

HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO

Dr. J. Figueras

Sección Neonatología. Servicio Pediatría U. Integrada. ICGON. Enero 2000.

CONCEPTO

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) es un síndrome caracterizado por cianosis central grave, que se debe a cortocircuito derecha-izquierda a través de los canales fetales (ductus arteriosus y foramen ovale), en ausencia de cardiopatía congénita subyacente. Por ello inicialmente se denominó **persistencia de la circulación fetal**. Su **incidencia** es de 1/1500 nacidos vivos, y se estima que la padecen el 1% de los ingresos en las UCI neonatales.

ETIOPATOGENIA

Fisiopatológicamente consiste en un fallo en la circulación pulmonar neonatal en alcanzar o mantener una baja resistencia vascular tras el nacimiento, por lo que persisten elevadas las resistencias vasculares pulmonares. En la génesis de la HPPN intervienen: fallo en la liberación mantenida de dilatadores endógenos (PGI₂, NO), aumento en la producción de vasoconstrictores (leucotrienos, tromboxanos, factor activador plaquetario, endotelinas), fallo en la respuesta ante estímulos mecánicos o químicos (metabólicos, canales del calcio), remodelación vascular restrictiva y otras anomalías estructurales.

El síndrome de HPPN puede ser clasificado **etiopatogénicamente** en (**tabla I**):

1/ Restricción de flujo anatómica, con anomalías estructurales de los vasos pulmonares, bien por disminución del número de arterias o aumento de la muscularización de las arteriolas. Suelen ser formas graves.

2/ Restricción de flujo funcional, sin anomalías estructurales de los vasos pulmonares y con el denominador común de vasoconstricción arteriolar. Suelen ser formas más benignas y deberse a múltiples alteraciones pulmonares, hipóxicas, infecciosas, metabólicas o cardiocirculatorias, que afectan al recién nacido durante sus primeras horas de vida.

SINTOMATOLOGIA DE SOSPECHA

Los síntomas suelen aparecer entre las 6-12 horas de vida y se hacen rápidamente progresivos. El síntoma cardinal es la cianosis central, que coexiste con dificultad respiratoria, acidosis e hipoxia intensa y refractaria. Los pulsos periféricos y la tensión arterial pueden ser normales o estar ligeramente disminuidos. En ocasiones se oye un soplo sistólico que revela insuficiencia tricúspide y un segundo tono único.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

- Radiografía de tórax. Puede llamar la atención una desproporción entre las necesidades de oxígeno y las escasas alteraciones radiológicas.

- Gasometría. Muestra hipoxemia intensa y cambiante, con gran labilidad en la oxigenación, a causa de la gran inestabilidad vascular pulmonar, y acidosis grave. Al

aplicar el test de la hiperoxia (mantener 10 minutos al recién nacido respirando una FiO_2 del 100%), la PaO_2 se mantiene baja, lo cual es propio de un cortocircuito derecha-izquierda secundario a una cardiopatía congénita o a HPPN. También en ocasiones llama la atención la facilidad con que se hiperventila el neonato ($PaCO_2$ bajas) en contraposición con las altas concentraciones de O_2 que necesita.

- Gasometrías arteriales escalonadas. Manifiestan una diferencia de PaO_2 de 15 a 20 mm Hg (o de la SatHb de 5%) entre muestras pre y postductales, lo cual indica cortocircuito a través del conducto arterioso. Cuando el shunt es predominantemente a nivel atrial, no se objetiva esta diferencia de PaO_2 (o de SatHb).

- Test de hiperoxia-hiperventilación. Actualmente se utiliza poco por el barovolutrauma que puede condicionar. Además, algunas cardiopatías congénitas cianosantes (como transposición de las grandes arterias) pueden presentar además hipertensión pulmonar, mejorando en parte con el test hiperoxia-hiperventilación. Está basado en que la hiperventilación, y por tanto la alcalosis (pH alrededor de 7.6) o la hipocapnia (20 a 25 mmHg) producen un significativo descenso de la presión en la arteria pulmonar, con lo que revierte el cortocircuito y aumenta la PaO_2 . Usualmente esto ocurre al cabo de 5 a 10 minutos de iniciado el test.

- Ecocardiografía. Es en la actualidad el método no invasivo más útil en el diagnóstico de la HPPN. Los recién nacidos con hipertensión pulmonar presentan ausencia de cardiopatía estructural. La ecocardiografía con contraste o la ecografía con doppler permiten visualizar el cortocircuito atrial o ductal con toda claridad, en sentido derecha->izquierda o bidireccional, así como visualizar la insuficiencia tricuspídea y estimar la presión pulmonar.

- Cateterismo cardíaco. Poco utilizado. Indica directamente la presión elevada en la arteria pulmonar.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se establecerá con otras afecciones que originen distrés respiratorio, cianosis, soplo, insuficiencia cardíaca y con las cardiopatías congénitas que cursen con hipertensión pulmonar.

TRATAMIENTO

Régimen de vida

En las formas graves, incubadora o cuna térmica y cuidados intensivos, con control cuidadoso de la tensión arterial y diuresis. Es conveniente colocar una sonda nasogástrica abierta, catéter umbilical tanto arterial como venoso y sonda vesical.

Alimentación

Dieta absoluta mientras persista la dificultad respiratoria y tendencia a la hipoxia. Si se prolonga, iniciar alimentación parenteral.

Tratamiento etiopatogénico

Tiene por finalidad dilatar el lecho vascular pulmonar, para disminuir su presión, que siempre se procurará sea inferior a la sistémica. Los procedimientos utilizados para ello son:

1. Analgesia, sedación y relajación muscular. Estos aspectos son fundamentales, pues cualquier crisis de llanto o desadaptación del neonato se seguirá

de hipoxemia y vasoconstricción pulmonar (crisis de hipertensión pulmonar), difíciles de recuperar. Por ello se evitarán al máximo las manipulaciones innecesarias del neonato. La administración de **fentanilo** (1-2 microg/kg/hora) disminuye la vasoconstricción pulmonar secundaria a maniobras que producen dolor, como la aspiración endotraqueal. Este analgésico también se ha utilizado para tratar la hipertensión pulmonar, a dosis altas (hasta de 25 microg/kg/hora). El **midazolam** (0.4-0.6 microg/kg/min) es un buen sedante, pero a altas dosis o en prematuros puede condicionar hipotensión arterial. La relajación se conseguirá con **vecuronio** (0.1 mg/kg cada 1-2 horas).

2. Conseguir un pH alcalótico. La ventilación mecánica, bien convencional o de alta frecuencia oscilatoria, procurará alcanzar niveles bajos de PaCO₂ y reducir así la presión en la arteria pulmonar, lo que mejora la oxigenación. Se deben mantener los parámetros del respirador 24-48 horas, vigilando la aparición de complicaciones, especialmente del neumotórax. La retirada del soporte ventilatorio debe llevarse a cabo muy lentamente, con disminuciones no superiores al 1% en la FiO₂ o de 1 cm de agua en el pico de presión, ya que los vasos pulmonares de estos niños son muy sensibles a los cambios de las presiones alveolares y arteriales de oxígeno.

La perfusión de bicarbonato sódico permite llevar el pH a niveles de alcalosis metabólica, con excesos de base entre +10 y +15 mEq/L.

Como alternativa a estos tratamientos es posible la ventilación convencional sin parálisis respiratoria ni inducción de alcalosis, tolerando PaCO₂ de hasta 60 mm Hg. Los resultados parecen similares, sobretodo en las aspiraciones de meconio, y no existen sorderas neurosensoriales como secuelas.

3. Vasodilatadores pulmonares. Los fármacos vasodilatadores pulmonares suelen ser poco efectivos, al ocasionar hipotensión sistémica paralela, la cual favorece el shunt derecha-izquierda a través del ductus o del foramen oval. En el tratamiento farmacológico de la HPPN, la droga más utilizada ha sido la **tolazolina**, que posee propiedades bloqueadoras alfaadrenérgicas, acciones colinérgicas e histaminérgicas, así como una acción directa vasodilatadora. Aunque su utilidad es aún controvertida, estaría indicada su administración en la hipoxia refractaria, con índices de oxigenación superiores a 25. La administración de tolazolina se inicia con una dosis de ataque de 1 a 2 mg/kg/hora, en infusión ev lenta, durante 10 minutos y en vena periférica, a poder ser epicraneal. También se ha descrito su administración intratraqueal, a la dosis de 1 mg/kg (4 mg/kg en ovejas), especialmente en prematuros. Posteriormente se sigue con infusión continua, a dosis de 1-2 mg/kg/hora, si bien dosis de 0.3 mg/kg/hora parecen conseguir niveles plasmáticos suficientes. Si la PaO₂ se eleva en más de 15 mm Hg durante los primeros 60 minutos de infusión, podrá decirse que la respuesta a la tolazolina ha sido satisfactoria. Como efectos secundarios se describen: hipotensión que responde bien a expansores plasmáticos, hipertensión, oliguria, hemorragias digestivas y edemas. Está contraindicada siempre que exista un estado hemorrágico (CID, enterocolitis necrotizante, etc) y no es efectiva si el pH es inferior a 7.18. En caso de respuesta positiva a la tolazolina, se intentará salir lentamente de la hiperventilación si esta se hubiera empleado. En cualquier caso se llevará al respirador a picos de presión de 30 cm agua y a FiO₂ del 50%, para a partir de ese momento reducir la dosis de tolazolina en 0.5 mg/kg/hora, cada 12-24 horas.

Otros fármacos vasodilatadores pulmonares son la **prostaglandina I₂ (prostaciclina)** a la dosis de 0.01-0.02 microg/kg/minuto y con efecto similar a la tolazolina, la prostaglandina D₂ y el adenosin-trifosfato a dosis inferiores a 0.15

micromol/kg/min (que actúan como vasodilatadores pulmonares selectivos) y el dazmegrel a 10 mg/kg (inhibidor de la síntesis del tromboxano A_2), que mejora la hipertensión pulmonar en la sepsis estreptocócica. La prostaglandina E_1 origina vasodilatación pulmonar, además de abrir el ductus arterioso. El **magnesio** a dosis altas (200 mg/kg), hasta conseguir niveles entre 5-6 mmol/L, también parece contrarrestar la vasoconstricción pulmonar. Recientemente se ha ensayado la utilización de la nifedipina (agente bloqueador de los canales del calcio) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de los lactantes con displasia broncopulmonar, y la prostaciclina aerosolizada en el distrés respiratorio tipo adulto.

En la actualidad se considera que el mejor vasodilatador pulmonar selectivo es el **óxido nítrico (NO) inhalado**. Esta molécula, cuando alcanza el torrente sanguíneo, es neutralizada por la hemoglobina lo que impide la aparición de hipotensión sistémica.

- **Concepto.** El óxido nítrico (NO) es producido en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina por la acción de una enzima, la NO-sintasa, y se identifica con el factor endotelial relajante o nitrovasodilatador endógeno. Actúa estimulando al enzima guanilciclase que transforma el GTP en GMP cíclico en el músculo liso vascular, causando relajación. La nitroglicerina, el nitrato de amilo y el nitroprusiato sódico son sustancias que la pared vascular convierte en NO, por lo que podrían ser consideradas como "dadores de NO".

- **Efectos.** Tras administrar el NO mediante inhalación, desde el lado alveolar difunde al músculo liso vascular. El NO produce en pocos segundos: vasodilatación pulmonar, con disminución de las resistencias pulmonares y de la presión en la arteria pulmonar; mejoría de la relación ventilación/perfusión, pues el NO llega a los alveolos sanos y corrige su perfusión sanguínea; soluciona la vasolabilidad pulmonar; atenúa el efecto vasoconstrictor de los inotrópicos. Cuando el óxido nítrico (NO) llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la hemoglobina formando metahemoglobina, lo cual opera como un mecanismo defensivo al evitar la hipotensión sistémica y limitar su efecto vasodilatador a la circulación pulmonar. Si la **administración de NO no surte efecto** probablemente existirá una alteración cardíaca grave (sepsis estreptocócica) o una neumopatía severa con hipoplasia pulmonar o atelectasia progresiva, con lo cual el NO no alcanza al alveolo o a la circulación pulmonar alveolar. Por ello es posible un mayor efecto terapéutico asociándolo a la ventilación de alta frecuencia e incluso a la administración de surfactante.

- **Técnica de administración.** El NO es almacenado en N_2 puro hasta conseguir 800 ppm de NO en N_2 . La mezcla de NO y N_2 se introduce mediante un mezclador estándar de bajo flujo en el tubo inspiratorio del circuito de respiración de un ventilador a flujo continuo y presión limitada. La FiO_2 se mide después de la zona de mezcla del NO+ N_2 con los gases ventilatorios. Las concentraciones de NO y NO_2 se determinan en el tubo espiratorio, a menos de 20 cm del tubo endotraqueal, usando quimioluminiscencia o el método electroquímico ($NO_2 = NO_x - NO$). Con un flujo constante del ventilador superior a 10 l/min, el tiempo de contacto entre NO y O_2 es escaso, por lo que las concentraciones de NO_2 no suelen ser superiores al 2% del nivel de NO. El gas eliminado por el aparato de quimioluminiscencia y el flujo espiratorio son captados y eliminados al aire libre exterior de la sala, para evitar el aumento de NO y NO_2 en la UC-neonatal.

- **Indicaciones.** Hipertensión pulmonar persistente neonatal con índice de oxigenación ($PMVA \cdot FiO_2 \cdot 100 / PaO_2$) superior a 25.

- **Dosificación.** En la práctica se empieza con 20 ppm, disminuyendo la dosis progresivamente (10, 6, 3, 1 ppm) si mejora la oxigenación en 15-30 minutos. Se

mantendrá 24-72 horas, aunque es posible administrar dosis bajas durante más tiempo. De todas maneras, debe conocerse mejor la dosis a indicar, los intervalos de administración y la duración del tratamiento.

- **Efectos secundarios.** La metahemoglobinemia parece poco importante, ya que no se alcanzan cifras peligrosas (superiores al 10%). La producción de NO₂ al reaccionar el NO con el O₂ de la mezcla de gases también tiene poca importancia, siempre que se utilicen flujos superiores a 10 L/min. El límite superior para evitar la toxicidad pulmonar es 5 ppm de NO₂, y éste es superado cuando se utiliza NO a 80 ppm con FiO₂ al 90%. El riesgo del estrés oxidativo está presente sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar, por lo que deberían efectuarse ensayos en animales en estas condiciones. También es posible una lesión directa celular sobre el alveolo, si bien no se ha encontrado ninguna alteración histológica tras administrarlo a 80 ppm en corderos recién nacidos.

- **Controles.** Se vigilará la metahemoglobinemia cada 24 horas.

4. Medidas para estabilizar la presión arterial. Es útil la administración de **dopamina** a dosis de 2 a 5 microg/kg/min, la cual tendrá efectos positivos sobre la disfunción miocárdica. Otros autores prefieren asociar la dobutamina (a dosis inferior a 10 microg/kg/min) y el isoproterenol (dosis inferior a 0.05 microg/kg/min), en especial en las HPPN con disminución del gasto cardíaco durante las sepsis. La administración de **plasma fresco o seroalbúmina al 5%**, a la dosis de 10-20 ml/kg/hora, es obligada si aparece hipotensión arterial y muy conveniente antes de la inyección de tolazolina. El pancuronio también eleva la frecuencia cardíaca y tensión arterial.

4. Otras medidas. En todo caso se corregirá la acidosis y el enfriamiento (factores que mantienen la vasoconstricción pulmonar). También se evitará la hipocalcemia, hipoglucemia y poliglobulia.

Los casos graves de HPPN (PaO₂ postductal <50 mmHg con FiO₂ de 1, gradiente alveolo-arterial de O₂ >610 mmHg, índice ventilatorio >=1500, índice de oxigenación >=40) todavía tienen una mortalidad superior al 75%, y en ellos se está utilizando la **ECMO** (oxigenación por membrana extracorpórea) o **AREC** (asistencia respiratoria extracorpórea) con un 88% de supervivencia.

Tratamiento de las complicaciones

Como secuela tardía se describe una alta incidencia de pérdida de audición, por lo que conviene analizarla a los 6-8 meses del alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Jiménez R, Figueras J, Botet F.** Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en neonatología. Ed. Espaxs. Barcelona. 1987.
2. **Donoso F, Moro M.** Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. An Esp Pediatr 1990; 33: 101-105.
3. **Ortola ME, Figueras J, Botet F, Jiménez R.** Persistencia de la circulación fetal o hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Rev Esp Pediatr 1988; 44: 127-131.
4. **Figueras J, Campo E, Cruz O, Martí M, Jiménez R.** Persistencia de la circulación fetal en un recién nacido en el curso de una sepsis. Arch Pediatr 1987; 38: 77-83.

5. **Sahni R, Wung JT, James LS.** Controversies in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 307-309.
6. **Abu-Osba YK, Manasra K, Galal O, Rejjal A.** Treatment of pulmonary hypertension of newborn with magnesium. *Pediatr Res* 1990; 27: 294A.
7. **Figueras J, Rovira I.** Oxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal. *Arch Pediatr* 1993; 44: 203-204.
8. **Kinsella JP, Abman SH.** Inhalational Nitric Oxide Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics* 1993; 91: 997-998.
9. **Roberts JD, Shaul PW.** Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin N Amer* 1993; 40: 983-1004.
10. **Walsh-Surkys M.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: The black box revisited. *Clin Perinatol* 1993; 20: 127-143.
11. **Lopez-Herce J, Carrillo A, Alcaraz A.** Oxido nítrico; Alteraciones en patología humana y utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en la infancia. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 293-308.
12. **Foubert L, Fleming B, Latimer R, Jonas M, Oduro A, Borland C, Higenbottam T.** Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992; 339: 1615-1616.
13. **Miller OI, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ.** Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1994; 70: F47-F49.
14. **Editorial.** Persistent fetal circulation and extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1988; II: 1289-1291.

Tabla I. Situaciones capaces de cursar con hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

RESTRICCIÓN DE FLUJO ANATOMICA (con anomalías estructurales de los vasos pulmonares)	Hipoxia fetal crónica	Toxemia materna, etc
	Cierre prenatal ductus	Ingestión materna (más de 2-3 días) de inhibidores de prostaglandinas (indometacina, salicilatos)
	Hipoplasia pulmonar	Hernia diafragmática congénita Sínd.oligoamnios (agenesia renal, rotura prolongada de membranas) Distrofia torácica asfixiante
	Malformativa	Displasia capilar alveolar
	Idiopática	
RESTRICCIÓN DE FLUJO FUNCIONAL (sin anomalías estructurales de los vasos pulmonares)	Neumopatías	Síndrome de aspiración meconial Membrana hialina grave Inmadurez pulmonar
	Hipoxia aguda	Asfixia perinatal Anemia o poliglobulia graves Insuficiencia cardíaca Shock
	Sepsis	<i>S. agalactiae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
	Alteraciones metabólicas	Síndrome de enfriamiento Acidosis Hipoglucemia, hipocalcemia
	Hiperaflujo pulmonar	Cardiopatías congénitas (shunt izq-der, transposición grandes arterias, coartación aórtica preductal) Fístula arteriovenosa
	Hipertensión venosa pulmonar	Drenaje venoso anómalo Hipoplasia corazón izquierdo Tromboembolismo pulmonar
	Inadecuada expansión pulmonar	Hipoventilación Neumotórax bilateral Hiperinsuflación torácica