal:

Ducto Arterioso Patente
(su sigla en inglés es PDA)



Caso clínico:

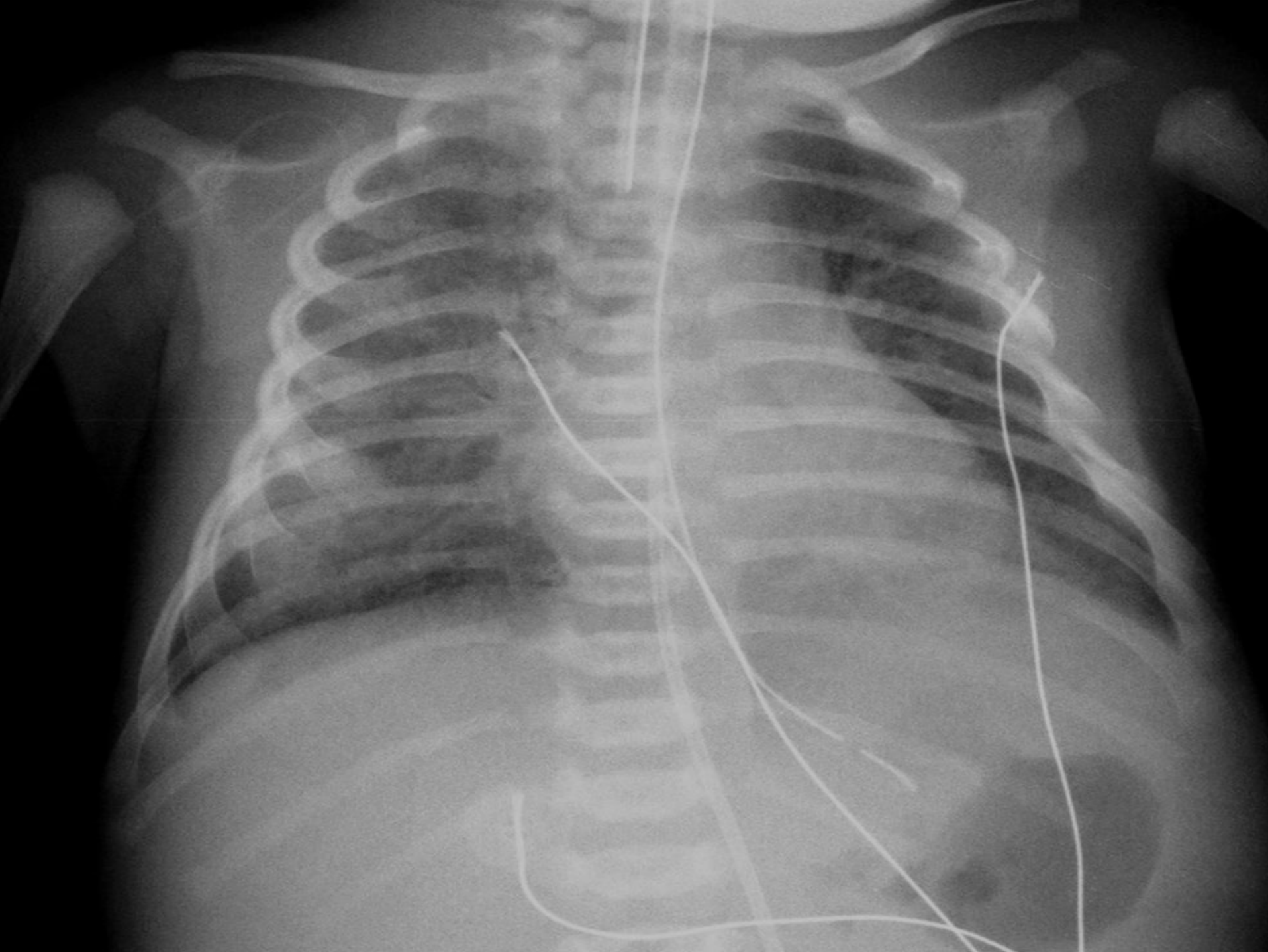
Rn con distrés respiratorio neonatal

- **Resumen:**
 - **RNTPAEG con distress respiratorio,**
 - **labilidad en la oxigenación,**
 - **cianosis central y**
 - **antecedentes de amniorrexis meconial + Rx compatible con SAM.**
- Se decide intubación tras sedoanalgesia y parálisis neuromuscular (bolos), y mientras se prepara se toma:
 - Pulsioximetría pre-postductal:
 - SatO₂ preductal: 86%
 - SatO₂ postductal: 85%
- Tras intubación se conecta a BABYLOG 8000®
 - SIMV: “patrón alteración de las resistencias (SAM)”:
 - » PIP 18 cmH₂O
 - » PEEP 4 cmH₂O
 - » IMV 50 rpm
 - » FiO₂ 50%
 - Se incrementa asistencia por Hipoxemia (pH: 7,29, pCO₂ 51, pO₂ 36): FiO₂ 70%, PIP 21, IMV 60.

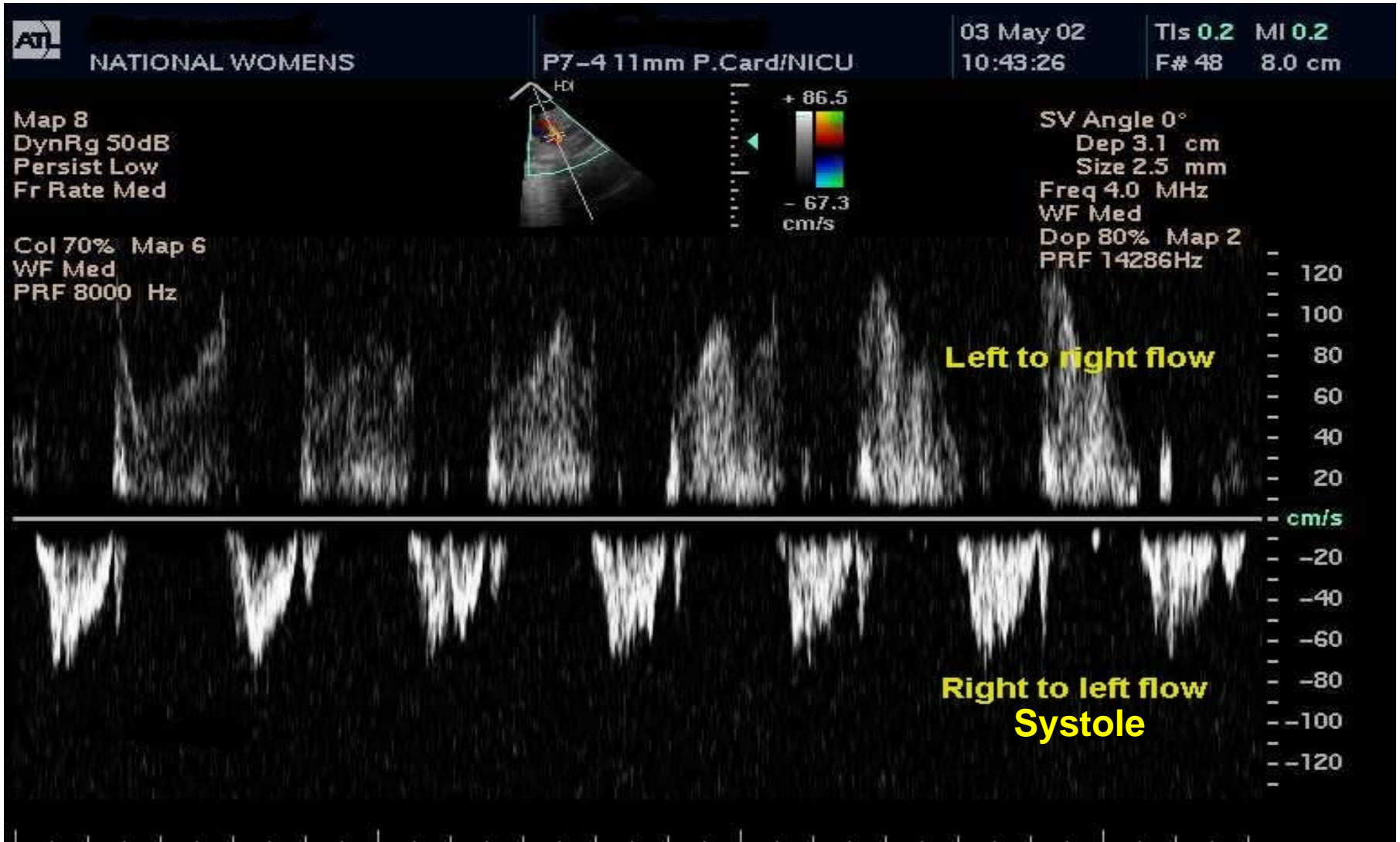
Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

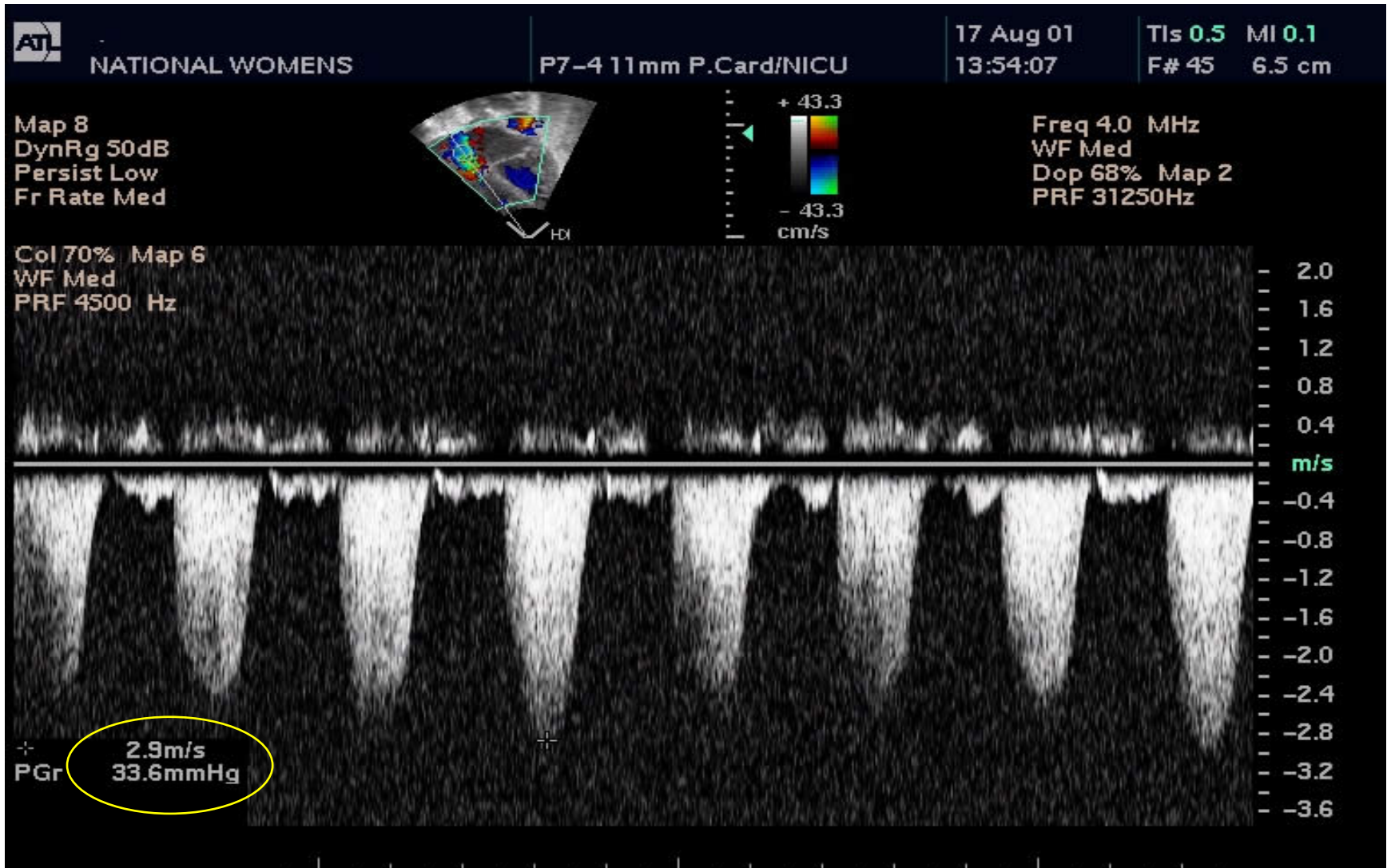
- Se canaliza Vena umbilical y se extrae analítica:
 - EAB: pH 7.17, pCO₂ 67, HCO₃ 25.
 - Se modifica asistencia respiratoria: PEEP 3.5 y PIP 28, FiO₂ 100%
 - Se administra sedoanalgesia y relajación muscular para lograr acoplamiento ventilatorio.
 - Hemograma: Hb 19.3, Hto 55.5%. Pla_q 347.000. Leucos 17620 (fórmula normal)
 - PCR 1 mg/L
 - Se inicia dobutamina a 5 mcg/kg/min para TA_x 45-50 mmHg
- No se consigue vía arterial
- Aspiración y toma de secreciones por el TET para cultivo
- Se administra surfactante porcino: mejorar reclutamiento e hipoxemia.
- Rx tórax control
- Ecocardiografía.



Shunt Ductal



Insuficiencia Tricúspide



Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

- **Ecocardiografía:**

- Conclusión: Dilatación de cavidades derechas y de arteria pulmonar. HTP severa (estimación de una presión sistólica en arteria pulmonar de 75 mmHg). Ductus arterioso persistente con flujo derecha-izda. Flujo derecha-izda a través de foramen oval permeable.

- **Juicio clínico: Sd de HPPN en contexto de SAM.**

- Posteriormente y ante HPPN-Hipoxemia con IO de 22; se pasa a VAFO:
 - FiO₂ 1, AP 100%, PMAP 13 (después se deja en 18), Fr 8 Hz para SatO₂ que ascienden hasta 88-92% con Vthf de 1.4 mL/Kg.
 - EAB vena (1 hora): pH 6.97, pO₂ 52, pCO₂ 42.2, HCO₃ 9.7.
 - Se pasa HCO₃ en bolos, expansión con SSF y se incrementa ritmo de dobutamina, añadiendo dopamina en perfusión (dosis máx: 20 mcg/Kg/min).
 - Se modifica asistencia VAFO.

Caso clínico:

Rn con distrés respiratorio neonatal

- Retención progresiva CO_2 (máx pCO_2 119 y pH 7,02) en modalidad **VAFO** con AP 100%, frec 6Hz y PMAP 16.
- Se pasa a **SIMV** (FiO_2 89%, PEEP 4, PIP 23, PMAP 10, IMV 60) con mejoría de la ventilación aunque disminución paulatina de Saturación.
 - Segunda dosis de surfactante y aumento de asistencia respiratoria (FiO_2 1): **FRACASO**
- Se vuelve a modalidad **VAFO** (Ampl 100%, frec 6 Hz y PMAP 13) $\Rightarrow \uparrow \text{CO}_2$. Se disminuye frec a 5Hz y se aumenta PMAP a 16.
 - Gasometría: pH 7.19, pCO_2 57, HCO_3 22
 - Rx tórax: persiste infiltrado difuso bilateral aunque con clara mejoría respecto a placas previas, **diafragma aplanado** (9-10 espacios). Se baja PMAP.
- En VAFO: Ampl 100%, frec 6 Hz y PMAP 15, FiO_2 40% para $\text{SatO}_2 > 92\%$, DCO_2 en torno a 300 y V_{thf} de 7.8 (2.1 ml/Kg).
 - Gasometría: pH 7.27, pCO_2 70, pO_2 70, HCO_3 30, por lo que se deja con 16 de PMAP, obteniendo una DCO_2 397 y V_{thf} 2.4 ml/Kg.
- Se pasa a **SIMV** programadamente entrando con PIP 25, PEEP 5 (PMA 12), Ti 0.48, i:e 1:1.5; IMV 65 cpm y FiO_2 0.5, para SatO_2 91%, Vt 7 ml/Kg, C >1.
 - Gases venosos a la hora: pH 7.51, pO_2 57, pCO_2 35, HCO_3 28.
 - Se deja asistencia: IMV 49, PEEP 5 y PIP 26 (PMAP 13), para Vt 17 ml y EAB: pH 7.38, pO_2 54, pCO_2 53.3, HCO_3 31.4.

Incidenia:

- Distress respiratorio neonatal:

* USA: 80,000 Rn/año;

* 2-3% Rn *Hjalmarson O. Acta Paediatr Scand 1981;70:773-83.*; 20% <2.5 Kg *Field DJ. Pediatr Pulmonol 1987;3:321-5*

- Aprox. supone la ½ de las muertes neonatales.

- Aprox. 1/3 son RN a término o casi a término.

- Hipoxemia refractaria y/o **HPPN** en RNT o casi a término: 0.43-6.8 ‰ nacidos vivos. *Travadi. Pediatr Pulmonol 2003;36:529-535.*

Mortalidad/Morbilidad:

• Hace 15 años:

– Mortalidad del 40%,

– Trastorno neurológico mayor: 15-60%.

• Introducción de ECMO en HPPN:

– *UK Collaborative ECMO Trail Group, 1996*: The mortality rate decreased from approximately 60% in the group randomly assigned to receive conventional therapy to 30% for the group randomly assigned to receive ECMO.

• Mortalidad global tras terapia intensiva: 10-20%. *Walsh. Clin Perinatol.2001;28:609-627*

• Major neurologic disabilities: 15-20%.

Fisiopatología

Sihna. Sem in fetal & Neonatal Medicine (2006), Vol 11, Iss 3;166-173

- **Disfunción miocárdica o incremento en el tono vascular tras estímulo vasoconstrictor:**

- Fallo al iniciar respiración espontánea.
- SAM
- SDR severo
- Sepsis/Neumonía
- Sd de Hipreviscosidad

- **Vasos pulmonares morfológicamente anormales:**

- Algunos casos de SAM
- HPPN ideopática
- Estructura pulmonar anómala:
 - HDC
 - Hipoplasia pulmonar
 - MAQ

- **Cardiopatías**

- **Con Shunt obligado D-I:**
 - Atresia Tricuspídea
 - SVIH
- **Con obstrucción a la salida del VI:**
 - Estenosis Ao
 - Interrupción del arco aórtico

*Steinhorn.NeoReviews. Jan 2007. Vol 8 Nº 1;14-21
(modificado)*

- **Incremento en el tono vascular tras estímulo vasoconstrictor:**

- SAM
- SDR severo
- Sepsis/Neumonía
- Hipotermia
- Hipoglucemia y otras alteraciones iónicas
- Hipoventilación 2^{ia} a asfixia o alt. SNC

- **Vasos pulmonares estructuralmente anómalos:**

- HPPN ideopática
- Uso materno en 2^a mitad de gestación de:
 - AINEs: Ibuprofeno, Naproxeno... *Alano MA. Pediatrics 2001 Mar; 107(3): 519-23*
 - ISRS. *Chambers CD. N Engl J Med 2006 Feb 9; 354(6): 579-87*

- **Vasos pulmonares hipoplásicos:**

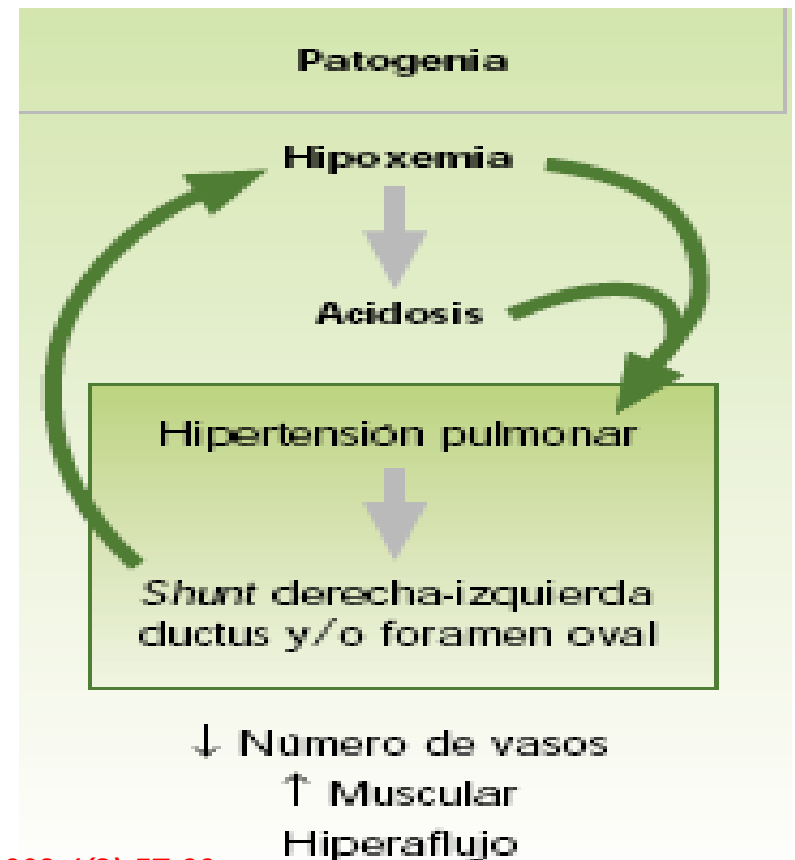
- HDC
- Hipoplasia pulmonar
- MAQ

Etiopatogenia

-HHPN:

- proceso 1^o (persistencia de circulación fetal, “pulmón negro”),
- o más frecuentemente **asociado** a SAM, bronconeumonía, hipoplasia pulmonar, algunos casos de EMH severa y en cardiopatías congénitas.

Etiologia
Sepsis temprana
Hipoplasia pulmonar (HDC, oligoamnios)
SAM grave
EMH
“Idiopática”
Cardiopatías (DVPA, truncus)
Hiperaflujo pulmonar (fistula auriculoventricular)



Pruebas Diagnósticas

- **Examen físico:**

- Latido ventricular derecho
 - S₂ único
- } Presentes también en cardiopatías cianosantes
- Sople cardíaco:
 - SS en HPPN si IT
 - Cardiopatías sin sople (TGA)
 - Hiperactividad precordial. Raro en HPPN. Sugiere RVPAT.

- **Hemograma:**

- Serie roja: la policitemia y la hiperviscosidad pueden exacerbar el cuadro.
- Blanca: alterada en sepsis/neumonía.
- Plaquetaria: Incrementadas en sepsis, disminuidas en sepsis, asfixia, SAM...

- **Rx de tórax:**

- Patología pulmonar asociada o responsable (SAM, EMH...)
- EAP: sugiere cardiopatía estructural. HPPN “protege” frente a EAP
- “Pulmón negro”, típico de HPPN ideopática (TOF...)

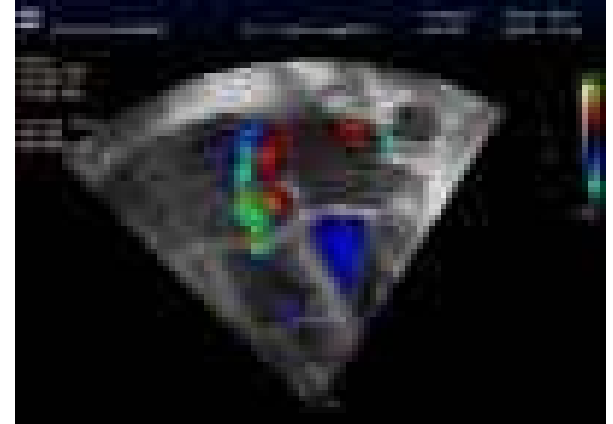
- **Gasometría:**

- Hipoxemia +/- acidosis severa
- Pre-postductal (shunt ductal exclusivo) : SatO₂ >5% y PaO₂ >15 mmHg

Pruebas Diagnósticas

- **Ecocardiografía:**

- Descarta cardiopatía estructural
- Visualiza el cortocircuito D-I o bidireccional.
- Estima la severidad del cuadro según el SIV:
 - Tipo 0: normal o tabique IV hacia la derecha
 - Tipo I: leve. SIV vertical o perpendicular
 - Tipo II: severo. Tabique desplazado hacia la izquierda
- Estima la Presión en la arteria pulmonar mediante la velocidad de regurgitación tricuspídea:
 - » HPPN (tras 1^{as} semanas de vida): PAP > 20 mmHg.
 - » PAP < 1/3 PAS: HPPN leve
 - » PAP 1/3-2/3 PAS: moderada
 - » PAP > 2/3 PAS: severa



- **EKG:** normal, o hipertrofia derecha o isquemia (HPPN 2^{io} a asfixia)

- **Cateterismo cardíaco:** rara vez se usa en el diagnóstico.

El curso clínico y la respuesta al tratamiento es el signo más valorable.

Objetivos:

- **Prioritario: ↓ SELECTIVA de las Resist. Pulmon.**
- Lograr situación Hemodinámica estable:
 - TAs > 50 mmHg
- Revertir el shunt D-I:
 - corrección de la hipotensión, hipotermia, hipoglucemia, acidosis, hipercapnia, anemia...
- Mejorar la SatO₂ y la entrega de O₂ a los tejidos.
- Minimizar el barotrauma:
 - Logrando un buen reclutamiento y normalizando CRF;
 - evitando atelectasias y sobredistensión (diafragmas en 8^a-9^a costilla):
 - ↑ RVP => ↑ shunt D-I y ↓ retorno venoso => hipoTA.

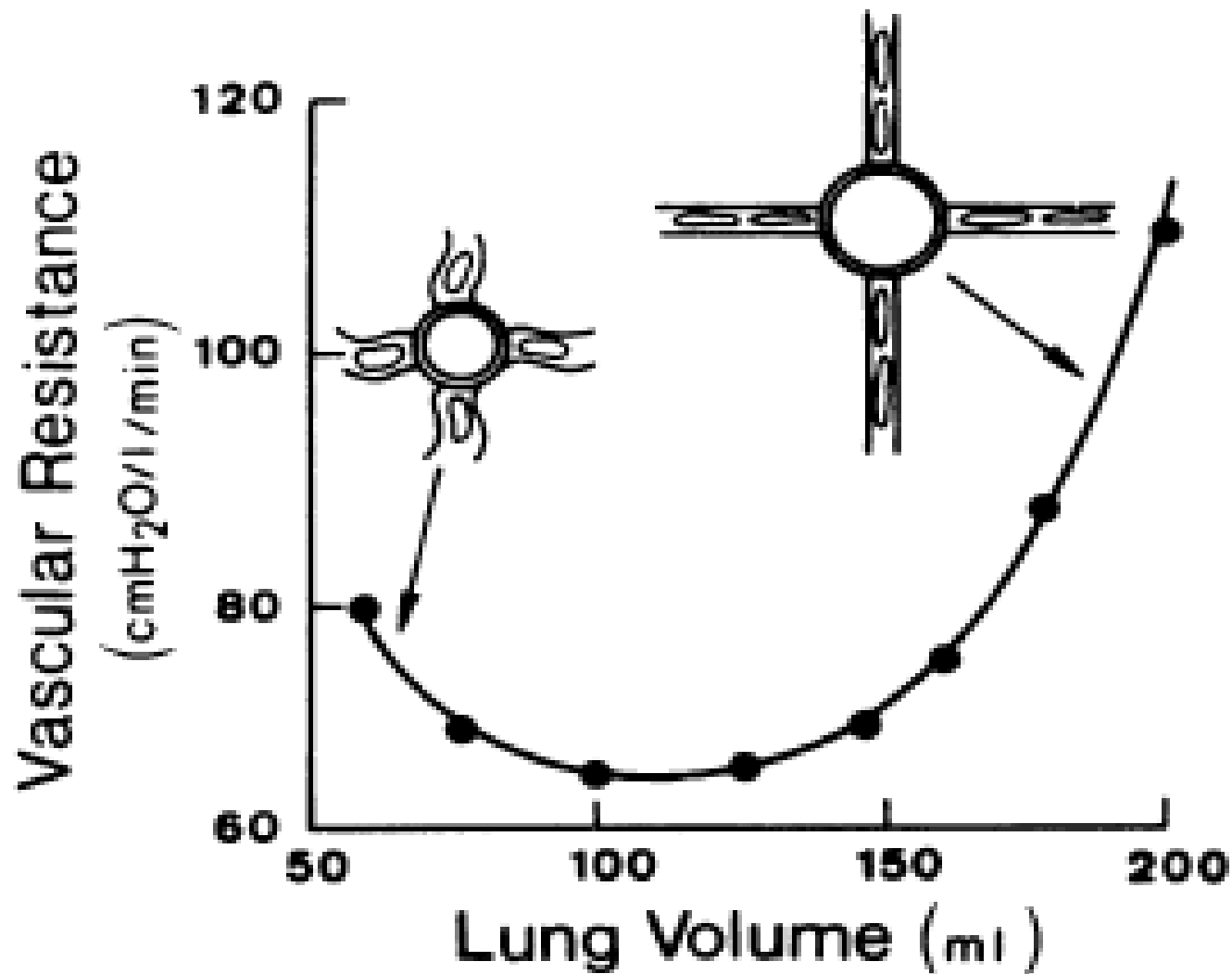


Fig. 2. Pulmonary vascular resistance rises in association with very large or very small lung volumes. Pulmonary vascular resistance is lowest at functional residual capacity. From West et al. [35].

Tratamiento

Table 2. Medical Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Initial Therapies

- Treat metabolic derangements: correct acidosis, hypoglycemia, hypocalcemia
- Optimize lung recruitment: mechanical ventilation, high-frequency oscillatory ventilation, surfactant
- Optimize cardiac output and left ventricular function: vasopressors, inotropic agents

Pulmonary Vasodilators

- Inhaled nitric oxide

Future Therapies

- Phosphodiesterase Inhibitors (sildenafil)
- Inhaled prostacyclin analogs (iloprost, prostacyclin)
- Recombinant superoxide dismutase

Tratamiento

- **Ventilación mecánica:**

- Estrategia según patología de base, p.ej: SAM vs EMH.
- VAFO si:
 - No se logra un buen reclutamiento pulmonar con VMC, o
 - Se requieren en VMC PIP>30 cm H₂O y/o PMAP>15 cm H₂O
 - Evitando la sobredistensión y la hipocarbía.
 - Respuesta más probable en patologías pulmonares “homogéneas”: Neumonía, EMH...
- **Objetivos:**
 - PaO₂ 60-90 mmHg
 - SatO₂ >90%
 - pCO₂ 35-50 mmHg
 - pH 7.40-7.45
 - Diafragma en 8^a-9^a costilla.

- **Hiperventilación:**

- Fox y Duara: efecto **vasodilatador pulmonar** de la alcalosis respiratoria
- Ventajas frente a la infusión de álcalis:
 - Reduce la necesidad de ECMO sin incrementar el uso de O₂ a los 28 días de vida. *Walsh-Sukys. Pediatrics 2000;105:14-20*
- **En desuso** en muchos centros tras la aparición del ONi:
 - Pocos pacientes respondedores
 - No reduce la mortalidad
 - Se logra a expensas de Barotrauma en la vía aérea.
 - Compromete TAs y por vasoconstricción el flujo sanguíneo cerebral => alteraciones en el Neurodesarrollo +/- sordera neurosensorial.
 - El pH es el factor efectivo en disminuir la resistencia vascular pulmonar durante la hiperventilación, no la pCO₂ en si.
 - Estudios demuestran que la molécula de CO₂ es un vasodilatador pulmonar cuando se separa de su efecto sobre el pH

Tratamiento

- **Alcalosis metabólica:**

- **No existe evidencia científica que soporte su uso en HPPN:** aumenta la necesidad de ECMO (OR 5.03 comparado con la hiperventilación) y el uso de O₂ a los 28 días de vida (OR 2.4; p<0.01). *Walsh-Sukys. Pediatrics 2000;105:14-20*

- **Surfactante:**

- Uso ante deficiencia o inactivación en EMH, SAM, Neumonía...
- Siempre tras lograr un buen reclutamiento pulmonar.
- Disminuye la necesidad de ECMO (más en Rn con SAM o sepsis). No en HDC ni HPPN 1^{ia}.
- Beneficios del uso precoz.
- Curosurf®:
 - 1^a dosis: 200 mg/Kg (2.5 ml/Kg)
 - Siguietes a 100 mg/Kg (1.25 ml/Kg)

- **Sedoanalgesia. Parálisis neuromuscular**

- Debido a la labilidad y susceptibilidad a los estímulos externos:
 - Fentanilo: 1-5 mcg/Kg/hora
 - Morfina: 10-20 mcg/Kg/hora; tras bolo inicial de 100 mcg/Kg.
 - Midazolam: 0.5-2 mcg/Kg/min
 - Vecuronio o Pancuronio: 0.1 mg/Kg/hora. De **uso controvertido**:
 - El uso prolongado de parálisis muscular puede reducir la capacidad funcional residual y la compliance pulmonar
 - En algunos estudios (sin controles) asociado a mayor mortalidad.
 - Mayor mortalidad en cohorte que incluye HDC (no si la excluye) *Walsh-Sukys. Pediatrics 2000;105:14-20*

Tratamiento

- **Expansores de volumen. Inotrópicos:**
 - Objetivo:
 - Revertir cortocircuito D-Izq.
 - Evitar bajo gasto cardíaco y acidosis metabólica.
 - **Tas >50 mmHg.**
 - Preferiblemente SSF vs coloides: riesgo biológico, albúmina-pulmón...
 - Posibilidad de concentrado de hematíes en anémicos, para Hematocrito de 40-45%, evitando cifras mayores.
 - Comenzar con Dobutamina y/o Dopamina a 5-10 (máx 15-20 mcg/Kg/min).
 - Inhibidores de la fosfodiesterasa III (PDE 3):
 - Amrinona y Milrinona: ↑ el AMPc intracelular que interioriza Ca^{++} a la célula con efectos inotrópicos (↑ contractilidad) y lusitrópicos positivos (relajación miocítica).
 - Sinérgicos con los β -agonistas y ONi y con menos efectos 2^{ios} que otros vasodilatadores *Deb. Crit Care Med 2000;28:795-99*
 - Se usan ampliamente (milrinona menor vida media), pues aumentan el gasto cardíaco disminuyendo la presión arterial pulmonar, auricular y el consumo miocárdico. *Bassler. Biol Neonate 2006;89:1-5*
 - Milrinona:
 - Efecto vasodilatador preferencial pulmonar más que sistémico. *Laique. Pediatr Res 2004;42:525A*
 - Mitigan el rebote tras la retirada de ONi *Theilitz. Pediatr Crit Care Med 2004;5:234-39*
 - Dosis: 0.5-1 mcg/Kg/min

Catecholamines

**Phosphodiesterase III
Inhibitors: milrinone**

β -receptor

ATP

**adenyl
cyclase**

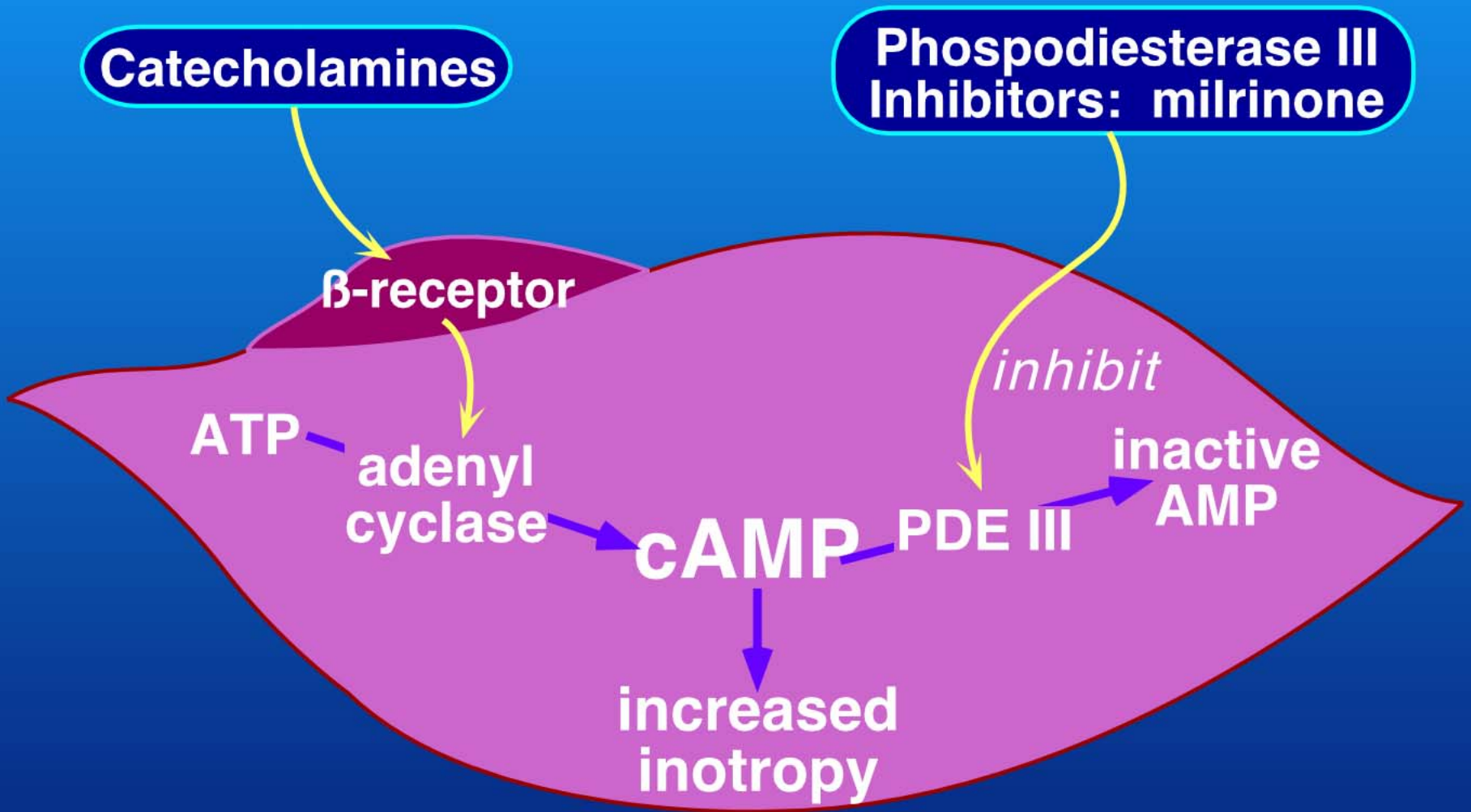
cAMP

PDE III

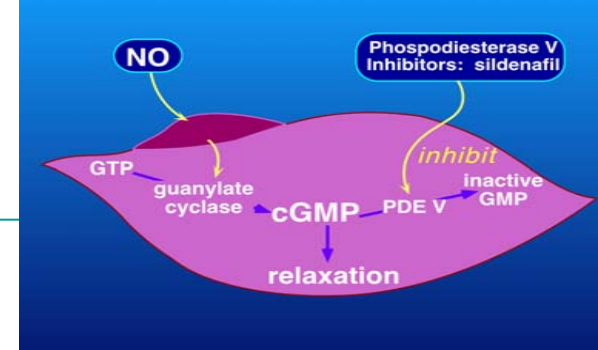
**inactive
AMP**

**increased
inotropy**

inhibit



Tratamiento



• Inhibidores de PDE V:

- El NO media en la vasodilatación a través de un aumento en la GMPc soluble.
 - Una alternativa para el manejo de la HPPN es aumentar la concentración de GMPc endógeno mediante el uso de un inhibidor específico de la PDE-V.
- Potente efecto vasodilatador pulmonar de estos inhibidores (dipiridamol, zaprinast).

Hanson. Am J Physiol 275, L931-41
- Se han sustituido por otro inhibidor de la PDE tipoV, el **sildenafil** al presentar mayor selectividad pulmonar.
 - Recientemente aprobado por FDA para la HPPN del adulto.
- Eficaz en HPPN vía entérica y/o aerosolizado (10-30 mg) +/- ONi. *Ichinose. Crit Care Med 2001;29:1000-5*
- Sildenafil Iv con resultados esperanzadores en Neonatos (0.06-0.2-2 mg/Kg/hora).
 - Junto a ONi tiene riesgo de gran vasodilatación sistémica y deterioro en Oxigenación *Shekedermian. Pediat Res 2004;55:413-8*
- Tan efectivo como el ONi y su uso conjunto tiene efectos sinérgicos *Ichinose. Crit Care Med 2001;29:1000-5*
- Atenúa el efecto rebote tras la retirada del NOi *Atz. Anesthesiology 91,307-310.*
Namachivayam. Am J Resp Crit Care Med;2006;174:1042-7
- Dosis (SNG): 0.5-2 mg/Kg/ 6 horas, hasta IO<20 ó no respuesta en IO en 36 horas
Hernando Baquero. Pediatrics Vol 117;4:1077-83

ON vs Sildenafil nebulizado

Ichinose et al Crit. Care Med . 2001

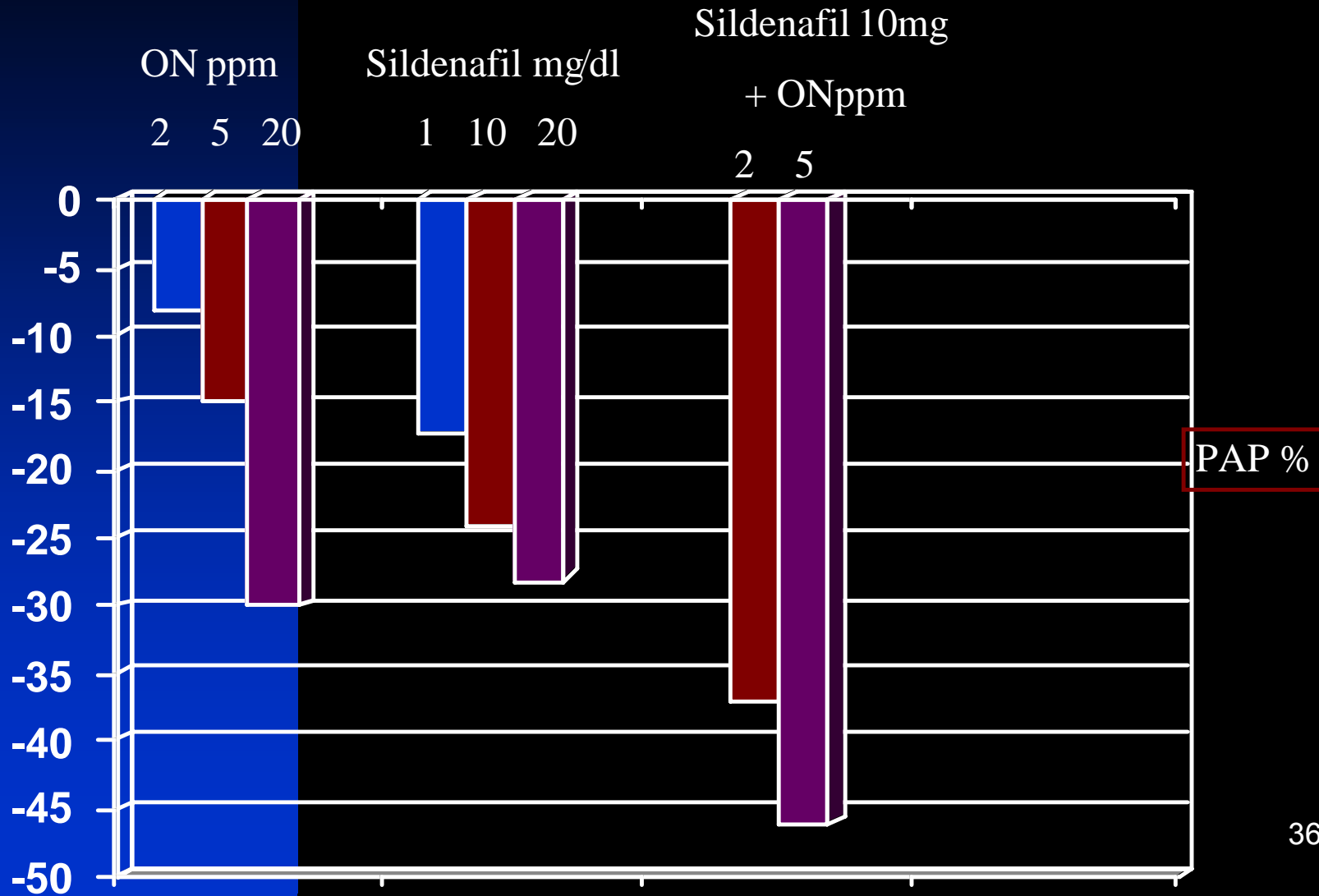


TABLA 1. Resumen de la literatura médica publicada a la fecha donde recién nacidos han sido tratados con sildenafil oral

Autor y referencia	Tipo de comunicación	Dosis	Resumen de hallazgos
García Martínez et al ¹²	Comunicación de caso	2 mg/kg cada 6 h	Paciente de 4 meses de edad con hipertensión pulmonar secundaria a estenosis mitral congénita
Fernández González et al ¹³	Caso neonatal	2 mg/kg cada 6 h	Recién nacido de 34 semanas de edad gestacional
Karatzá et al ¹⁴	Comunicación de caso pediátrico	0,5 mg/kg cada 4 h	Paciente de 14 años con hipertensión pulmonar primaria
Keller et al ¹⁵	Comunicación de caso pediátrico	0,3 mg/kg cada 12 h	Mejoría del rebote en HPPN con HDC a las 7 semanas de edad
Filan et al ¹⁶	Descripción uso humano		Uso combinado con PGE-1 IV después de reparar una HDC
Simiyu et al ¹⁷			Dos casos comunicados desde África
Kecskes et al ¹⁸	Comunicación de caso		Un niño con displasia espondiloepifisaria congénita
Chaudhari et al ¹⁹	Comunicación de caso		HPPN secundaria a compromiso de la alveolarización y arteriopatía pulmonar plexiforme. Uso con iNO
Namachivayam et al ²⁰	Descripción uso humano	Dosis única efectiva	Para prevenir el rebote de hipertensión pulmonar después del retiro de iNO en 29 niños
Keller et al ²¹	Descripción uso humano	Variable	Cateterización cardíaca y respuesta a la terapia crónica en 4 pacientes
Pham et al ²²	Descripción uso humano		Dos niños con anomalía de Epstein
Baquero et al ²³	Estudio aleatorizado, enmascarado, prospectivo	1 mg/kg cada 6 h si no había mejoría aumentar a 2 mg/kg cada 6 h	Estudio piloto, 13 neonatos aleatorizados a placebo o sildenafil. Mejoría del índice de oxigenación y de la supervivencia
Atz et al ²⁵	Descripción uso humano	1 mg	Tres niños postoperados de corazón con destete satisfactorio de iNO
Erickson et al ²⁶	Descripción uso humano		24 pacientes (5 neonatos) con hipertensión pulmonar suprasistémica después del retiro gradual del iNO
Marsh et al ²⁰	Comunicación de caso		Retinopatía grave de la prematurez en un paciente

HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal; HDC: hernia diafragmática congénita; PGE: prostaglandina E; iNO: óxido nítrico inhalado; IO: índice de oxigenación.

Tratamiento

• Vasodilatadores intravenosos:

- Tolazolina. En desuso. ¿Vía TET: 1-2.5 mg/Kg? *Parida. J Perinatol 17,461-64*
 - Prostaglandina D2
 - SO_4Mg_2
 - Antagoniza la entrada de Ca^{++} en la célula muscular.
 - Relajante y vasodilatador: 200mg/Kg (bolo) seguido de infusión continua *Abu-Osba. Arch Dis Child 67,31*
 - Otros beneficios: sedación, antioxidante, antitrombótico... Se necesitan más estudios para definir su utilidad.
- **No existe evidencia científica** que apoye el uso de vasodilatadores no selectivos del lecho pulmonar.
- Producen vasodilatación sistémica, hipoTA y **mantienen el shunt D-I.**

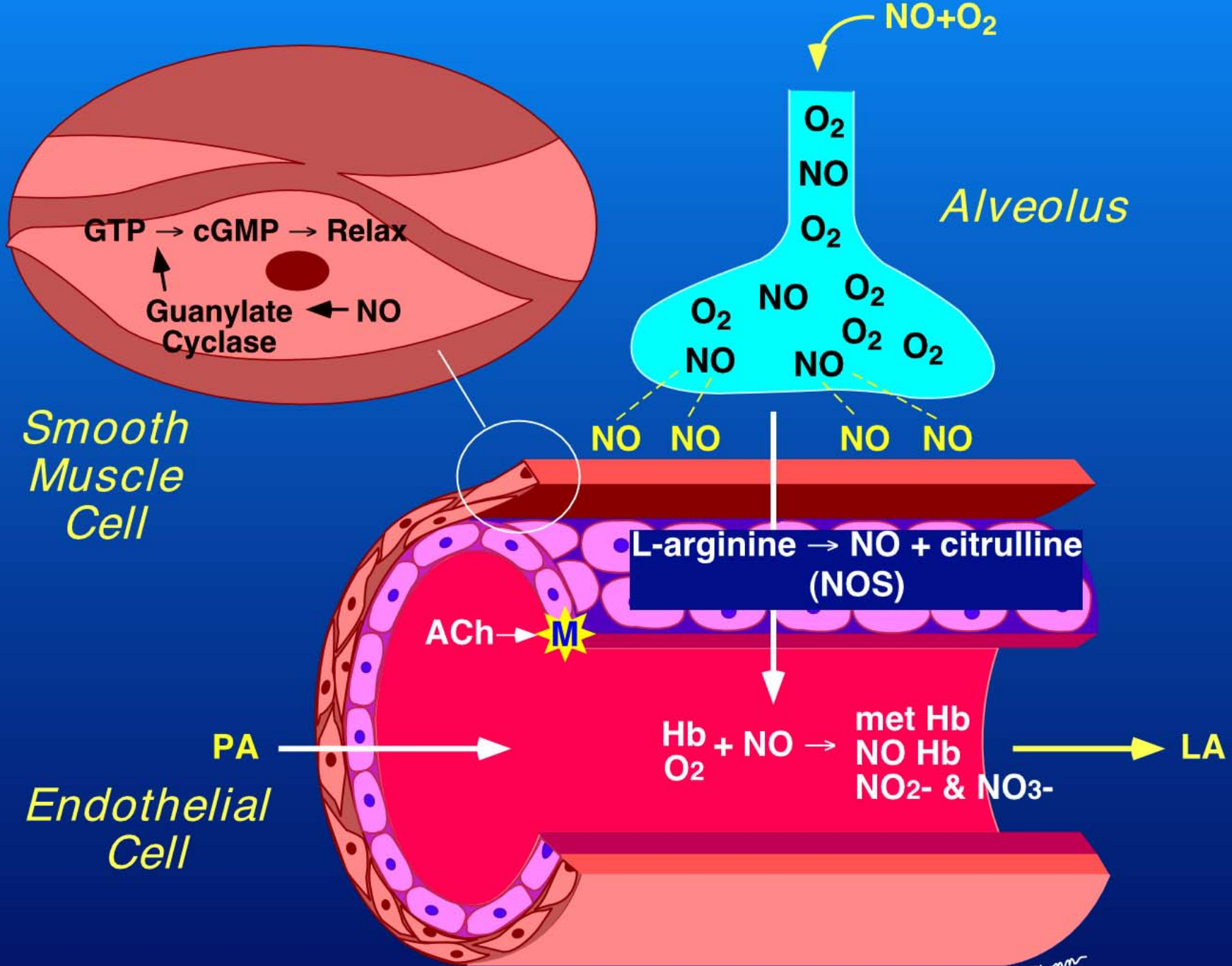
• Otros Vasodilatadores:

- Prostaciclina I_2 (epoprostenol) Iv: 60 ng/Kg/min *Eronen. Pediatr Cardiol 18:3,1997*
- Análogos de prostaciclina:
 - Inhalados +/- ONi (Iloprost, Ilomedin® 50mcg/0,5 mL): 200 ng/4 horas
Concheiro. An Esp Ped 2005;63 (2):175-84
 - Vía Oral. *Ichida F. J Cardiol 29:217,1997*

Tratamiento

- **ONi:**

- **Recomendaciones para la utilización de Oni en patología neonatal.** *An Esp Pediatr 2006;64:260*
- Disponible sólo en algunos centros.
 - Aprobación como fármaco por EMEA el 1/8/2001 y por autoridades españolas en 2002 (INOMAX®).
- Indicado:
 - En **>34 semanas** cuando el Índice de Oxigenación (OI) es **>25** (2 controles separados 30 minutos). (IO: PMAPx $\text{FiO}_2/\text{PaO}_2$)
- Induce la relajación del músculo liso vascular al ↑ el GMPc *Arnold. Proc Natl Acad Sci USA 74, 3203-07*
- Se administra **inhalado** siendo **vasodilatador selectivo pulmonar** (INOvent; Datex-Ohmeda Inc, Madison, WI).
 - Un **buen reclutamiento pulmonar** es esencial para una óptima respuesta: **VAFO** (efecto sinérgico) *Kinsella. J Pediatrics 1997;131:55*
- Su uso supone la puesta en contacto con centro ECMO (**30% no responden al ONi**)
- Reduce la mortalidad y la necesidad de ECMO en aproximadamente un 40% *Clark. NEJM 2000; 342:469-74*
 - Seguimiento neurológico a 3 años similar a controles *Ichiba H. Pediatr Int 2003;45:290-3.*
- **Contraindicado en:**
 - disfunción ventricular izquierda grave, y
 - cardiopatías con obstrucción a la salida del VI: interrupción del arco aórtico, estenosis Ao severa, SVIH.
- Dosis de inicio **20 ppm**.
 - Dosis mayores no suelen ser más eficaces y se asocian a metahemoglobinemia y a incrementos en los niveles de NO_2
- La mayoría de los RN requieren ONi **≤5 días**.
 - Descenso de dosis a las 4 horas de su administración llegando a 5 ppm; en las 1^{as} 6-24 horas.
 - Se interrumpirá cuando $\text{FiO}_2 < 0.6$ y $\text{NOi} 1 \text{ ppm}$. Se evitará la retirada brusca por la posibilidad de **rebote**.
- No ha demostrado reducir la mortalidad ni la necesidad de ECMO en casos de **HDC** *NINOS-97. Pediatrics 1997;99:838-45.*
 - En éstos se reserva para la estabilización previa al traslado a un centro ECMO *Figueras J. An Esp Pediatr 1996;44:70-72*



Eplym

ECMO:

- Un 40% de los niños con HPPN severa persisten hipoxémicos a pesar de una asistencia respiratoria máxima y uso de NOi y requieren la utilización de ECMO.
- El objetivo de este tratamiento es asegurar el aporte tisular de O₂ evitando el daño pulmonar (“pulmón en reposo”) hasta la resolución de la hipertensión pulmonar.
 - **Criterios de entrada:**
 - >34 semanas y >2 Kg de peso
 - IO ≥ 40; >4 horas.
 - AaDO₂: 605-620 mmHg durante 4-12 horas
 - No sangrado intracraneal ni coagulopatía intratable.
 - Ausencia de patología incompatible con la vida o alteración neurológica irreversible
 - < 10-14 días de ventiloterapia
 - Patología cardiopulmonar reversible.
 - **Previo al traslado:**
 - Ecografía cerebral y cardiaca.
 - Analítica: Hemograma, coagulación, bioquímica completa
 - Grupo sanguíneo, Rh (madre e hijo) y test de Coombs directo.
 - Autorización de los padres

Indicaciones de traslado a un centro ECMO:

- Ante insuficiencia respiratoria al lograr los siguientes criterios:
 - Si necesita una $PIP > 35 \text{ cmH}_2\text{O}$ para mantener una PaO_2 de 50-60 mmHg con una FiO_2 de 1 en VMC.
 - Un $\text{IO} > 25$ tras 4-6 h de VAFO.
 - Cuando sea necesario el uso de NO_i en el tratamiento del síndrome de HPPN, y sobre todo si no responde a NO_i .
 - Cualquier paciente que no presente contraindicaciones de ECMO y no pueda ser ventilado con los medios propios, debería ser valorado para su traslado a un centro ECMO.

Clasificación de Tratamiento según medicina basada en la evidencia

• Terapias eficaces:

- O₂
- Surfactante para EMH y SAM
- ONi
- Soporte hemodinámico:
 - SSF
 - inotrópicos
- EuCalcemia
- ECMO

• Potencialmente eficaces:

- VAFO
- Reducción de luz y sonido ambiente

• Terapias sin eficacia demostrada:

- Hiperventilación
- Alcalinización intravenosa
- Tolazolina
- Otros vasodilatadores IV
- Sedación

Pronóstico

- Pacientes con HTPP severa (sometidos o no a ECMO) tienen un riesgo aumentado de:
 - retraso del desarrollo,
 - discapacidades motoras y
 - defectos auditivos.
- El tratamiento con NOi no aumenta el riesgo neurológico *Ichiba H. Pediatr Int 2003;45:290-3.*
- Todos estos niños requieren un seguimiento neurológico estrecho.
- Mortalidad global tras terapia intensiva: 10-20%. *Walsh. Clin Perinatol.2001;28:609-627*

GRACIAS...

