

Pulmonary Vasodilator Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Megha Sharma, MD^a, Emily Callan, MD^b,
G. Ganesh Konduri, MD^{b,*}

TERAPIA VASODILATADORA EN HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO (HPPN)

DRA. SILVIA PALACIO OSORIO
RESIDENTE 2 AÑO PEDIATRIA
USS-HPM
11 MARZO 2022

MAPA DE RUTA

1. GENERALIDADES
2. ETIOLOGÍA
3. FISIOPATOLOGIA
4. CUADRO CLINICO
5. OBJETIVOS TERAPEÚTICOS Y TERAPIAS EMERGENTES.
6. VASODILATADORES PULMONARES
7. ENFOQUE TERAPEÚTICO DE HPPRN
8. FARMACOTERAPIA DE LA HPPRN EN LA DBP
9. MEJORES PRÁCTICAS CLÍNICAS
10. CONCLUSIONES

GENERALIDADES

- **Definición:**

Síndrome clínico con aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) después del nacimiento.

Produce cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda e hipoxemia grave.

Es una complicación de muchas enfermedades pulmonares y trastornos sistémicos que conducen a una RVP elevada.

- **Se basa en un concepto hemodinámico:**

- Presión de la arteria pulmonar: PAP > 30 mmHg.

GENERALIDADES

- **Epidemiología:**

Prevalencia: 2 por cada 1 000 nacidos vivos

Incidencia más alta en RNPT tardíos (34 a 36 S de EG) con 5,4 por 1 000 nacidos vivos en

Incidencia en RNT: 1,6 por 1 000 nacidos vivos.

- El óxido nítrico inhalado (ONi), un potente vasodilatador pulmonar.
- El 30 % de los bebés con HPPN no responden al NOi y enfrentan un mayor riesgo de complicaciones, incluida la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

ETIOLOGIA

Mala adaptación de la circulación pulmonar.

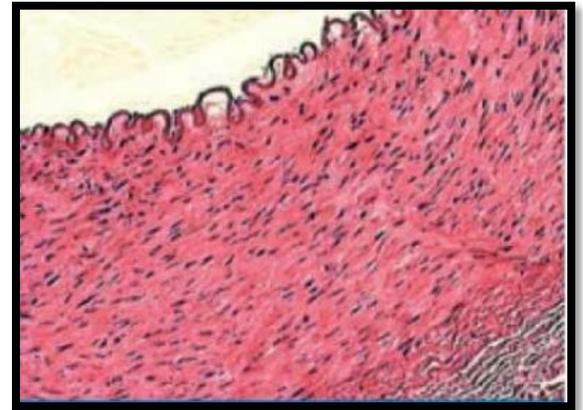
- **Enfermedades del parénquima pulmonar:** SAM, SDR y neumonía.
- **En respuesta a trastornos sistémicos:** hipotermia, sepsis, hipoxia/sufrimiento fetal, hipercapnia, acidosis e hiperviscosidad.
- **Exposición tóxica/farmacológica en el útero:** Uso materno de ISRS.

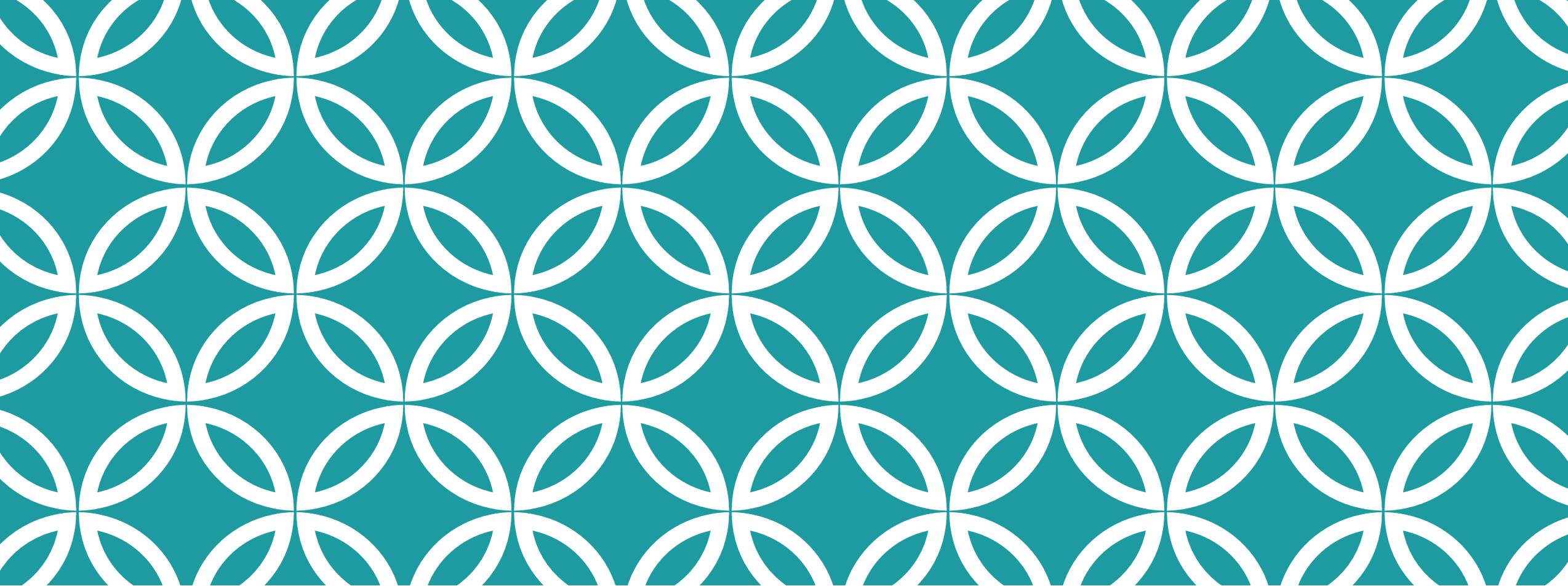
Mal desarrollo de la circulación pulmonar

- Cierre intrauterino del DAV (uso de inhibidores COX-2).
- Sobrecirculación pulmonar: cardiopatías congénitas con cortocircuitos de I → D
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Anomalías genéticas: trisomía 21, displasia alvéolo-capilar, deficiencia de proteína surfactante.

Subdesarrollo de la circulación pulmonar

- Hernia diafragmática congénita.
- Hipoplasia pulmonar (RPM, oligohidramnios, lesiones ocupantes de espacio en el tórax).





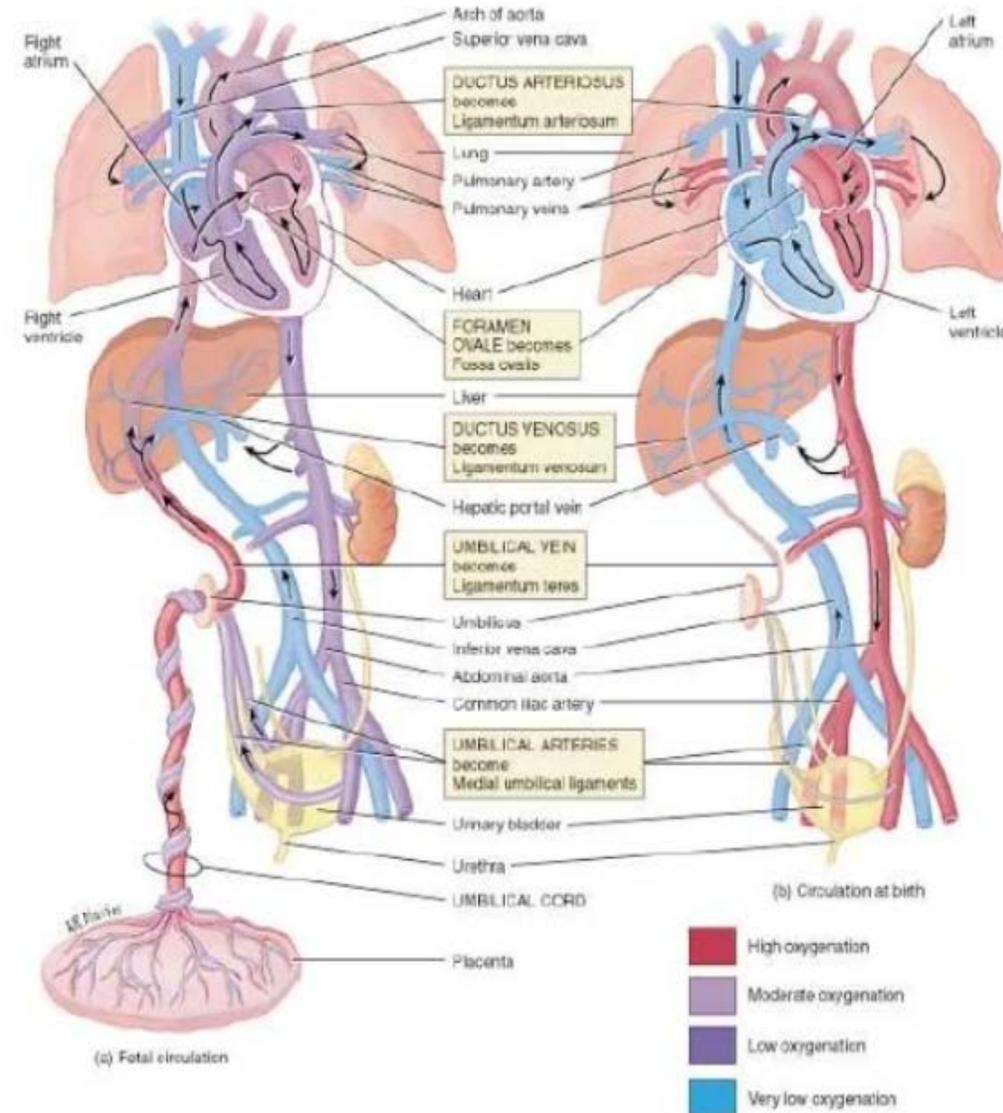
FISIOPATOLOGIA



FISIOPATOLOGIA

FISIOLOGIA

- **Circulación fetal:** VD es dominante.
 - Sangre se deriva de D → I (FO y ductus arterioso)
 - La mayoría sin pasar por el pulmón → no participa en el intercambio gaseoso.
- **Circulación post-natal.**
 - Todo el retorno venoso pasa al lado derecho del corazón
 - Pulmón → intercambio gaseoso.
 - Sangre oxigenada retorna al lado izquierdo del corazón → circulación sistémica
 - Entrega de oxígeno a los tejidos.



Al momento del nacimiento

Caída de la RVP

Aumento del flujo a través de la arteria pulmonar.

Facilitan esta transición

Distensión mecánica del pulmón

Descenso en la tensión de CO₂

Incremento en la tensión de O₂ en el pulmón.

Incremento de óxido nítrico sintetasa (NOS)

El feto se prepara para esta transición al final de la gestación

Guanilato ciclasa soluble

Adenilato ciclasa

Vía de la ciclooxigenasa

COX-1.

FISIOPATOLOGIA



FISIOPATOLOGIA

VASOCONSTRICCIÓN DE LA ARTERIAS PULMONARES

Endotelina 1 (ET-1) → Disminuye la expresión de la ONS.

Tromboxanos.

Leucotrienos.

PDE 3 y 5

Sustancias vasodilatadoras inflamatorias (citocinas, interleucinas, factor activador de plaquetas)

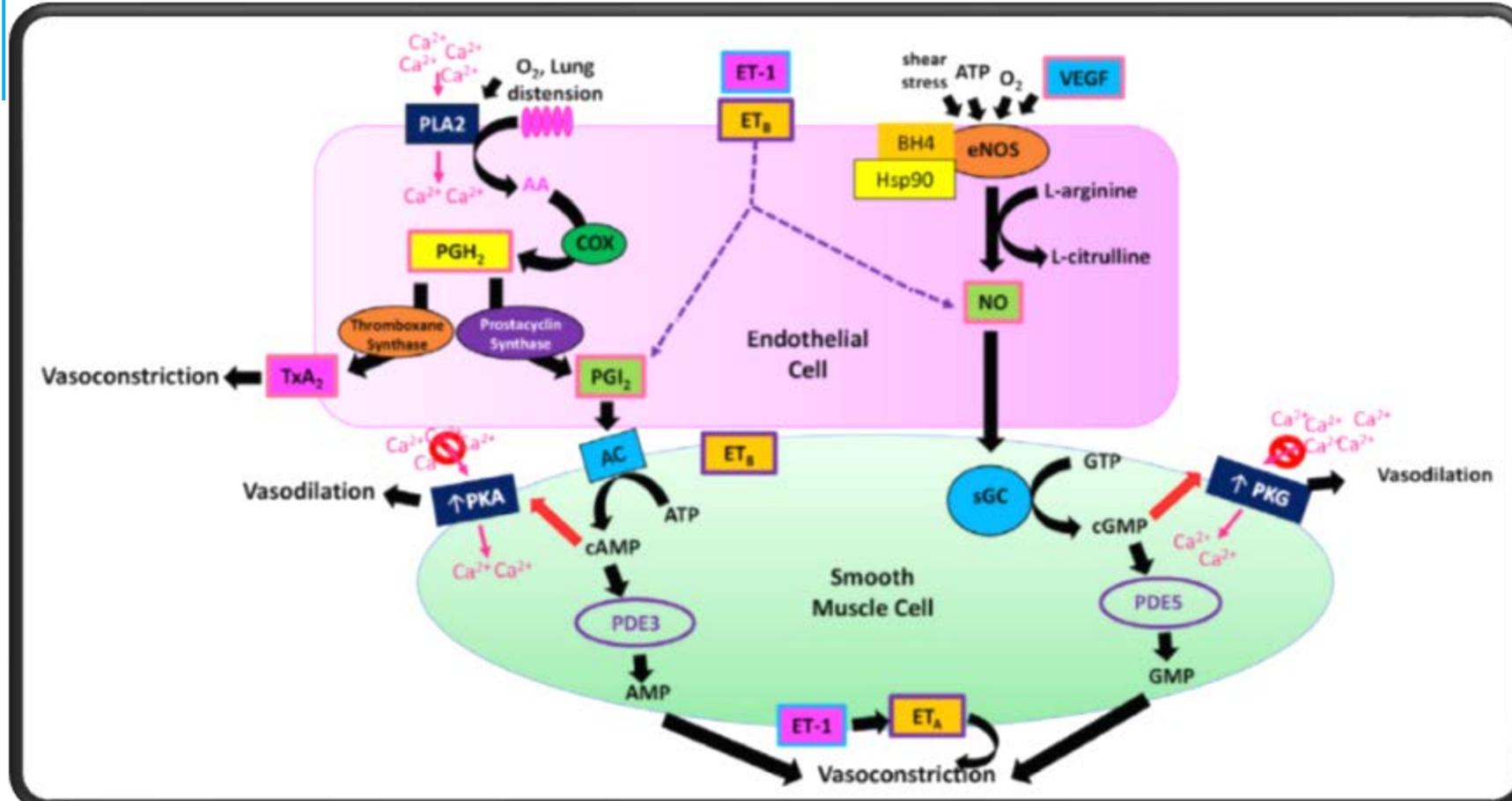
VASODILATADOR DE ARTERIAS PULMONARES

Prostaciclina (PGI₂)

Oxido nítrico

Oxígeno

MECANISMOS DE VASODILATACIÓN Y VASOCONSTRICCIÓN PULMONAR DEPENDIENTES DEL ENDOTELIO



- ON sintetasa endotelial (eNOS) → óxido nítrico(NO)
- Endotelio del músculo liso y estimula la guanilciclasa soluble (sGC)
- Enzima que produce guanosín monofosfato cíclico (GMPc).
 - inactivado por la enzima PDE5
- Ciclooxigenasa (COX) y prostaglandina sintetasa (PGIS) → Prostaciclina PGI2
- Actúa como receptor en la célula del músculo liso
- Estimula la adenilciclasa (AC) → adenosín monofosfato cíclico (AMPc)
 - Inhibido por la enzima PDE3A
- AMPc y GMPc ↓ [Ca⁺ iónico citosólico]

Vasodilatación de la AP

← elajación de las células del músculo liso ←



CUADRO CLÍNICO

DEPENDE DE
LA
PATOLOGIA
ASOCIADA

CIANOSIS
PERSISTENTE

LABILIDAD DE LA
OXIGENACION

DIFICULTAD
RESPIRATORIA

INCAPACIDAD DE
MANTENER UNA
SAT O2 NORMAL
E HIPOXEMIA
CON FiO2 100%

CIANOSIS



EXPLORACIÓN FÍSICA

- Desdoblamiento del componente del 2° ruido cardiaco.
- Soplo sistólico en el borde esternal inferior izquierdo. → Regurgitación tricúspidea (50%).
- Casos graves → mala perfusión e hipotensión.
- Disminución de GC y dificultad para mantener un volumen intravascular adecuado.

DIAGNOSTICO



- Diagnostico prenatal USG: HDC, hipoplasia pulmonar.
- Clínica.
- Radiografía de tórax: hallazgos según patología asociada.
- Gasometría.
- Ecocardiograma

DIAGNOSTICO

PRUEBAS GASOMÉTRICAS

- PaO₂ bajas (30-35 mmHg)



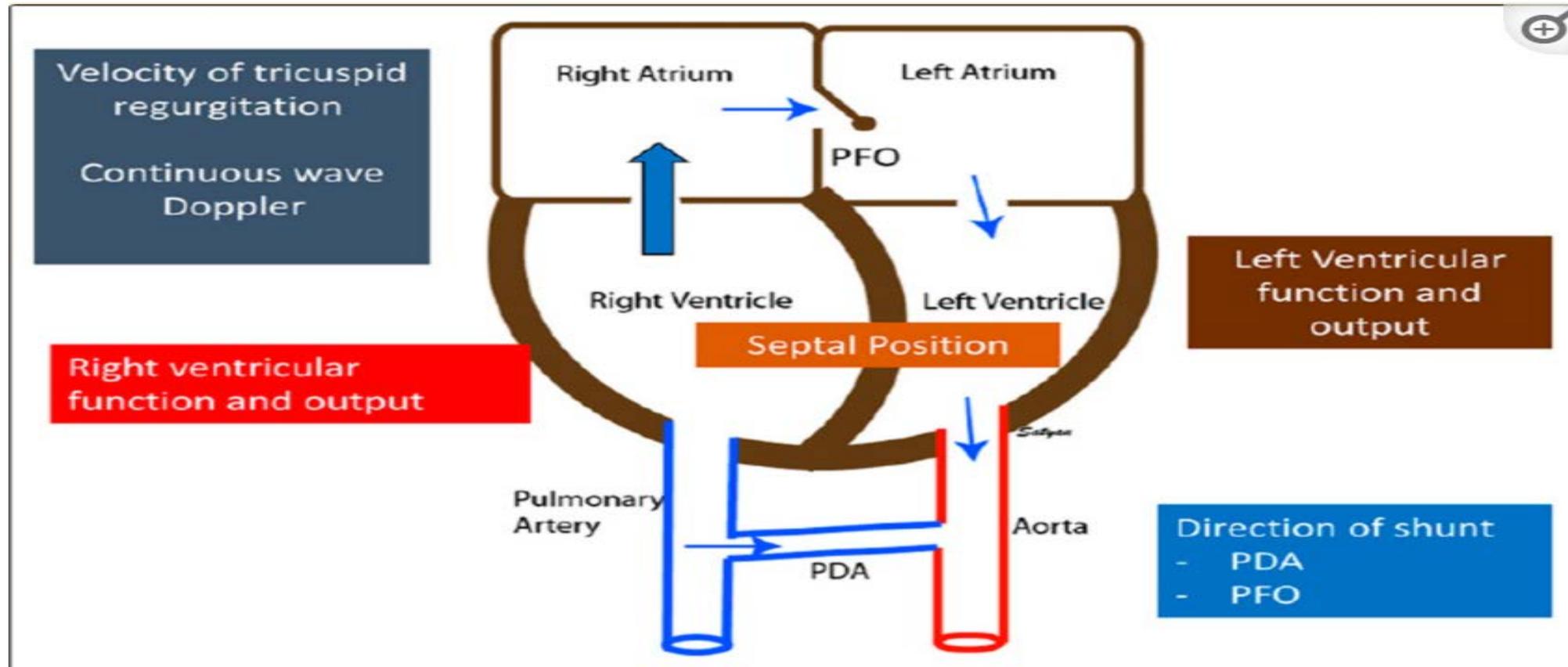
Diferencia pre-postductal de 15 mmHg.

- Para la SatO₂ → diferencia >10%.

ECOCARDIOGRAMA

- Método no invasivo mas útil.
- Ausencia de cardiopatía estructural.
- Doppler → Corto circuito atrial o ductal de derecha > izquierda o bidireccional.
 - Visualizar la insuficiencia tricúspidea.
 - Estimar la presión pulmonar.
- Presión de la AP > 30 mmHg.

SIGNOS DE HPPN EN EL ECOCARDIOGRAMA



USO DEL ÍNDICE DE OXIGENACIÓN (IOX)

Como se calcula:

$$\text{IOX} = \frac{\text{PMVA} \times \text{FiO}_2}{\text{PaO}_2 \text{ posductal}}$$

INTERPRETACIÓN:

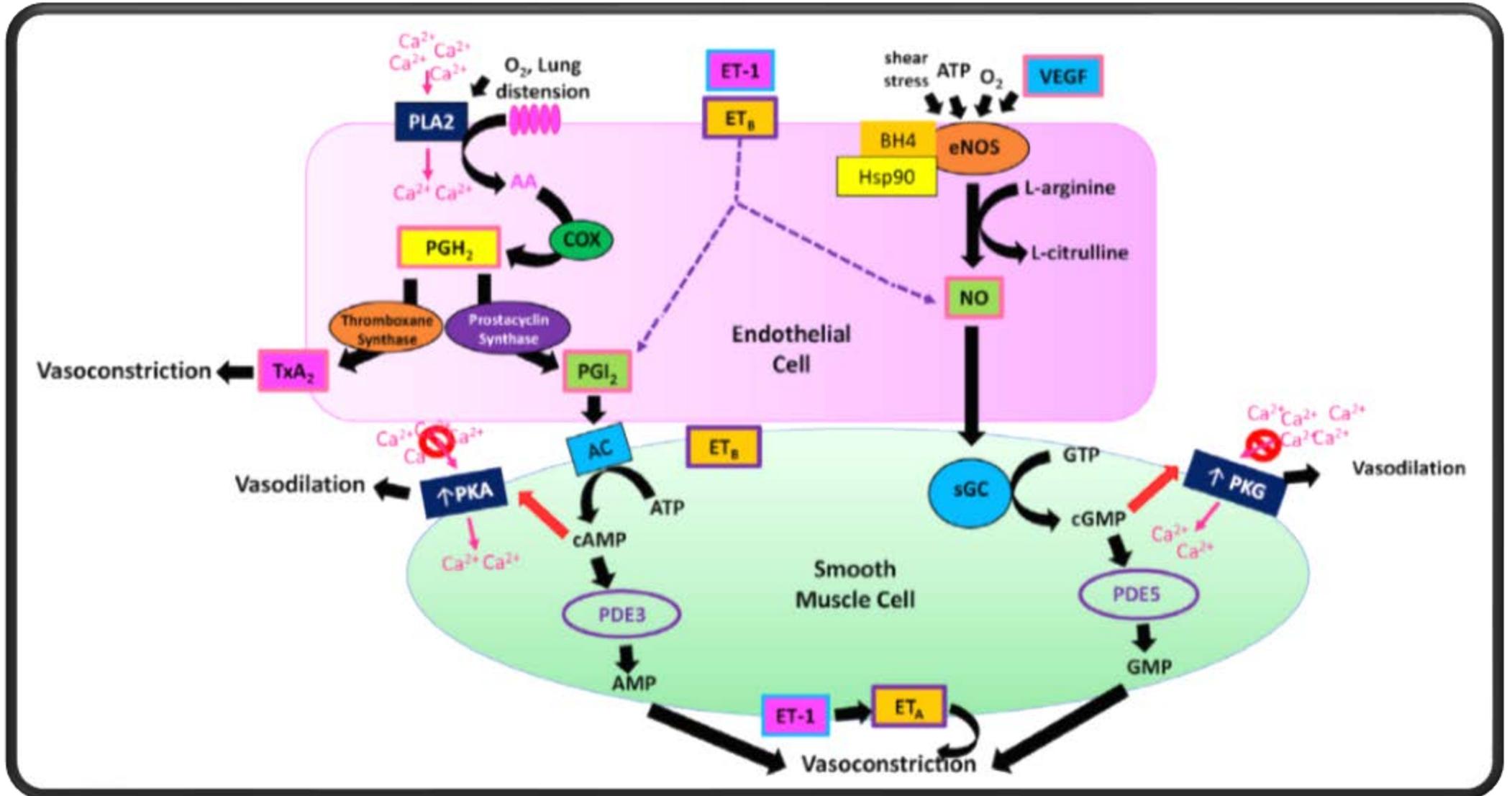
✓ IOX > 10 → Falla respiratoria moderada

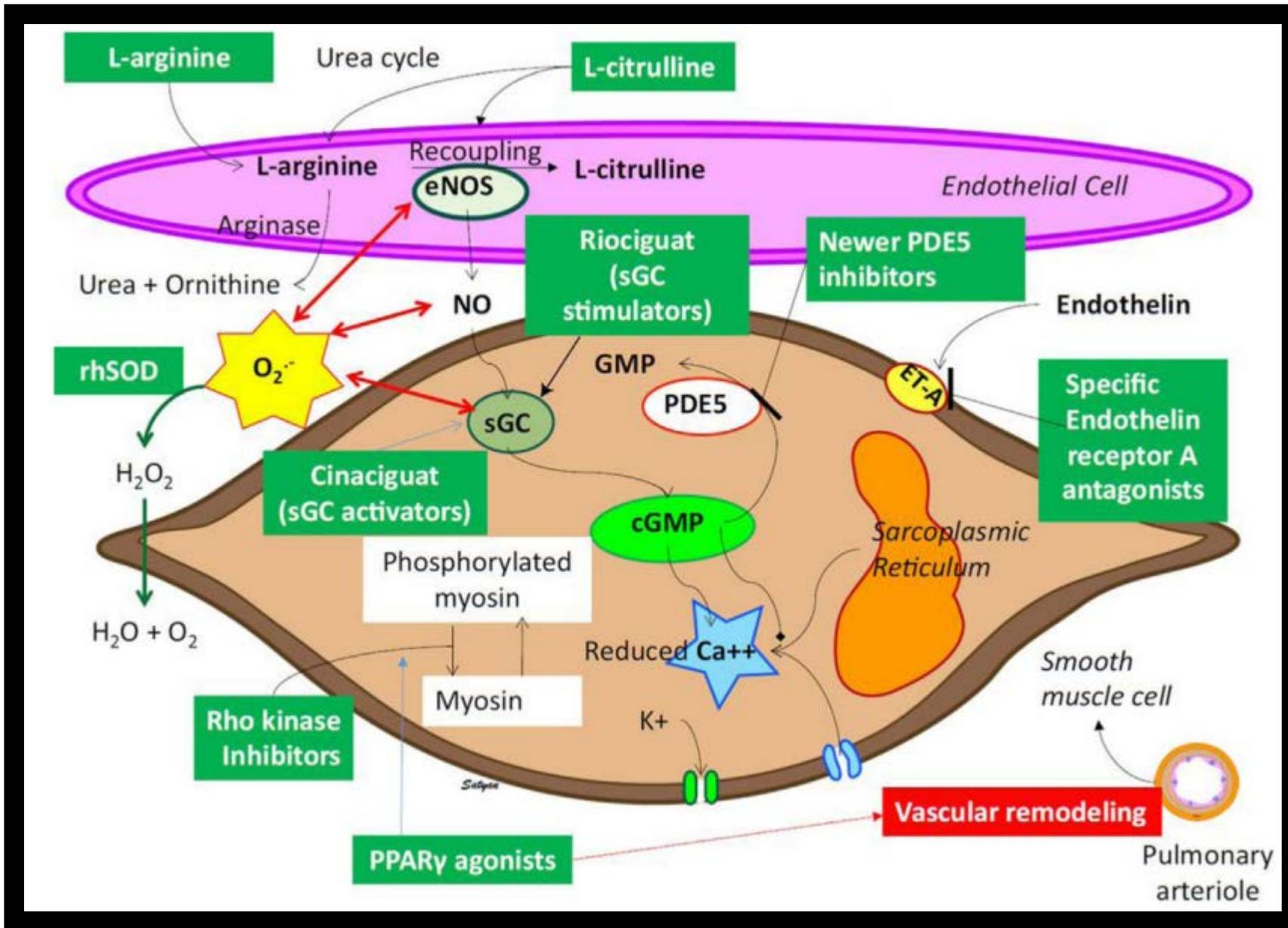
✓ IOX > 40 → Falla respiratoria muy grave

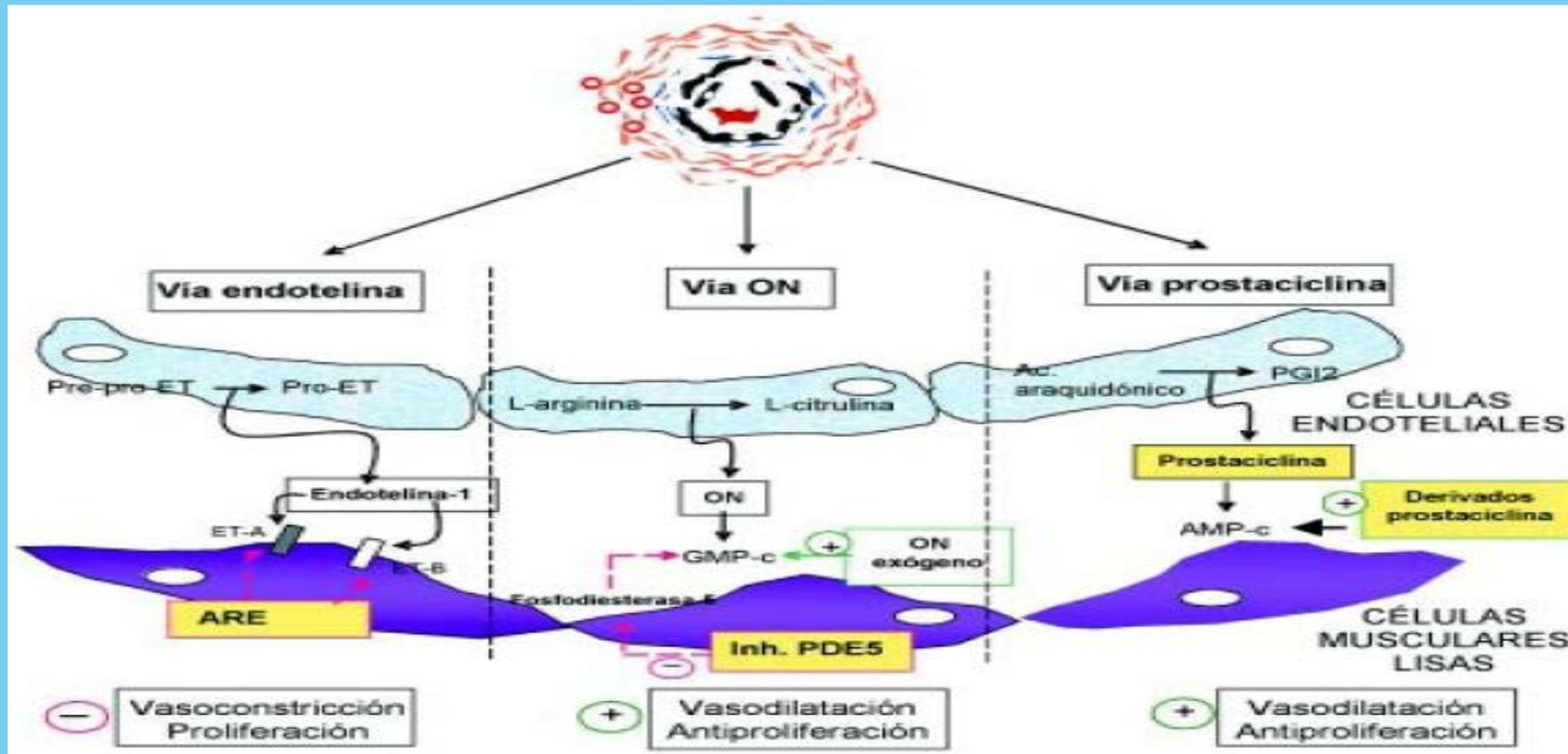
↓
ECMO



**OBJETIVOS TERAPEUTICOS Y TERAPIAS
EMERGENTES.**







VASODILATADORES PULMONARES

VASODILATADORES PULMONARES

Categoría de drogas	Administración (Ruta/dosis)	Mecanismo de acción	Uso en HPPRN
OXIGENO	Objetivo: <ul style="list-style-type: none"> SatO₂ 92-97% PaO₂ 60-90 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> Mejora la liberación de ON del endotelio, activa canales K₁ en musculo liso (ML) 	<ul style="list-style-type: none"> Primera línea de tratamiento. Evitar la hipoxia o hiperoxia.
(ON)			
OXIDO NITRICO INHALADO (NOi)	Inhalación: Empezar en 20 ppm. Destete gradualmente: 20/10/5/4/3/2/1 /0,5/apagado.	<ul style="list-style-type: none"> Generado en las células endoteliales pulmonares, se difunde para dilatar las células musculares lisas. Aumenta la GMPciclasa. <p style="text-align: center;">↓</p> Vasodilatación.	Tratamiento estándar. <ul style="list-style-type: none"> Inicio rápido. Vasodilatador pulmonar selectivo. Mejora la V/Q. Optimiza el reclutamiento pulmonar. Ventilación antes de Noi

VASODILATADORES PULMONARES

Categoría de drogas	Administración (Ruta/dosis)	Mecanismo de acción	Uso en HPPRN
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA			
Sildenafil	<ul style="list-style-type: none"> • IV: Carga 0,14 mg/kg/h Durante 3h seguido de 0,07/mg/kg/h • VO: 0,5-2 mg/kg/dosis cada 6-8 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de enzima fosfodiesterasa – 5 (responsable de la degradación GMPc). <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">VASODILATACIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Puede potenciar el oxido nítrico. • Seguro y fácil de administrar por vía enteral. • Puede empeorar oxigenación debido a la vasodilatación de áreas sin ventilación del pulmón.
Tadalafilo	<ul style="list-style-type: none"> • VO: 1 mg/kg/día. 	<ul style="list-style-type: none"> • Similar a sildenafilo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Similar a sildenafilo.

VASODILATADORES PULMONARES

Categoría de drogas	Administración (Ruta/dosis)	Mecanismo de acción	Uso en HPPRN
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA			
Milrinona	<p>RNT: IV: carga 50 mcg/kg por 60 min Mantenimiento: 0,25 – 0,75 mcg/kg/min.</p> <p>RNPT: IV: carga 50 mcg/kg por 3 h. Mantenimiento: 0,2 mcg/kg/min.</p>	<p>Inhibición de enzima fosfodiesterasa-3 (responsable de degradación de AMPc).</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">VASODILATACIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none">• Puede potenciar la acción de las prostaglandinas.• Se debe considerar seriamente si hay disfunción del ventrículo derecho.

VASODILADORES PULMONARES

Categoría de drogas	Administración (Ruta/dosis)	Mecanismo de acción	Uso en HPPRN
PROSTAGLANDINAS			
PGI 2	<ul style="list-style-type: none"> • Epoprostenol (Flolan) IV: 2-5 ng/kg/min aumento de 2-5 ng/kg/min. Inhalación: 50 ng/kg continuo. • Iloprost (inhalado): 0,5-2 mcg/kg/dosis cada 2-4 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Producido desde ácido araquidónico, aumenta el AMPc en músculo liso vascular <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">VASODILACIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar la acción NO. • Vasodilatador pulmonar inespecífico en uso EV. • Hipotensión sistémica. • Vía venosa exclusiva. • Con el epoprostenol, evitar interrupción brusca en la infusión/inhalación continua.
PGE 1	IV: 0,01 - 1 mcg/kg/min. Inhalación: 100-300 ng/kg/min	Similar a PGI 2.	Similar a PGI 2.

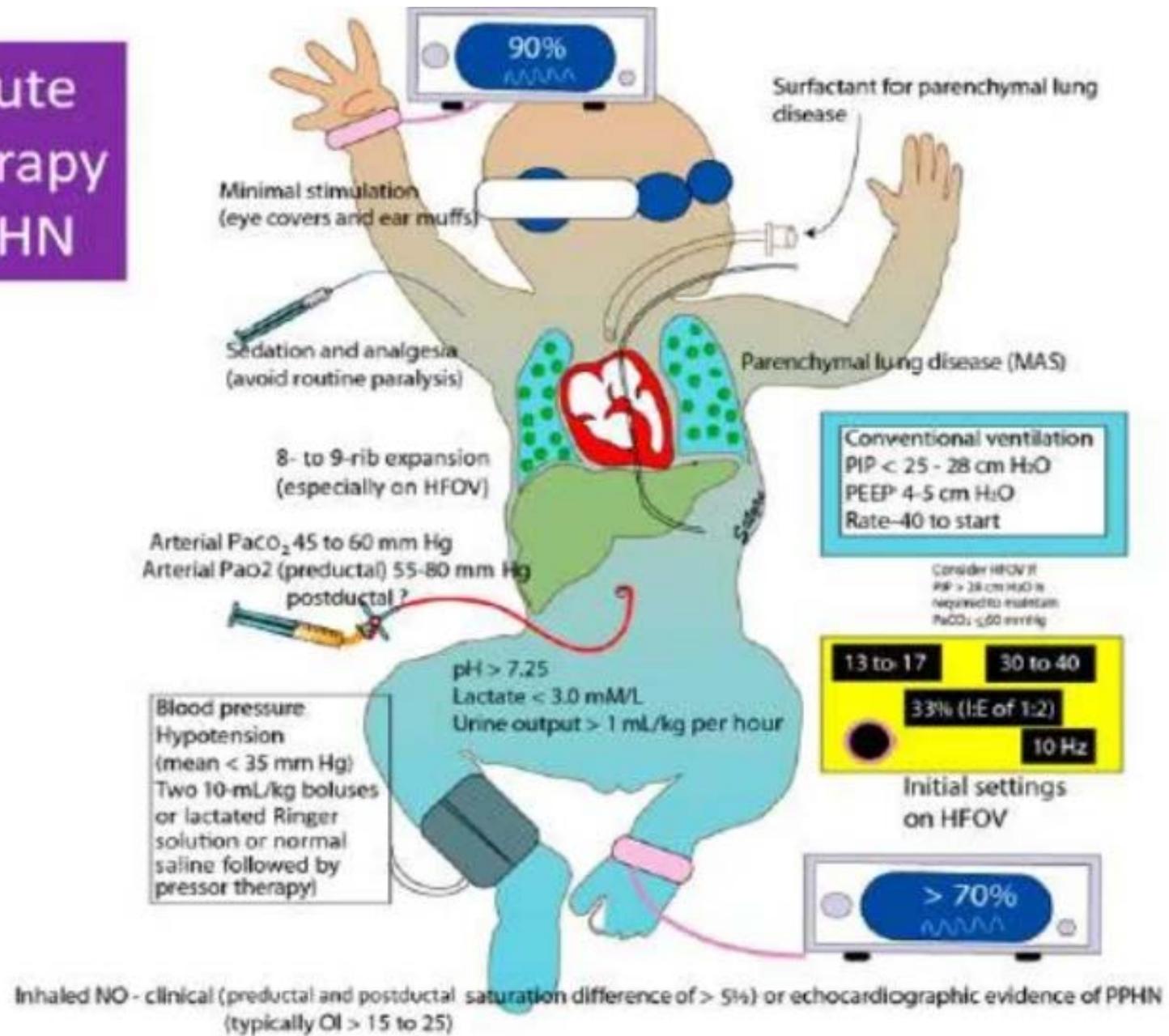
VASODILATADORES PULMONARES

Categoría de drogas	Administración (Ruta/dosis)	Mecanismo de acción	Uso en HPPRN
Inhibidor del receptor de endotelina			
bosetan	<ul style="list-style-type: none">• IV: Carga 0,14 mg/kg/h. Durante 3h seguido de 0,07/mg/kg/h.• VO: 0,5-2 mg/kg/dosis cada 6-8 horas.	<ul style="list-style-type: none">• Antagonista inespecífico de los receptores de endotelina A y B <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">VASODILATACIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none">• Eficacia poco probada.• Monnitorizar función hepática.

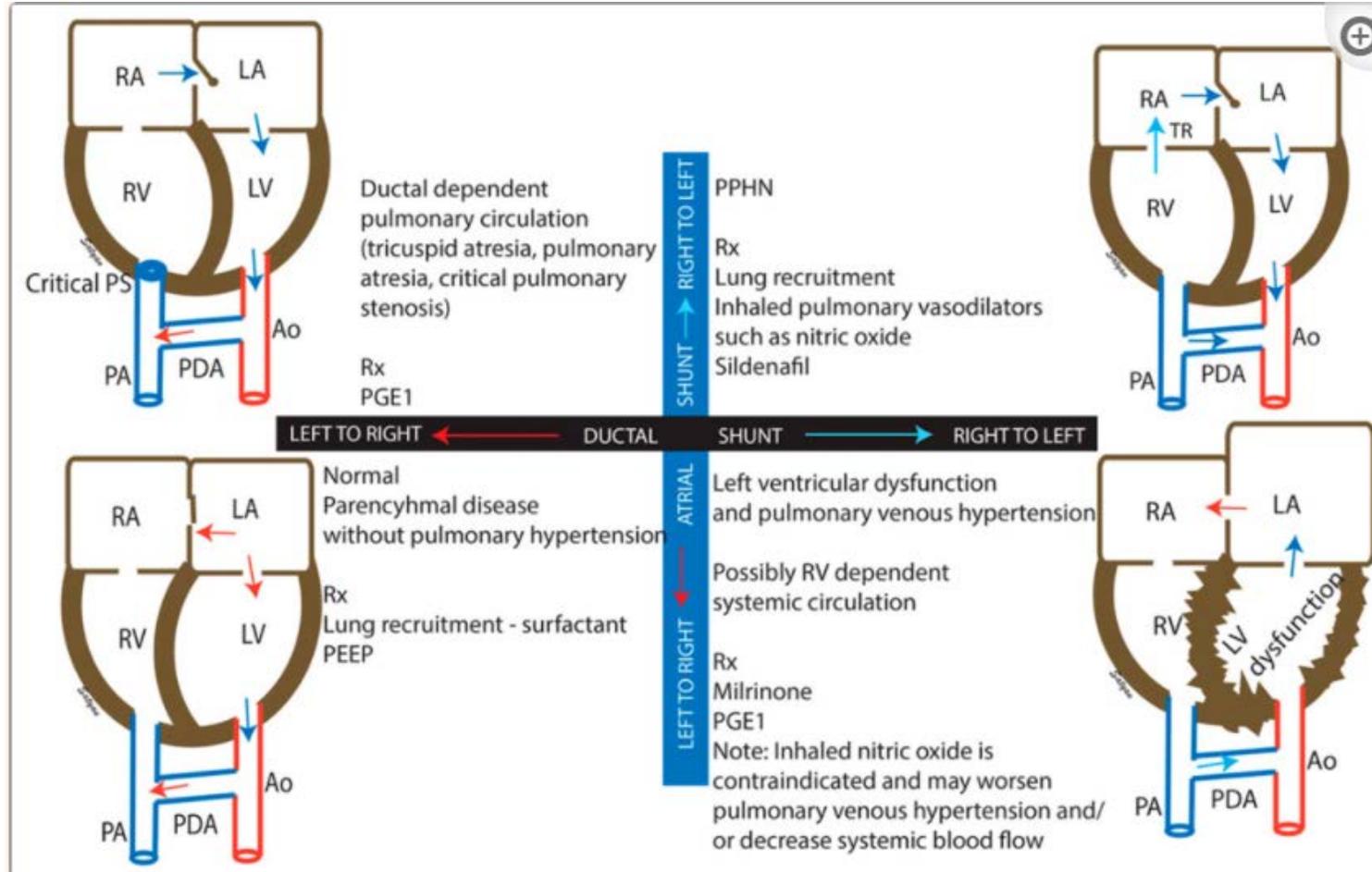


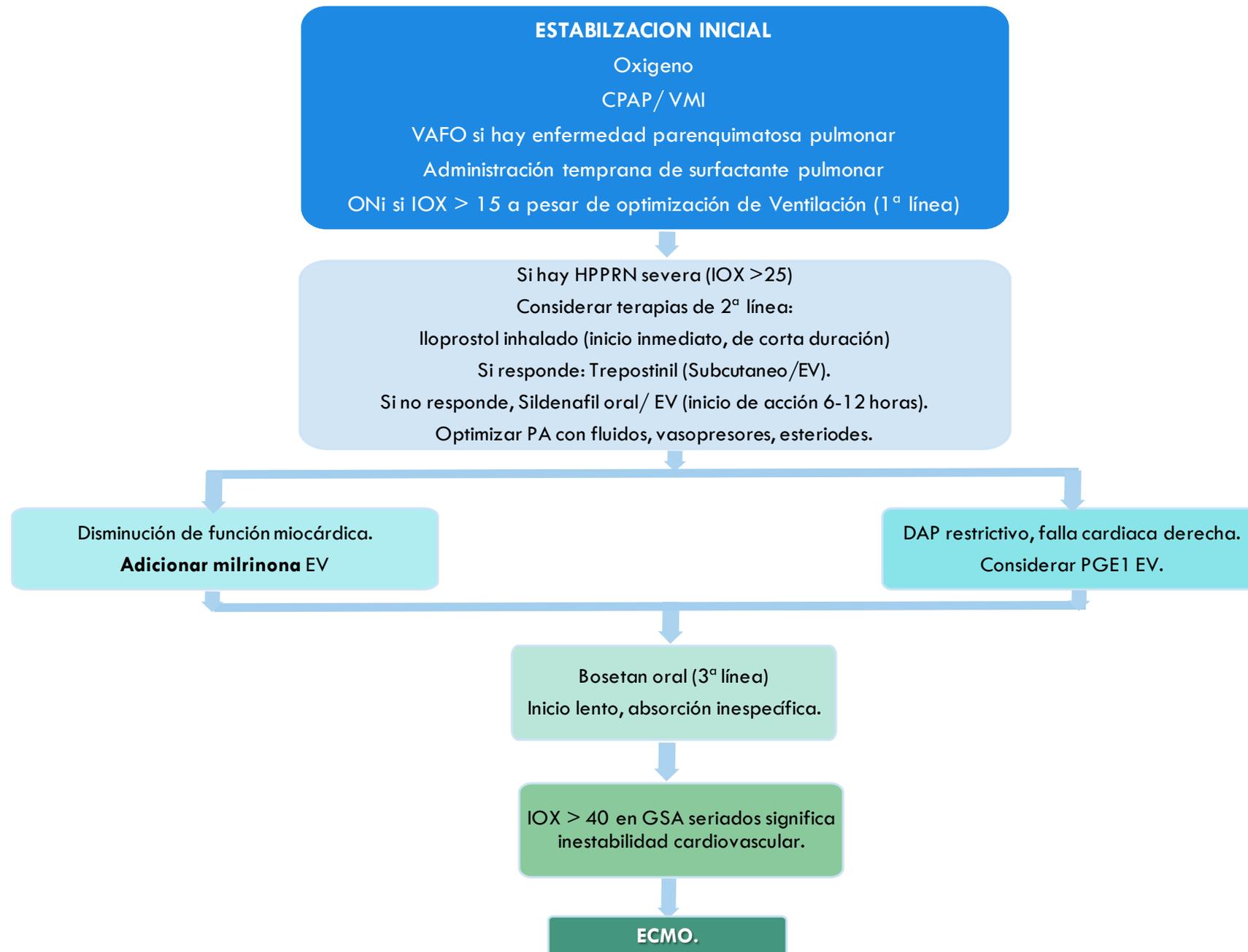
ENFOQUE TERAPEUTICO DE HPPN

Acute Therapy PPHN



SELECCIÓN DE TERAPIA INICIAL SEGÚN HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS





FARMACOTERAPIA DE LA HPPN EN LA DBP

Nombre	Dosis/titulación	Efectos secundarios	Comentarios
sildenafil Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa	VO: 1 mg/kg cada 6–8 h. comenzar con una dosis baja (0,3-0,5 mg/kg/d) y aumentar gradualmente a 1 mg/kg/dosis. Dosis máxima de 10 mg cada 8 h. Intravenoso:0.25– 0,5 mg/kg/dosis cada 6– 8 h (titular lentamente y Administrar más de 60 min.	Hipotensión, RGE, irritabilidad (dolor de cabeza), broncoespasmo, congestión nasal, fiebre, raramente Priapismo.	Monitorear efectos adversos, disminuir la dosis o cambiar a una terapia alternativa.

FARMACOTERAPIA DE LA HPPRN EN LA DBP

Nombre	Dosis/titulación	Efectos secundarios	Comentarios
Bosentán (antagonista receptor endotelina)	1 mg/kg VO cada 12 h como dosis inicial; aumentar a 2 mg/kg dos veces al día en 2 a 4 semanas, si se tolera y función hepática normal	Disfunción hepática especialmente durante infecciones virales, alteración de V/Q, hipotensión, anemia (edema y broncoespasmo)	Control de perfil hepático mensualmente, monitorizar hemograma trimestral.
Iloprost inhalado	2,5–5 mcg cada 2–4 h. Se puede administrar en nebulización continua durante VM, titular dosis de 1 a 5 mcg y frecuencia de cada 4h a continuo.	Broncoespasmo, hipotensión, cristalización de TET, hemorragia pulmonar, puede ser teratogénico para cuidadores	Necesita limpieza de tubería, puede necesitar más dilución. Podría necesitar B2 o corticoide inhalado como premedicación

FARMACOTERAPIA DE LA HPPRN EN LA DBP

Nombre	Dosis/titulación	Efectos secundarios	Comentarios
Intravenoso Epoprostenol (Flolán)	Iniciar 1–2 ng/kg/min, aumentar lentamente cada 4–6 h hasta máximo 20 ng/ kg/min; presenta taquifilaxia. Aumentos adicionales guiados por objetivos y evitando efectos adverso.	Hipotensión, alteración V/Q , alteraciones gastro intestinales. Necesidad de línea exclusiva, vida media muy corta con alto riesgo de HTP de rebote. EV: complicaciones incluyen infección, trombosis, arritmia.	Cardiomonitoreo si se administra con otros vasodilatadores pulmonares, como milrinona.

FARMACOTERAPIA DE LA HPPRN EN LA DBP

Nombre	Dosis/titulación	Efectos secundarios	Comentarios
Treprostnil (Remodulina) IV o Subcutáneo	Empezar a 2 ng/kg/min y titule cada 4–6 h hasta 20 ng/kg/min. Titular aumentos de dosis según tolerancia.	SC: dolor en sitio local. EV: riesgos similares a los del epoprostenol. Treprostnil con VM más larga, menor HP severa con la interrupción de infusión	Manejo del dolor en el sitio con locales y medidas sistémicas
Milrinona (IV) (fosfodiesteras α-3 inhibidor)	0,15–0,5 mcg/kg/min – usar las dosis mas bajas cuando se adiciona otro vasodilatadores	Arritmogénico, hipotensión y alto riesgo de hipoperfusión miocárdica, riesgo de disfunción renal. Trombocitopena.	Puede ser necesario agregar un vasoactivo, como vasopresina, para tratar la hipotensión.

MEJORES PRÁCTICAS CLÍNICAS

¿Cuál es la práctica actual?

- El ONi es el único vasodilatador pulmonar aprobado por la FDA.
- El 30% al 40% de los pacientes no responden al ONi.
- Los otros vasodilatadores pulmonares se usan de rescate, sin evidencia de calidad que respalden su eficacia y seguridad.
- Las terapias alternativas (sildenafil, prostaciclina) pueden ser efectivas y seguras en entornos sin acceso a ONi.

MEJORES PRÁCTICAS CLÍNICAS

¿Qué cambios pueden mejorar el resultado?

- La administración temprana de surfactante, el VAFO junto con NOi son beneficiosas para el reclutamiento pulmonar y mejorar la V/Q.
- Evitar la hiperoxia y mantener una ventilación gentil.
- El ecocardiograma temprano descarta cardiopatías congénitas cianóticas en bebés con sospecha de HPPN.
- Realizar ecocardiograma funcional para el monitoreo hemodinámico, respuesta a tratamiento y toma de decisiones clínicas individualizadas.
- El conocimiento médico del mecanismo de acción, la farmacocinética y el perfil de efectos secundarios de las terapias vasodilatadoras.

CONCLUSIONES

La HPPRN es un síndrome clínico de etiologías múltiples.

La sospecha e inicio de tratamiento temprano aumenta la sobrevida de los pacientes.

El ONi es un potente vasodilatador pulmonar selectivo.

Hasta un 30% de los pacientes no responden al ONi, por lo que se requieren otros vasodilatadores como tratamiento de 2 y 3 línea.

La Milrinona potencia a los vasodilatadores y mejora la función del Ventrículo Derecho.

El sildenafil y milrinona es efectiva y segura en entornos sin ONi ni ECMO.

BIBLIOGRAFÍA

Pulmonary Vasodilator Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. (2022, March 1). ScienceDirect.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510821001147>

Tapia, J. L., & Gonzalez, A. (2019). neonatologia (4 edicion ed., Vol. 1). mediterraneo.

Lakshminrusimha S, Keszler, Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Neorevisiones. 2015 diciembre; 16(12): e680–e692. doi: 10.1542 / neo.16-12-e680