

# HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE (HTPP)

*Alexandra Uherek - Residente Pediatría 2°*

JUNIO 2023

---

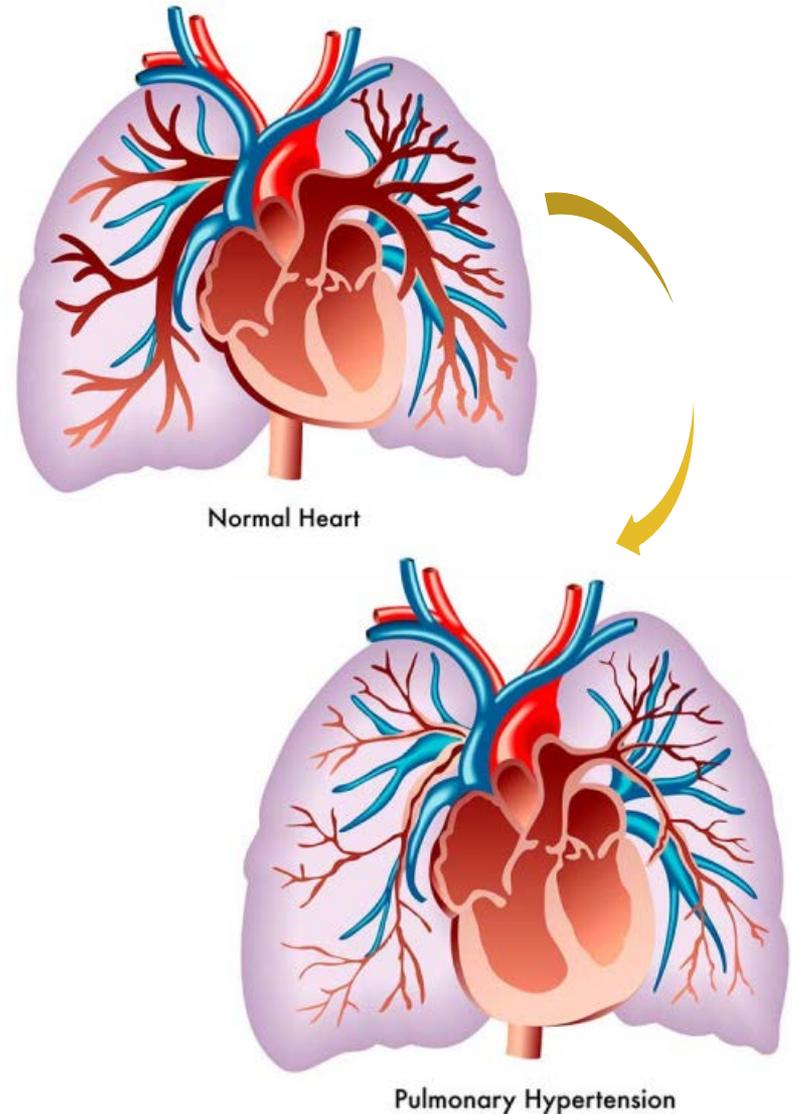
# HOJA DE RUTA

- Introducción
- Factores riesgo
- Etiología
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Conclusiones
- Bibliografía



# INTRODUCCIÓN

- La HTPP es un *síndrome clínico* caracterizado por *insuficiencia respiratoria hipoxémica* 2° a una interrupción de la transición cardiopulmonar normal al nacer.
- La elevación y sostenida de la resistencia vascular pulmonar (*RVP*) es el sello distintivo.
- Es una de las principales causas de *morbimortalidad neonatal*.
- Incidencia del *0,2% de los RNT* y el *2% de los RNPT*.
- Tasa de *mortalidad del 4-33%*
- Existen *diferentes causas de HTPP*, las que determinan su pronóstico.



# FACTORES DE RIESGO

**TABLE 2** | Perinatal risk factors that predict higher risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) (4, 21–23).

---

## Risk factors for PPHN

---

- **Perinatal exposures**

- Maternal SSRIs intake
- Maternal NSAIDs intake
- Mode of delivery: highest in cesarean section
- Maternal diabetes and overweight
- Maternal smoking
- Maternal asthma (inconsistent evidence)

- **Intrinsic characteristics of the newborn**

- Maternal ethnicity: highest in black race, lowest in Hispanic ethnicity
  - Gestational age: highest in late preterm (and early term) newborns
  - Birth weight: highest in small and large for gestational age
  - Gender: highest in male sex
-

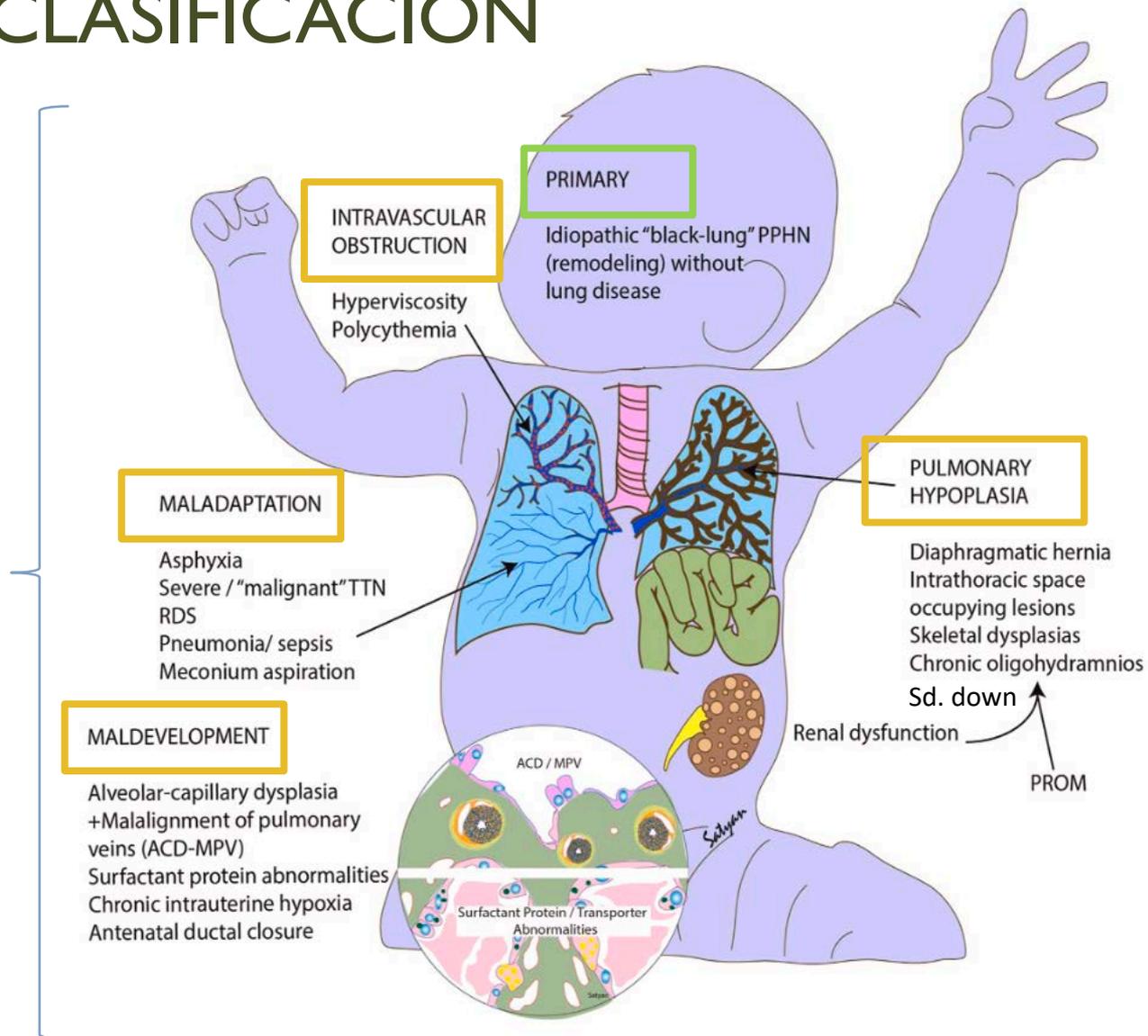
# ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

## Factores que mantienen alta PVR:

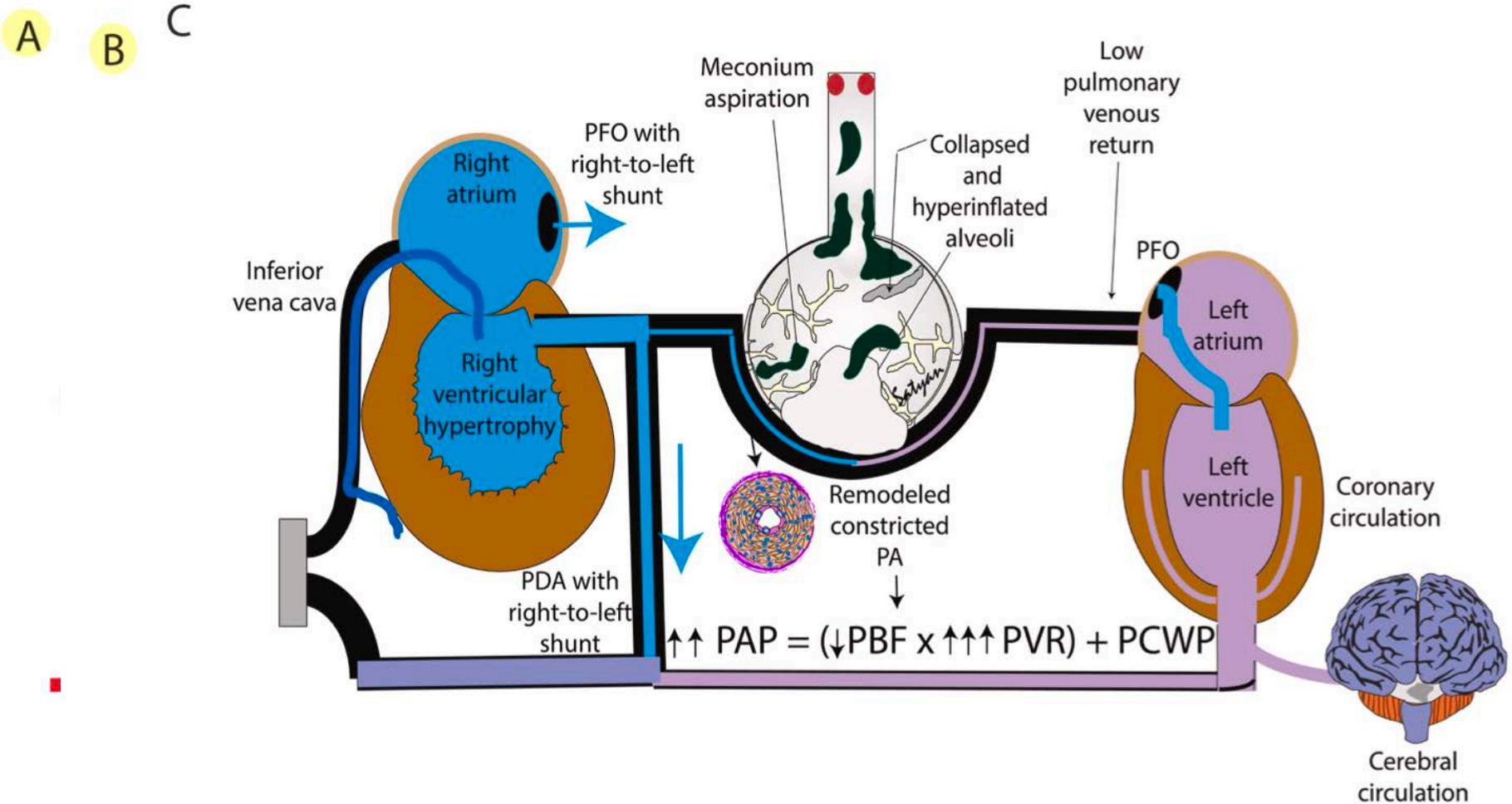
- Pulmones llenos de líquido (causa mecánica).
- Vasoconstricción pulmonar 2° hipoxia fetal.
- Mediadores vasoactivos (tromboxano A<sub>2</sub>).

## Clasificación fisiopatológica:

- **Primaria** →
- **Secundaria:** →

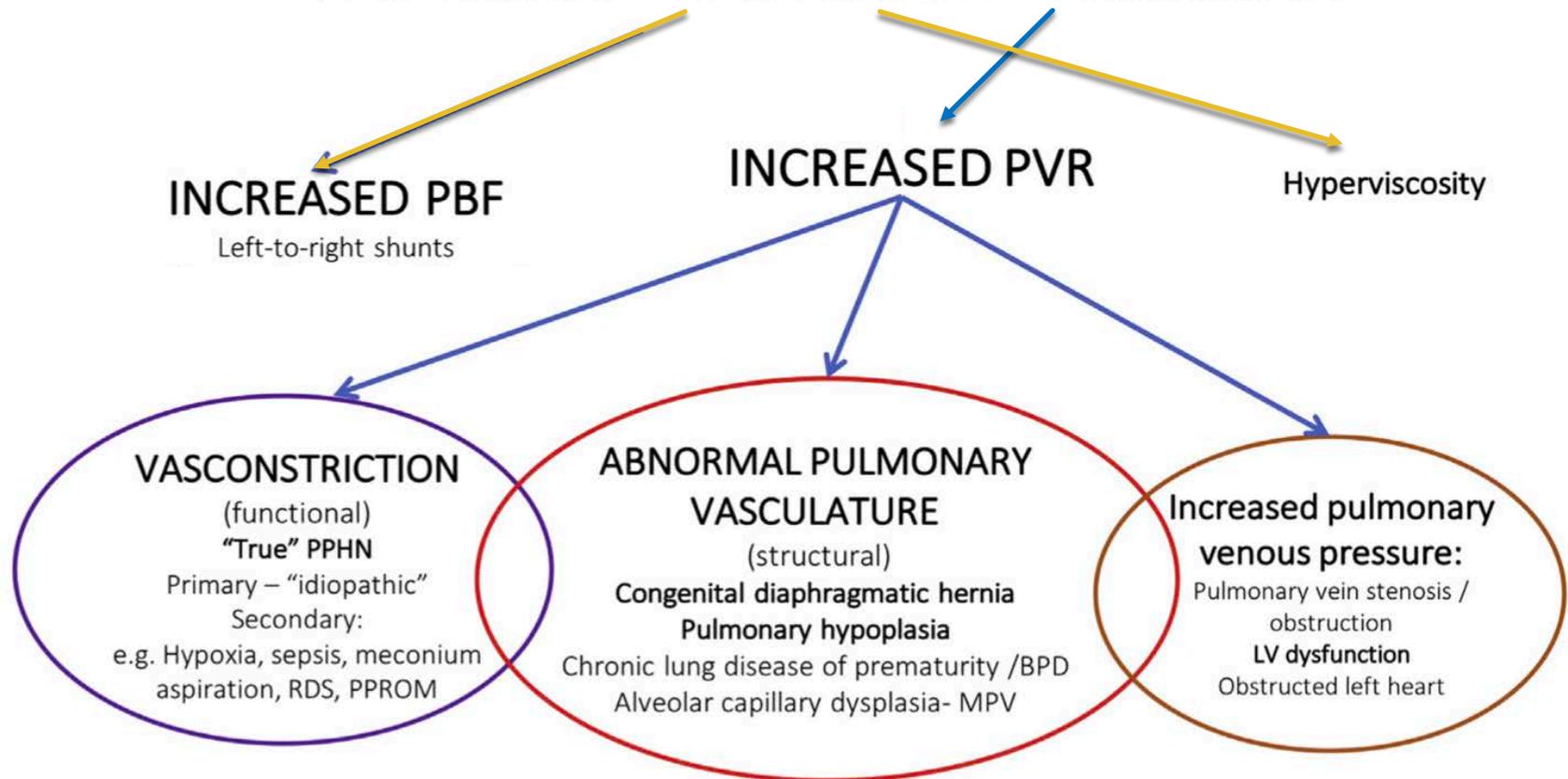


# FISIOLOGÍA RESPIRATORIA: FETAL/NEONATAL



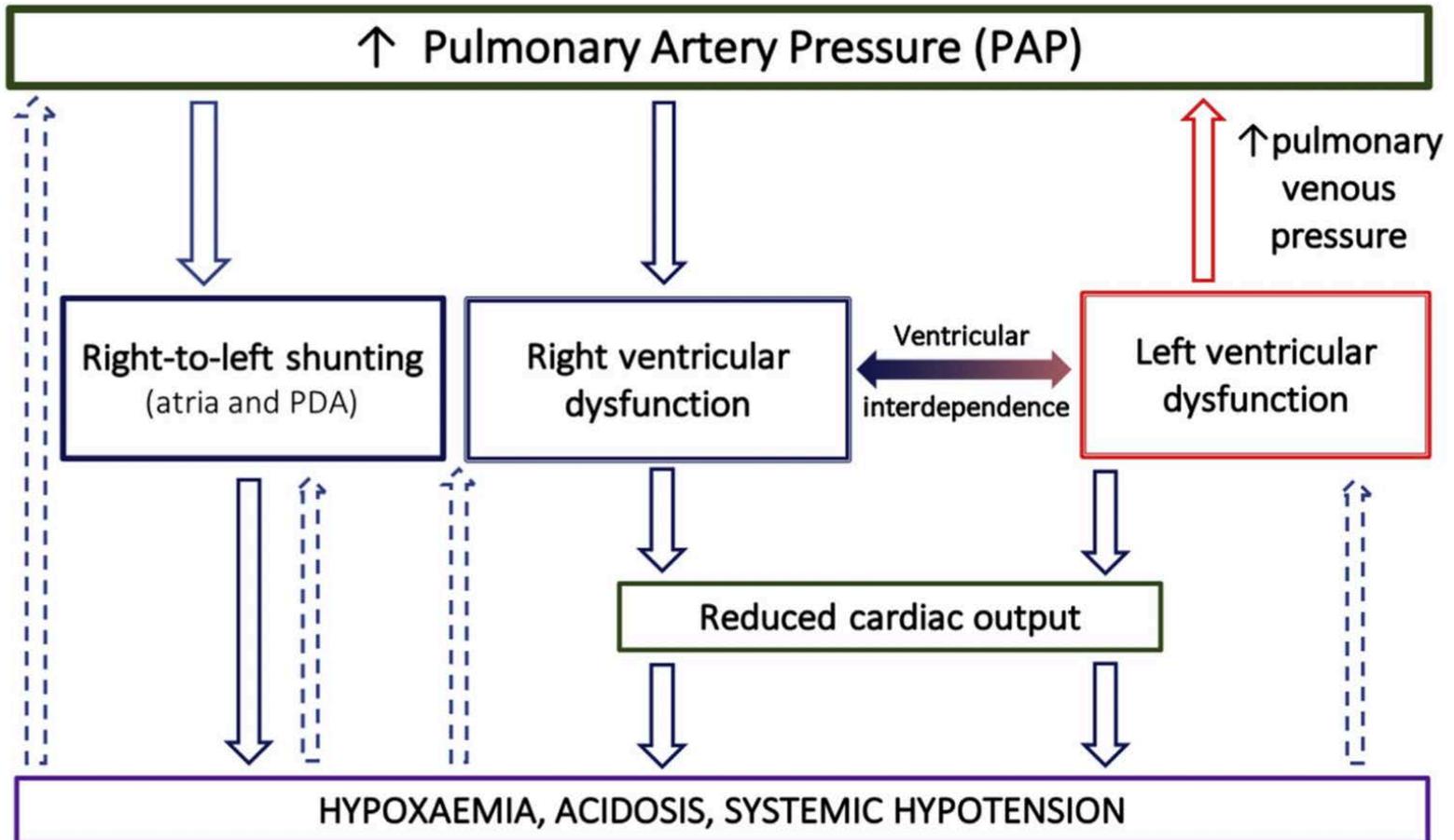
# FISIOPATOLOGÍA

$$PAP_{\text{ressure}} = PBF_{\text{low}} \times PVR_{\text{Resistance}}$$



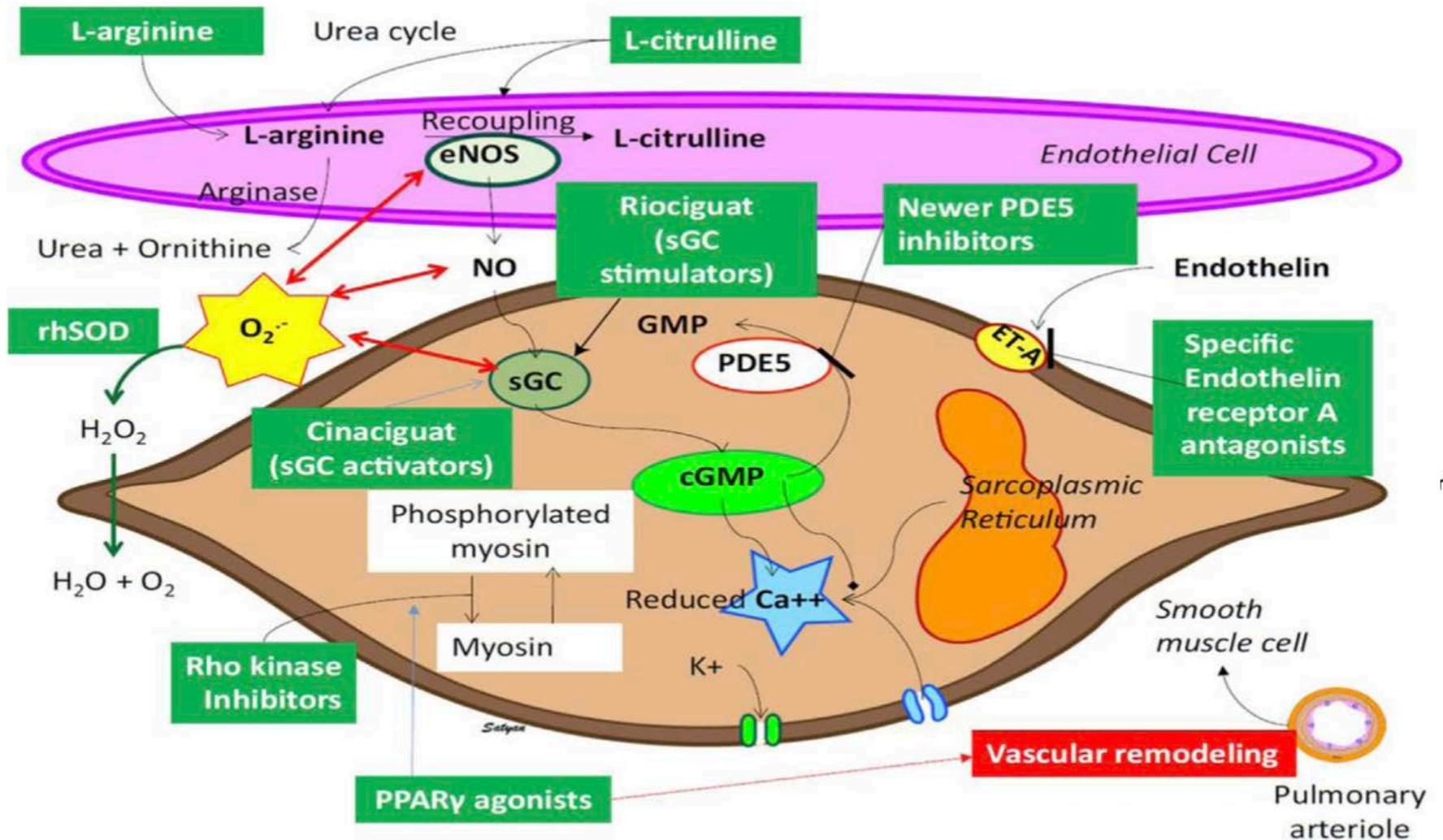
**Figure 1** Mechanism of pulmonary hypertension in the newborn infant.

# FISIOPATOLOGÍA



**Figure 2** Pathophysiological effects of elevated PAP leading to clinical compromise in PH.

# FISIOPATOLOGÍA HPPT





# CLÍNICA Y GASES

*La sintomatología es poco específica y debe sospechar cuando el grado de hipoxemia es desproporcionado en relación a la lesión pulmonar...*

Manifestaciones pulmonares

# DIAGNÓSTICO

## Clinical assessment of PH in the newborn infant

### Oxygenation

Arterial oxygen saturations, SaO<sub>2</sub>

Arterial PaO<sub>2</sub>

Plasma lactate

Venous oxygen saturation (SVO<sub>2</sub>)

### Pulmonary artery pressure

Pre-post ductal oxygen saturation differences

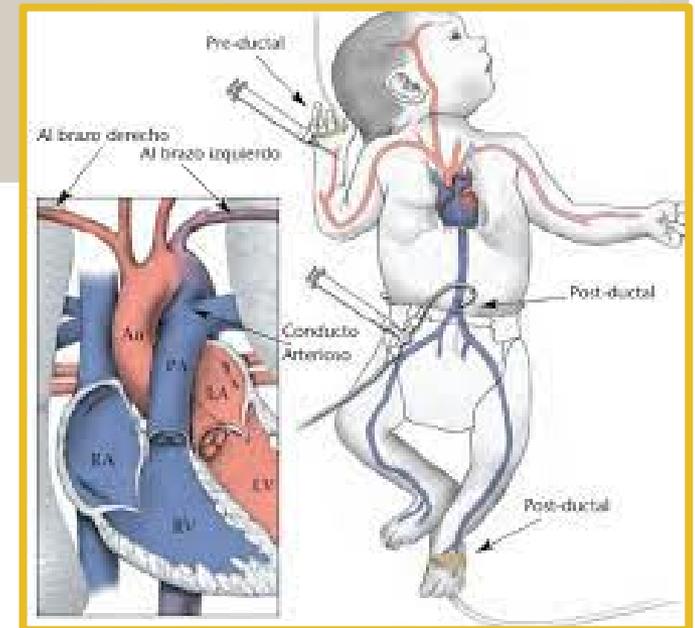
### Echocardiographic assessment:

- Tricuspid regurgitation velocity
- PDA shunting pattern
- Shunting pattern through PFO
- Time to peak velocity in pulmonary artery
- Septal shape

### Cardiac function

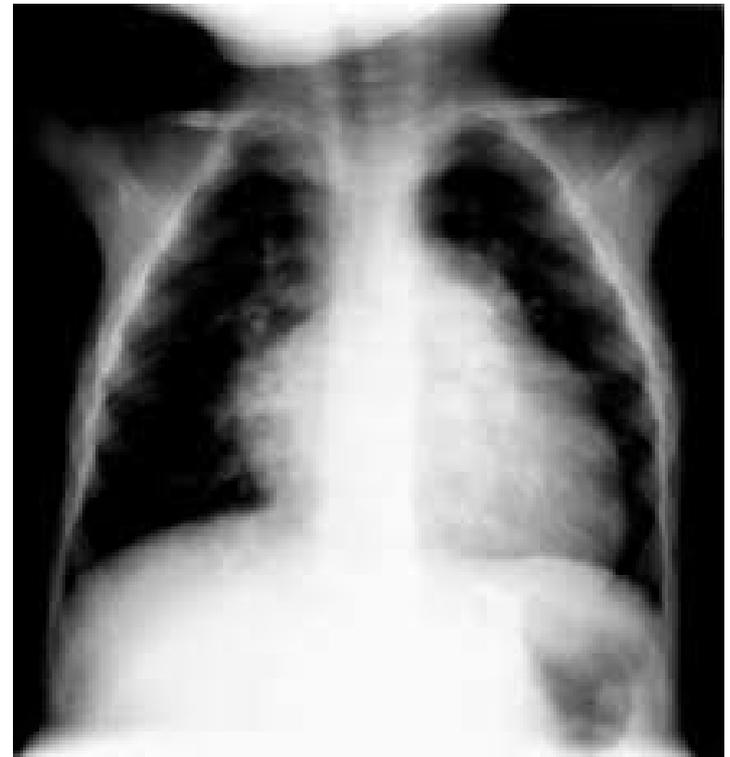
Invasive systemic blood pressure (including pulse pressure)

- **Diferencia pre y post ductal:** diferencial SatO<sub>2</sub> EII- ESD > 10% → más baja que la extremidad superior.



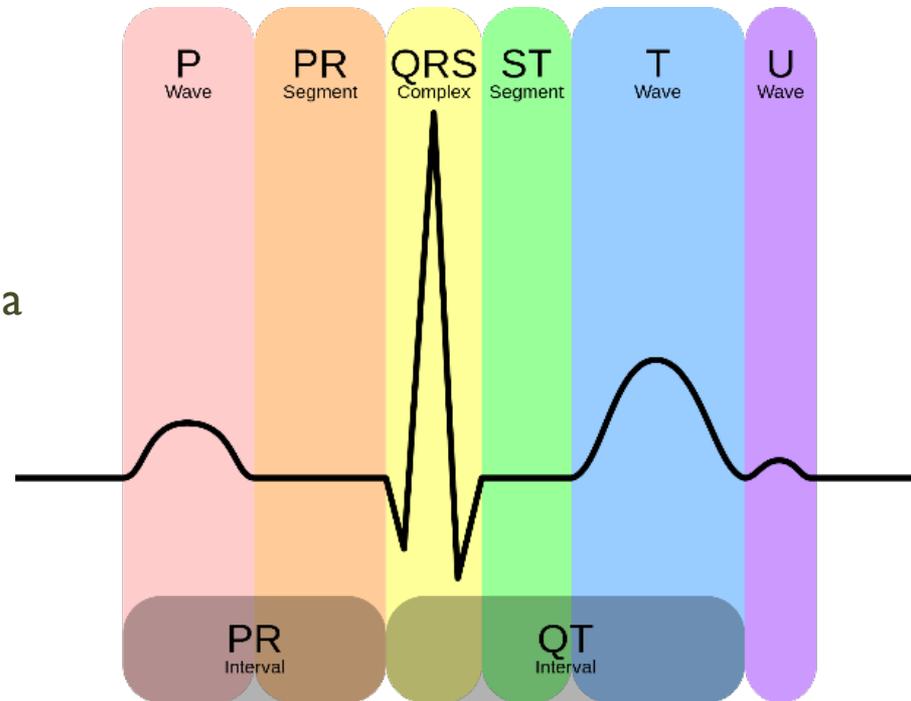
# DIAGNÓSTICO: RADIOGRAFÍA TÓRAX

- Evaluación del parénquima pulmonar puede proporcionar información sobre la *etiología subyacente de la HPPRN*.
- HPPRN idiopática se asocia con imágenes que demuestran “*pulmones negros*” que sugieren una disminución del flujo sanguíneo pulmonar con ausencia de enfermedad parenquimatosa.



# DIAGNÓSTICO: ECG

- ECG después de que se ha logrado la estabilidad cardiopulmonar, generalmente *dentro de las primeras 48 hrs.*
- *No hay características en el ECG de un RN que diagnostiquen definitivamente HTPP*, ya que la dominancia del VD es normal para la edad y los segmentos ST son difíciles de interpretar en la primera semana de vida.
- Sin embargo, los RN con HPPRN grave tienen riesgo de *disfunción miocárdica e isquemia.*



# DIAGNÓSTICO: ECOCARDIO

**Table 2** Key aspects of echocardiographic evaluation in PPHN<sup>7,9,13,18</sup>

## Echocardiographic features suggestive of PPHN

- 1 PFO: bidirectional or Right→Left shunting
- 2 PDA: bidirectional or Right→Left shunting
- 3 Ventricular septal position (“flattening” or “leftward bowing” = PPHN)
- 4 Pulmonary arterial or right ventricular systolic pressure estimate (estimated by tricuspid regurgitation jet velocity), typically reported as a fraction of the systemic blood pressure:  
<1/2 systemic→systemic→supersystemic
- 5 Ventricular dysfunction: right heart, left heart, biventricular

## Anatomical evaluation

- 1 Confirm normal cardiac anatomy to rule out CCHD, identify all pulmonary veins
- 2
  - Assess sidedness of aortic arch and SVC/IVC (for ECMO preparation)

*Left→Right shunting at PFO/PDA (rather than Right→Left consistent with PPHN) suggests intrapulmonary shunting (pulmonary cause for hypoxemia): focus efforts on optimizing lung recruitment (PEEP/MAP) and pulmonary mechanics (surfactant)*

# MONITOREO

- 
- **Acceso central:** catéter venoso umbilical o central de inserción periférica.
  - **Acceso arterial:** catéter arterial umbilical o A. Radial → control gases y PAI.
  - **Monitorización continua saturaciones pre y postductales:** evaluación en tiempo real de RVP → *diferencial saturaciones es un marcador útil de LA gravedad de HTP.*
  - **Catéter urinario:** diuresis como marcador de la perfusión de órganos diana.
  - **Cálculo índice de oxigenación (IOX):** determinación necesidad ECMO.

$$\frac{\text{IOx} = \text{Pmva (cmH}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 (\%)}{\text{PaO}_2 (\text{mmHg})}$$

$$\frac{\text{IOx} = \text{Pmva (cmH}_2\text{O)} \times 100}{\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2}$$

# EVALUACIÓN LABORATORIO:

- GSA cada hora hasta pH >7,2, luego GSA cada 2 a 4 hrs en pacientes ventilados durante las primeras 24 horas de vida, según el estado clínico.
- Niveles de lactato cada 1 a 4 hrs durante las primeras 24 horas, luego ajustando según evolución clínica y laboratorio.

Hemograma

Grupo/Rh/pruebas  
compatibilidad

Cultivos

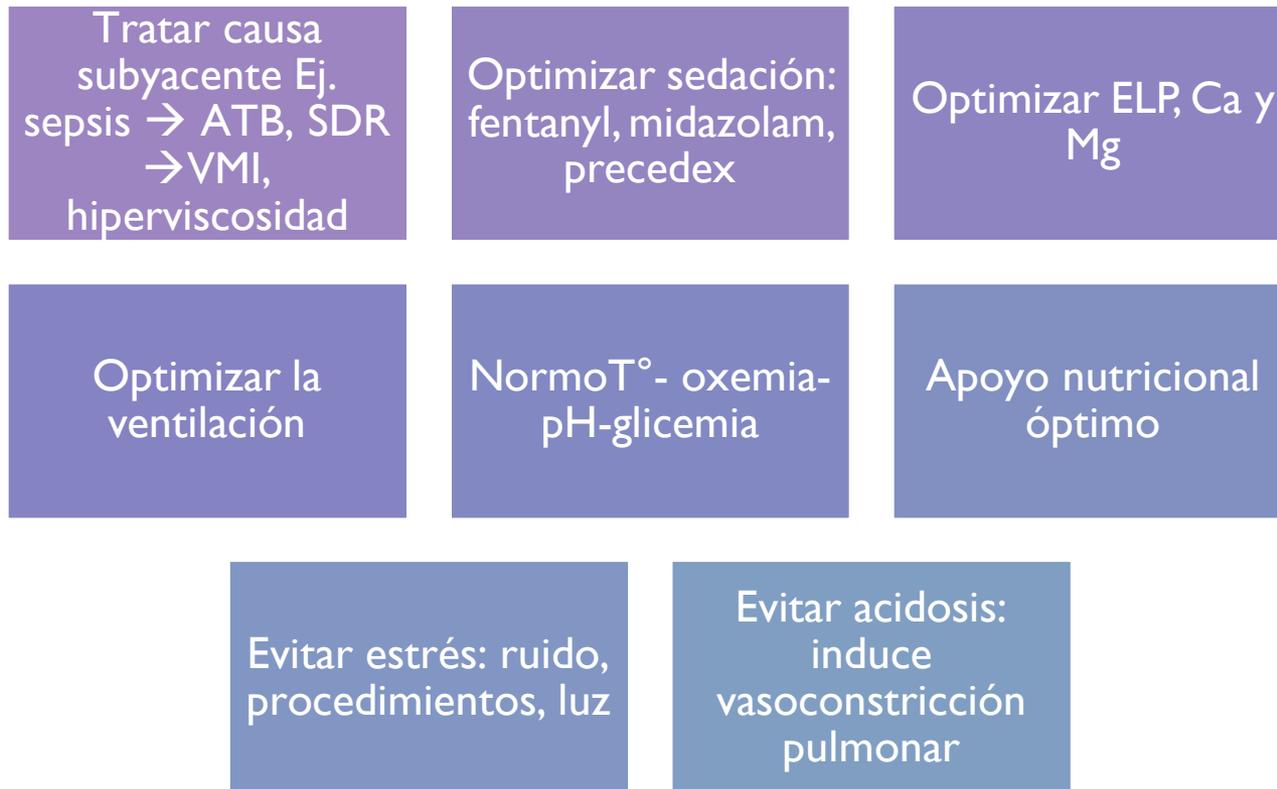
GSA

Niveles de lactato

ELP, Ca, Mg y  
función renal

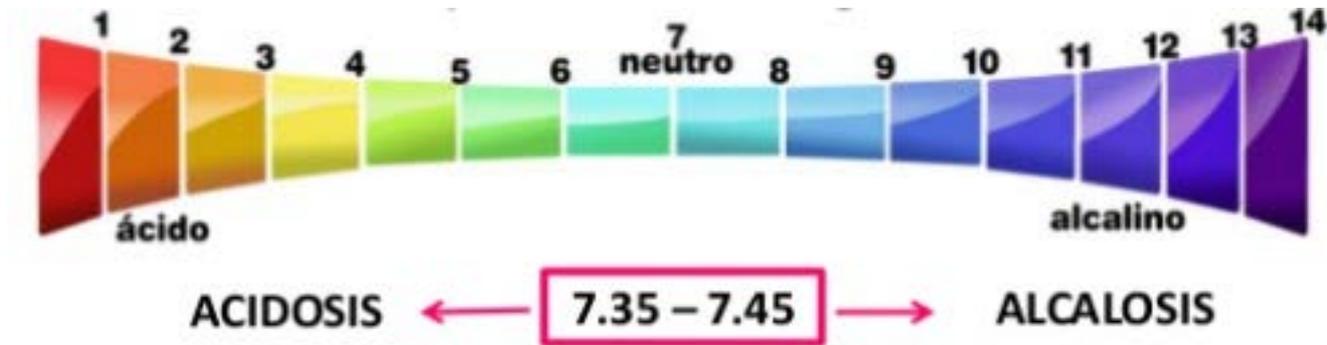
# TRATAMIENTO: I. SOPORTE GENERAL

*Objetivo: tratamiento de RVP elevada...*



# TRATAMIENTO: 2. ÁCIDO BASE

“Normalizar el pH para optimizar la vasodilatación pulmonar y la función cardíaca”...



- Pautas de expertos en HTPP recomiendan un pH 7.25 a 7.3.
- Considerar bicarbonato de sodio para mejorar agresivamente el pH <7.2 (particularmente con disfunción cardíaca) → 1 a 2 mEq/kg durante 60 min.

- ↓ RVP, pero ↓ el suministro de O<sub>2</sub> a los tejidos, altera la perfusión cerebral y se asocia con pérdida de la audición y peores resultados del desarrollo neurológico.

*Sin estudios sobre los objetivos óptimos de pH para el manejo de la HTPP... estudios animales sugieren que pH <7.25 produce una vasoconstricción pulmonar significativa.*

# TRATAMIENTO: 3. ELP, CA, MG

- Normalizar los electrolitos específicos del corazón para *optimizar la función cardíaca*.

## Calcio



- Mantener Ca iónico >4 a 4,8 mg/dl.
- Hipocalcemia: gluconato de calcio 100 a 200 mg/kg/dosis durante 10 min por vía central con monitor.

## Magnesio



- Mantener Magnesio >2,0 mg/dl.
- Hipomagnesemia: Sulfato de magnesio 50 mg/kg/dosis durante 2 hrs por VVC.

## Potasio



- Potasio >3 mmol/L.
- Hipopotasemia: 0,3 y 1,0 mEq/kg, teniendo cuidado con la reposición hasta que la diuresis estable.

# TRATAMIENTO:

## 4. OXÍGENO

- **Primera línea de tratamiento:** Evitar la hipoxia o hiperoxia.
- El oxígeno es un vasodilatador pulmonar potente, pero puede ser perjudicial en exceso *por*  $\uparrow$  ROS, lo que puede hacer que otros vasodilatadores como el iNO sean ineficaces.
- **Mecanismo acción:** Mejora la liberación de NO del endotelio.

Se recomienda mantener *SatO2 preductal* > 92-97% con niveles de PaO2 entre 60 y 90 mm Hg.



Target *pCO2* 45-60, *pH* >7,25 y *lácido* < 5 mmol/L.

AHA, American Heart Association; ATS, American Thoracic Society

European pulmonary vascular disease network

# TRATAMIENTO: 5. VMI

## ■ Volumen pulmonar y RVP:

- Objetivo es la inflación óptima (9 EIC) evitando la atelectasia y la hiperinflación: *ambos extremos pueden aumentar la RVP.*

## ■ Estrategias de ventilación gentiles con hipercapnia permisiva (pH>7,2): asegurar expansión pulmonar adecuada y *limitar el VILI.*

- Ninguna modalidad de ventilación es superior, se debe considerar el reclutamiento pulmonar con *VAFO en: SDR, neumonía congénita o SAM* → ↓ ECMO y ↑ respuesta de iNO de manera más efectiva que la ventilación convencional.

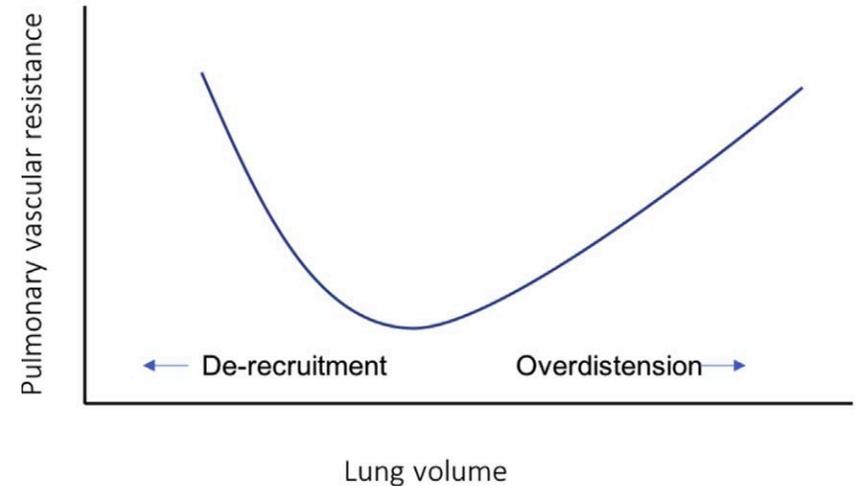


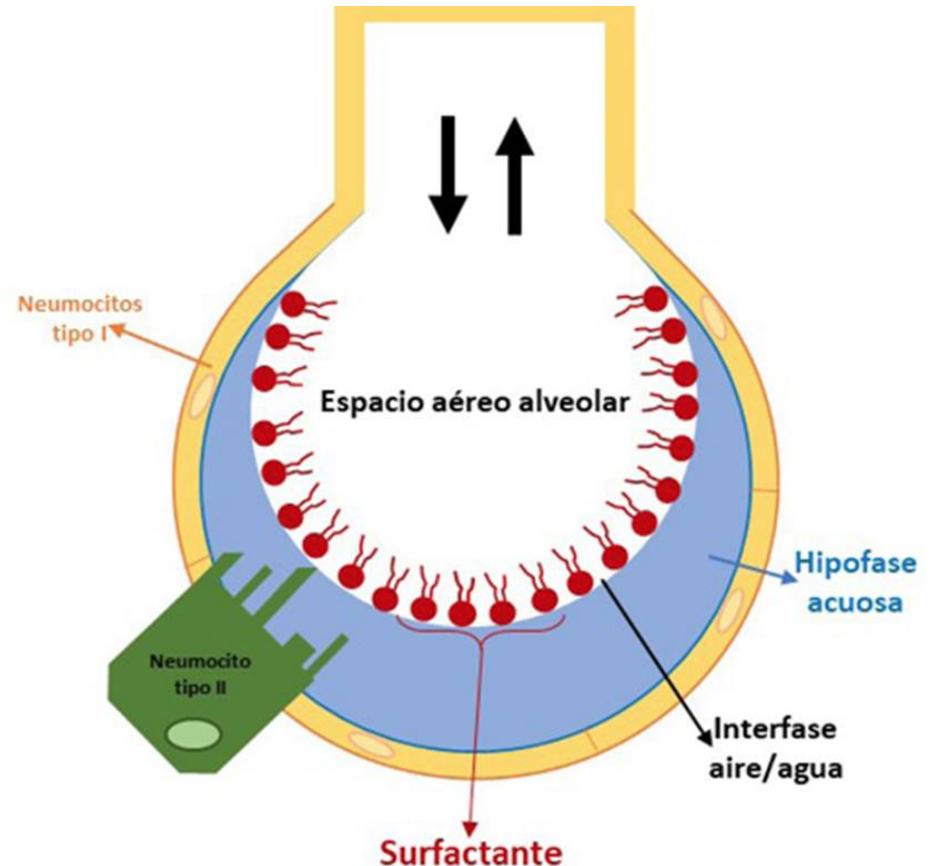
Figure 3 Relationship of PVR and lung volume.



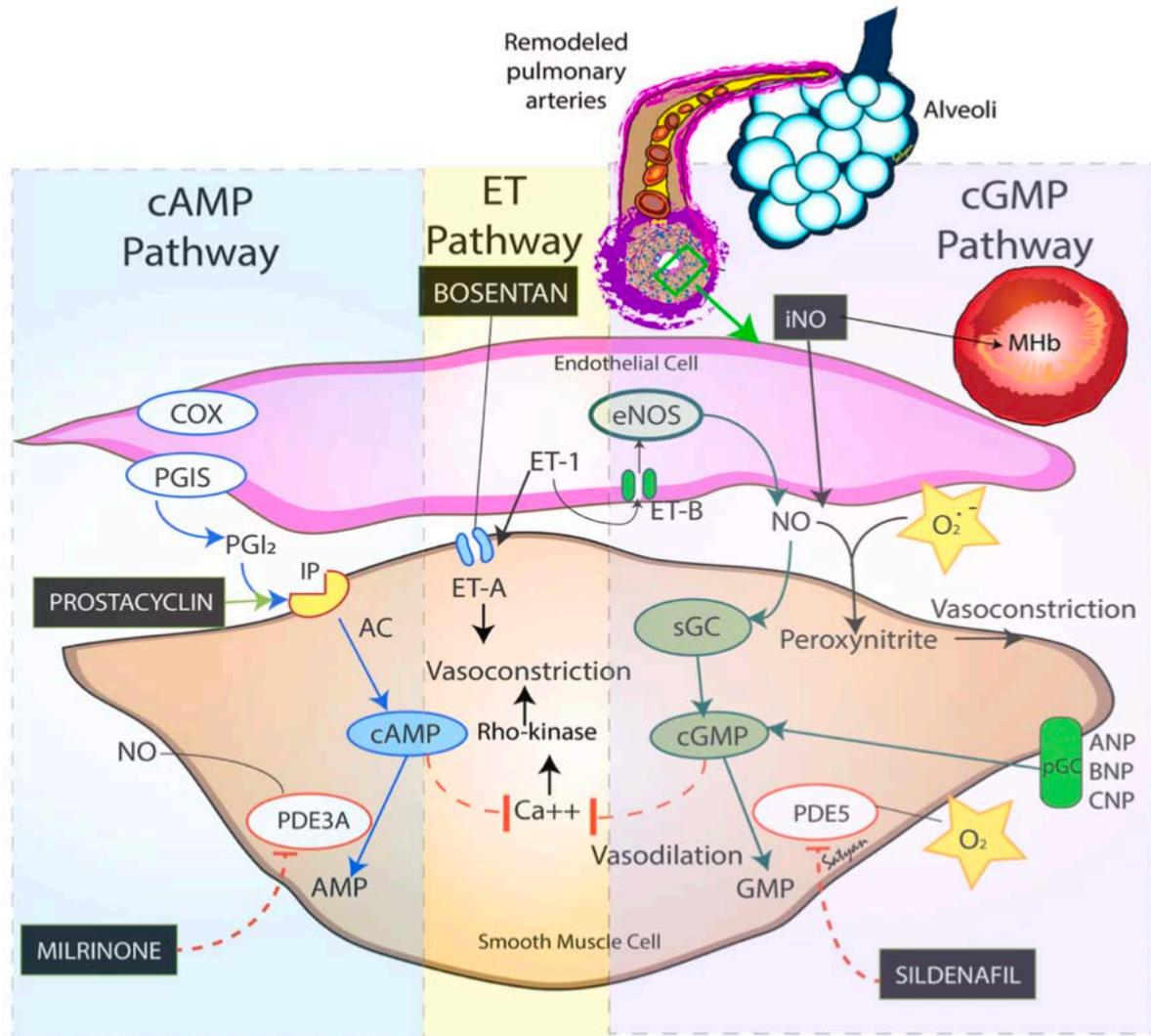
**Parámetros máximos VMI convencional:**  
PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O y PIM de 25 a 28 cmH<sub>2</sub>O  
(recomendación de expertos).

# TRATAMIENTO: 6. SURFACTANTE

- La deficiencia o inactivación del tensioactivo se observa en *SDR*, *SAM*, *neumonía* y *hemorragia pulmonar* (una vez que se haya controlado el sangrado).
- La *administración temprana* de surfactante y el reclutamiento pulmonar óptimo se asocian con mejores resultados y un menor riesgo de ECMO o muerte.

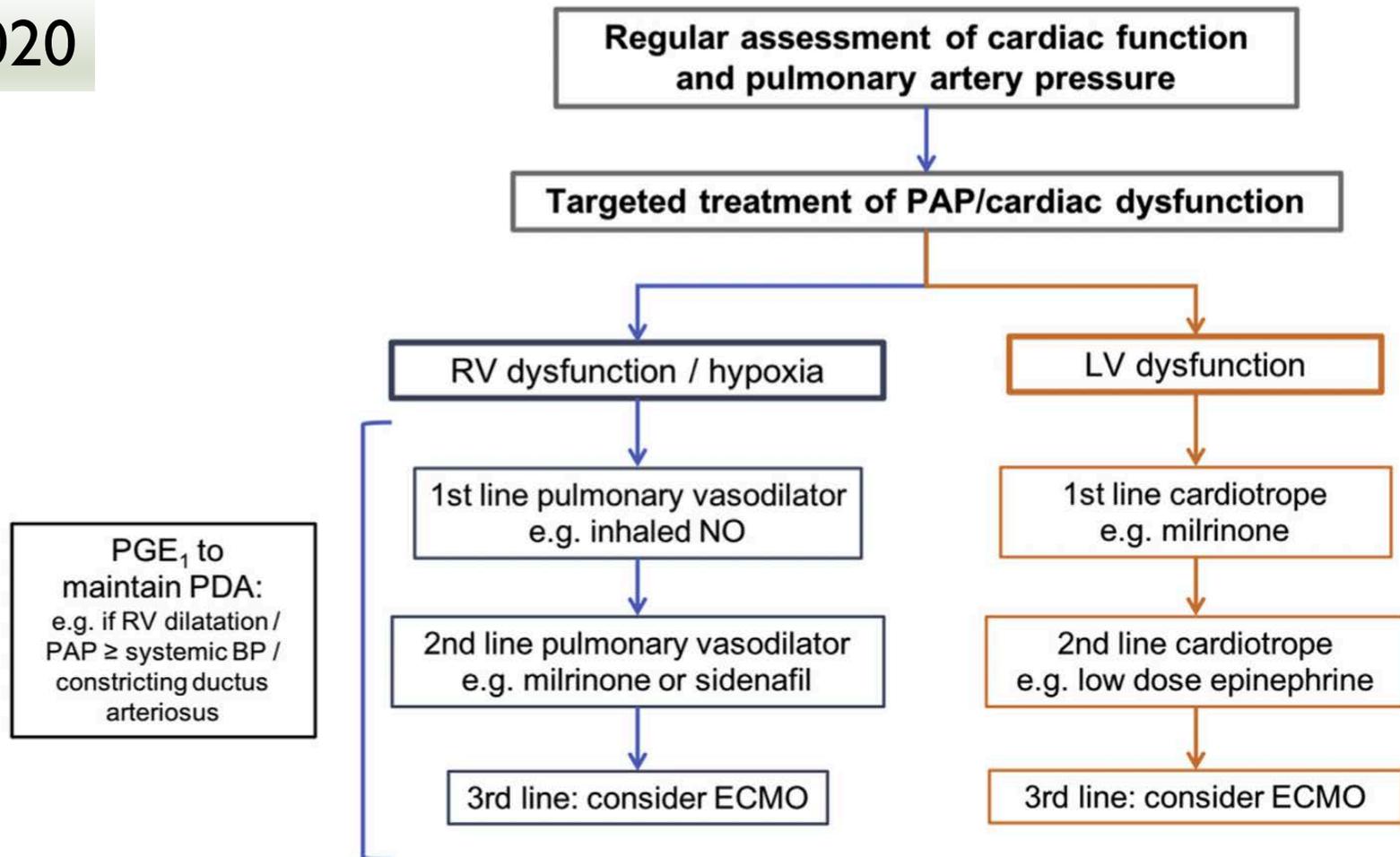


# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO HTPP



# ALGORITMO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

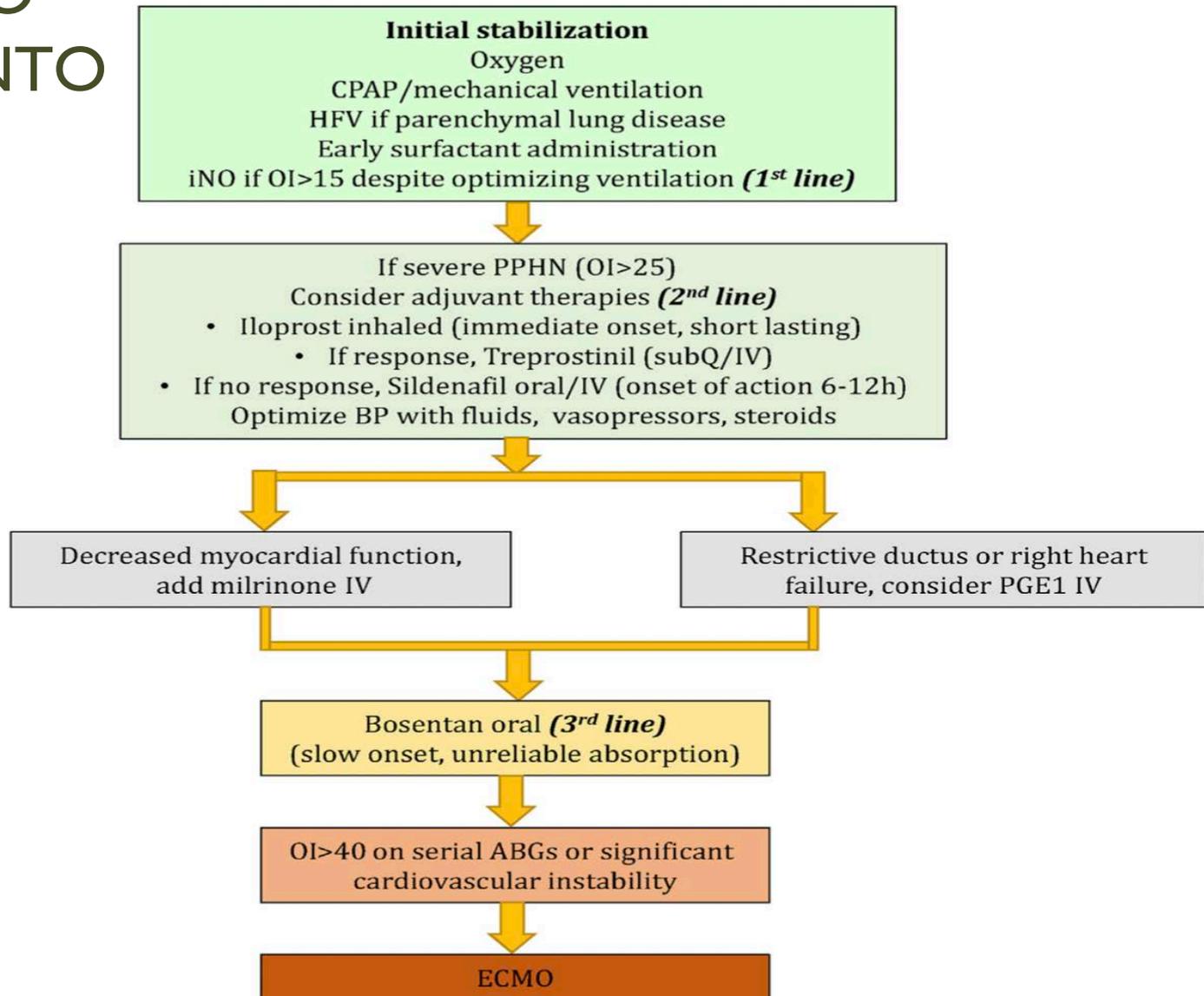
2020



**Figure 4** Targeted approach to treating PH and cardiac dysfunction.

# ALGORITMO TRATAMIENTO

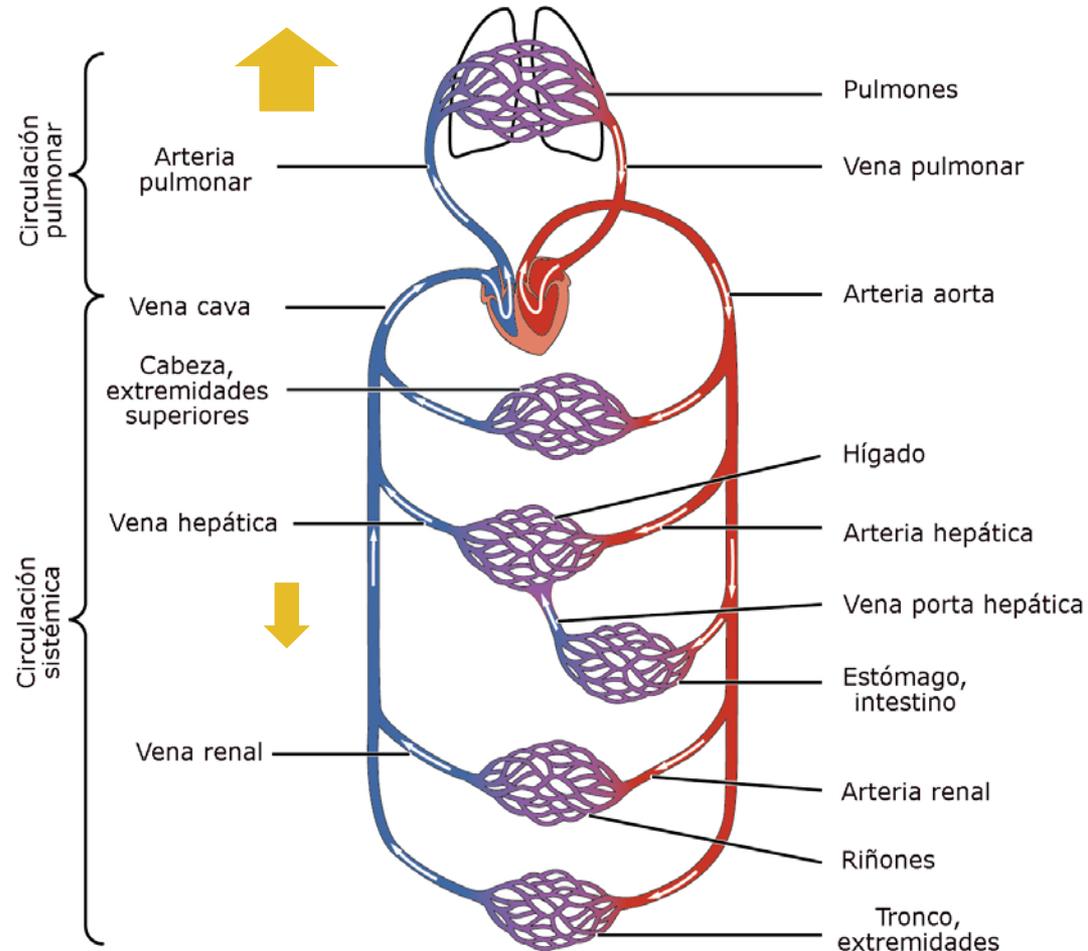
2022



# TRATAMIENTO: 7. SOPORTE CARDIOVASCULAR

Sin estudios sobre PA objetivo para manejo HTPP: PAM 45 a 55 mmHg RNT y según EG en RNPT.

- **Históricamente, la hipertensión farmacológica** para generar una PA sistémica > PAP se utilizaba para revertir la derivación ductal de D° a izquierda asociada con la HTPP de izquierda a D°
  - Si bien lograr una RVS >RVP puede mejorar temporalmente las saturaciones, tiene un *impacto negativo la función y el GC, altera la perfusión tisular y contribuye a la acidosis láctica.*
- **Reanimación con líquidos:** uso con precaución *máx. 10 ml/kg* → puede exacerbar ICC derecha.
  - El mecanismo de hipoperfusión en HTPP suele ser un *GC inadecuado o una vasorregulación sistémica alterada*, en lugar de hipovolemia verdadera.
  - *Son un puente para establecer un soporte inotrópico y vasopresor.*



# TRATAMIENTO: 7. DVA

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:			
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow
Vasopressin naturally occurring hormone	V1 (vascular), V2 (renal), V3 (CNS)	Negative inotropic effect	Potent vasoconstrictor	Pulmonary vasodilator	Renal and coronary vasodilator

■ **VASOPRESINA:** efectos puros sobre la PA sin aumentos en la FC o RVP.

■ **EPINEFRINA:** 1° línea soporte PA en HTPP.

■ 0,1 µg/kg/min → estimula receptores β, ↑ GC a por el ↑ FC y VS.



Presentación:  
40 U.I./2 ml

0,0003-0,0012 U/kg/min

Cardiovascular drugs	Mechanism of action	Physiologic effects on:				Receptores	0,02– 0,1 ug/Kg/min	≥0,1 ug/Kg/min
		Myocardium	Systemic vasoactivity	Pulmonary vasoactivity	Systemic and end-organ blood flow			
Epinephrine	Adrenoreceptor stimulation and cAMP	Inotropic at dose 0.01 to 0.1 µg/kg/min	Peripheral vasodilation at low doses Peripheral vasoconstriction at >0.1 µg/kg/min	Unknown	Unknown	β1 –β2	α1	
						Contractilidad	++	++
						FC	++	++
						PA	+	++
						RVS	▼	▲+++

<p>Presentación: 1mg /1 mL</p> <p>0,05-0,2 ug/kg/min</p>	<p>acidosis láctica iatrogénica.</p>
--	--------------------------------------

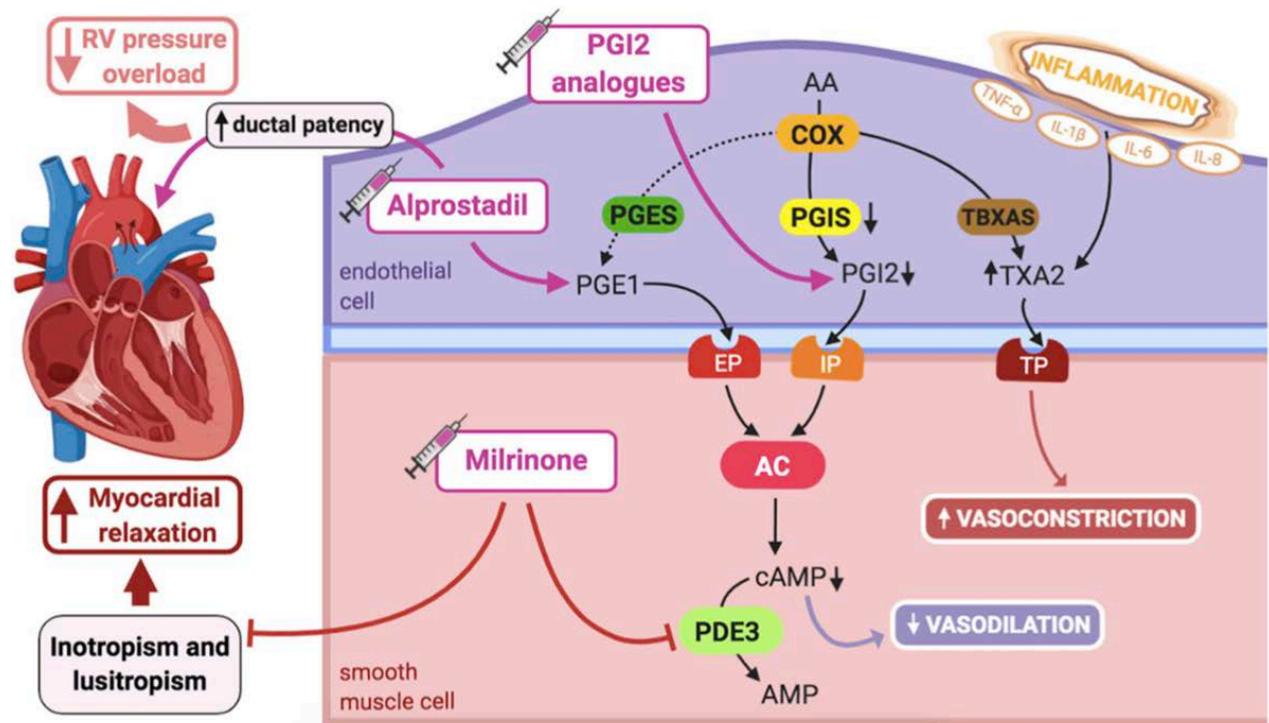
  

<p>Inótropo, Cronótropo y Broncodilatador</p>	<p>Vasoconstrictor</p>
---	------------------------

# TRATAMIENTO: 7. DVA: MILRINONA

- **Mecanismo acción:** a través de la inhibición de fosfodiesterasa 3, evita la descomposición del AMPc en células del músculo liso arterial pulmonar y actúa directamente sobre el miocardio para mejorar la función *diastólica (lusitrópica) y sistólica*.

- **Usos:** útil en HTPP asociada con la disfunción cardíaca.
- **RAM:** hipotensión.
- **Dosis:** 0,33-0,75 ug/kg/min.



Ball et al. Am J Perinatol. 2022 Jan 11.

Martinho S, Adão R, et al. Front Pediatr. 2020 Jul 24;8:342

Montasser M., Patel N. Paediatrics and Child Health. 31.10.1016/j.paed.2020.10.005

# TRATAMIENTO: 7. DVA: MILRINONA

**TABLE. Current Clinical Data on the Use of Milrinone in Neonates with PPHN**

REFERENCE	STUDY DESIGN	STUDY PARTICIPANTS	DOSE OF MILRINONE	SIGNIFICANT RESULTS
Bassler et al (51)	Case reports	4 (1 preterm, 26-wk GA)	Bolus: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusion: 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min	↓ OI
McNamara et al (55)	Case series	9 term infants	Bolus: none Infusion: 0.33–0.99 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min	↓ OI
Patel (47)	Retrospective review	6 term infants	Bolus: none Infusion: 0.50–0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min	↓ OI
McNamara et al (52)	Open label study	11 term infants	Bolus: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusion: 0.33–0.99 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min	↓ OI, ↓ lactate, improved base deficit
James et al (49)	Retrospective review	17 infants >34 weeks' birth GA	Bolus: none Infusion: 0.50–0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min	↑ RV (4) function, ↓ OI ↓ PAP (5)
Giaccone et al (53)	Randomized open-label pilot study	6 infants >34 weeks' birth GA	Low dose with bolus of 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and infusion of 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min (n=2) Standard dose with bolus of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and infusion of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min	CL (6) 3.05 ml/min/kg ↑ CL with age ↓ OI (findings based on covariate model for both groups)

CL=clearance of milrinone; GA=gestational age; OI=oxygenation index; Term=GA  $\geq$ 38 weeks; PAP=pulmonary arterial pressure; RV=right ventricular.

# TRATAMIENTO: 8. NO INHALADO

- **Mecanismo acción:** Generado dentro de las células endoteliales pulmonares, se difunde a las células del músculo liso,  $\uparrow$ [cGMP]  $\rightarrow$  vasodilatación pulmonar.
  - iNO se distribuye preferentemente en segmentos ventilados: *optimiza relación VI/Q.*
- **Usos:** si ecocardiografía HTP y PAP  $\uparrow$ , sin disfunción VI, especialmente *IOX >15-20.*
  - Disminuye progresión HTP,  $\downarrow$  necesidad ECMO / muerte v/s inicio en IOX > 20.
- **Dosis:**
  - Inicio con *20 ppm*  $\rightarrow$  Destete iNO si mejora oxigenación: 20/ 10/ 5/ 4/ 3/ 2/ 1/0.5/off

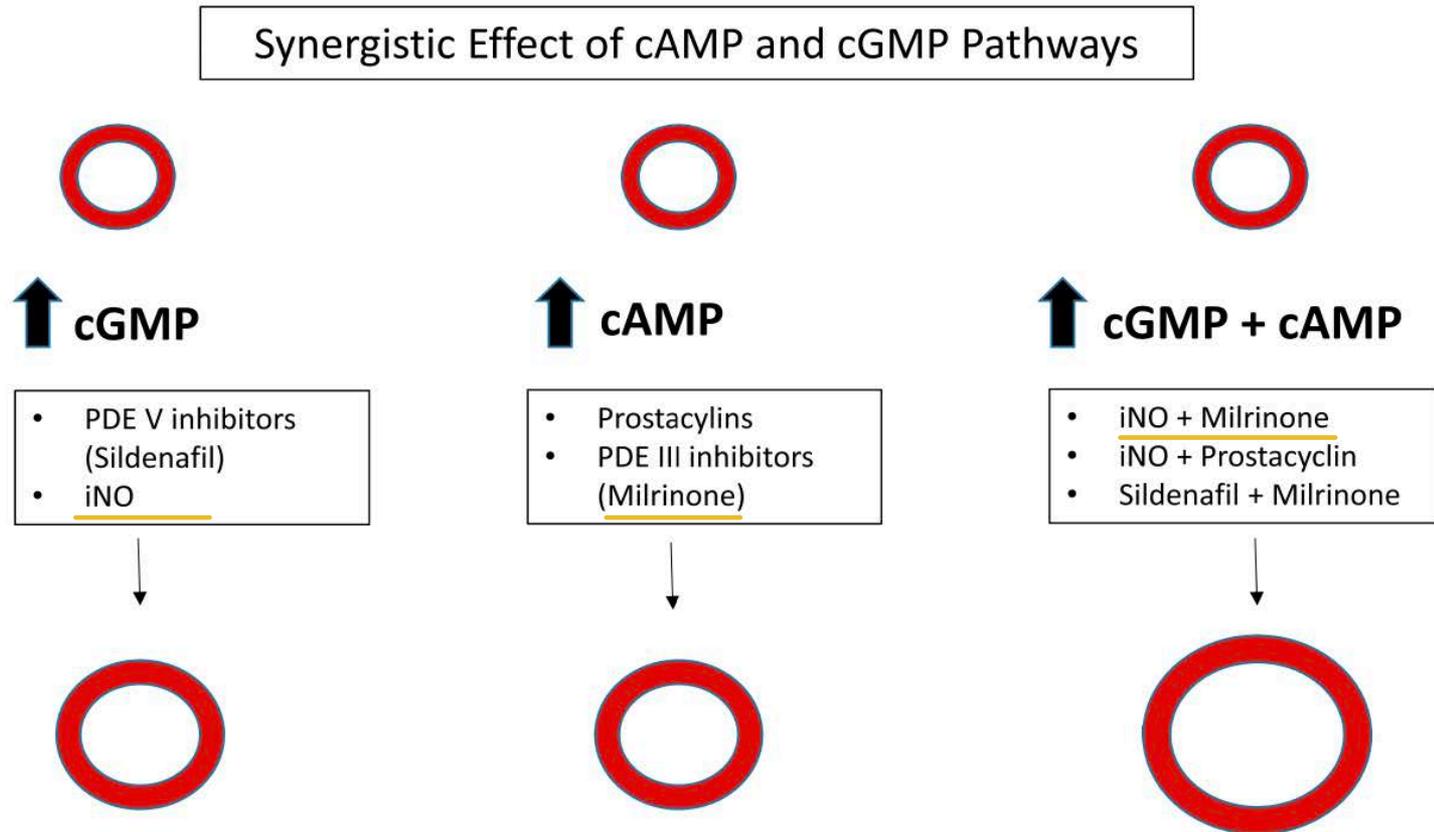
\*Importante reducir FiO<sub>2</sub> antes de reducir la dosis de ONi.



Eficacia NOi: "aumento PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> de 20 mm Hg o más".

Único vasodilatador pulmonar aprobado por la FDA en HTPP RNT y >34 sem.

# TRATAMIENTO SINÉRGICO HTPP



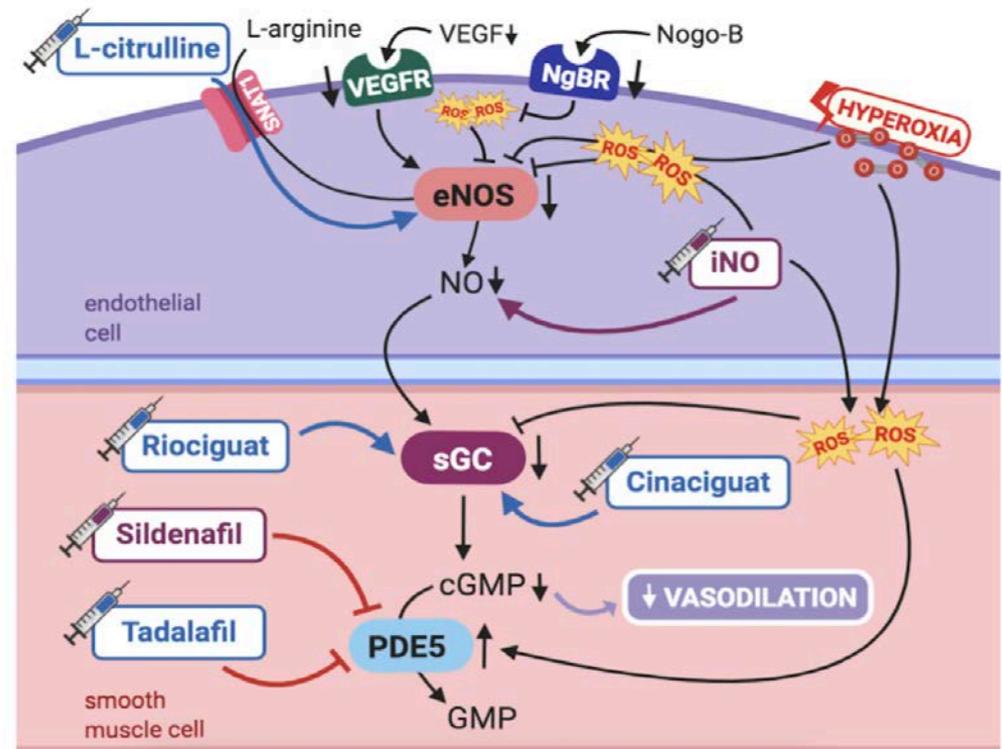
**Figure 3.** The synergistic effect of milrinone and iNO. cAMP=cyclic adenosine monophosphate; cGMP=cyclic guanosine monophosphate; iNO=inhaled nitric oxide; PDE=phosphodiesterase.

# TRATAMIENTO: 9. SILDENAFIL

- **Mecanismo de acción:** inhibidor de fosfodiesterasa-5, que evita la descomposición del GMPc y además potencia el efecto del NO endógeno o exógeno.

- **Indicaciones:** HTPP con hipoxemia severa refractaria iNO o cuando no se dispone iNO, especialmente con IOX >25.

- **RAM:** hipotensión → uso con precaución en hipotensos por su acción vasodilatadora sistémica.



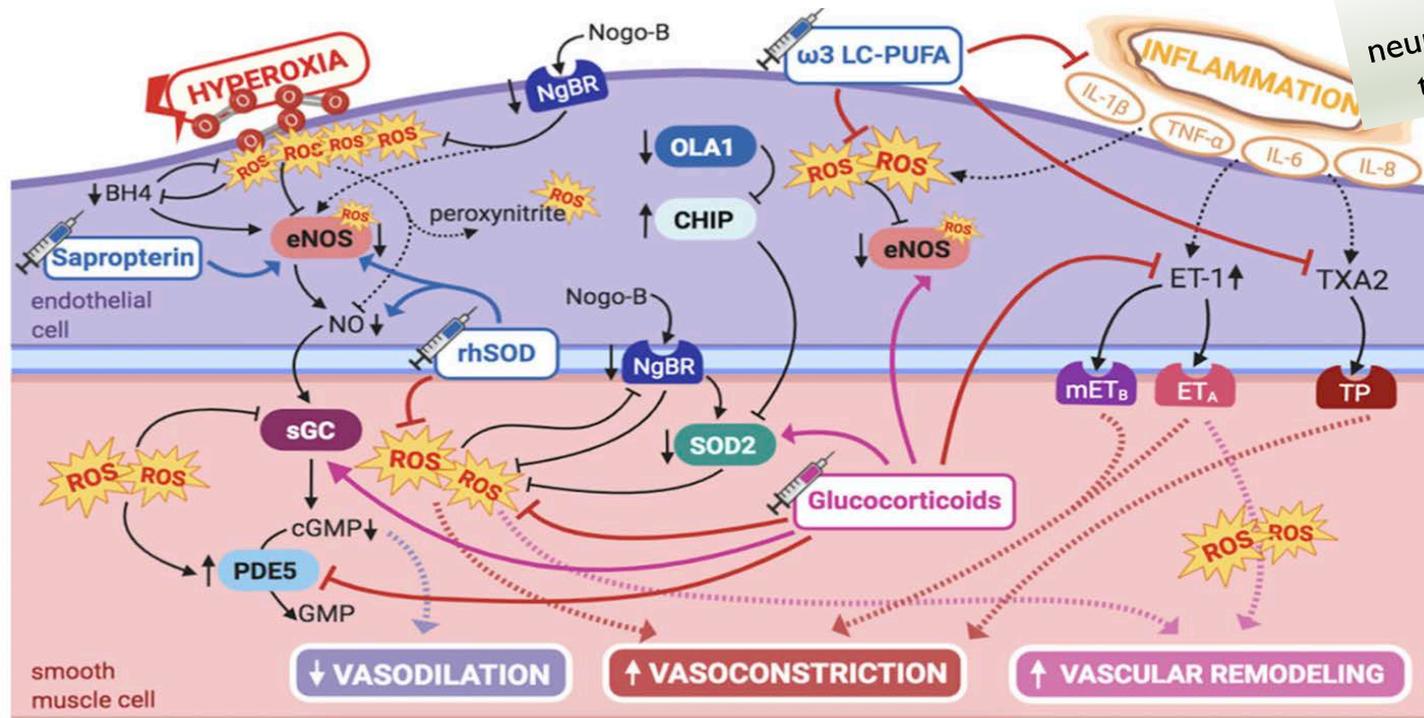
# TRATAMIENTO: 9. SILDENAFIL

**Table 3** Sildenafil use during neonatal pulmonary hypertension: route, dose, and summary of evidence

Route	Dose		Advantages	Disadvantages
	Term	Preterm		
Oral	0.5–2 mg/kg  Q6–8 h	0.3–1 mg/kg Q6–8h	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Exert little to no effect on systemic hemodynamics</li> <li>● Easier to prepare and obtain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Less effective than IV route</li> <li>● Plasma concentration is erratic which results in inadvertent overdosing or underdosing</li> </ul>
IV continuous infusion	0.4 mg/kg load over 3 h with maintenance infusion at 1.6 mg/kg/d	0.25–0.5 mg/kg Q6–8h	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Preferred route and seem to be more efficacious than other routes</li> <li>● Linked to a more predictable clearance and volume of distribution compared to oral capsules</li> <li>● Less variability compared to oral capsules which is reflected in variability in absorption and uncontrollable plasma concentration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Random controlled trials in neonates are urgently needed</li> </ul>
IV intermittent infusion	0.4–2 mg/kg over 1–3 h, Q6 h		<ul style="list-style-type: none"> <li>● The occurrence of hypotension has a certain correlation with the infusion rate</li> </ul>	
Sublingual	4 mg/kg, Q6 h		<ul style="list-style-type: none"> <li>● An obvious increase in effective oxygenation index</li> <li>● The most convenient route</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Limited evidence compared to IV route and oral route</li> </ul>
Inhalable	Not recommended (animal experience stage)		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Potential development</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very limited evidence</li> </ul>

# TRATAMIENTO: 10. CORTICOIDES

- **Mecanismo acción:** mejor oxigenación, efecto vasopresor, atenúa el estrés oxidativo y  $\uparrow$  cGMP.
- **Usos:** potentes propiedades antiinflamatorias beneficiosas en *SAM*, *EPA*, *vasoconstricción pulmonar e inflamación*.
- **Dosis hidrocortisona:** 1 a 2 mg/kg, seguida de 1 mg/kg cada 6 hrs.

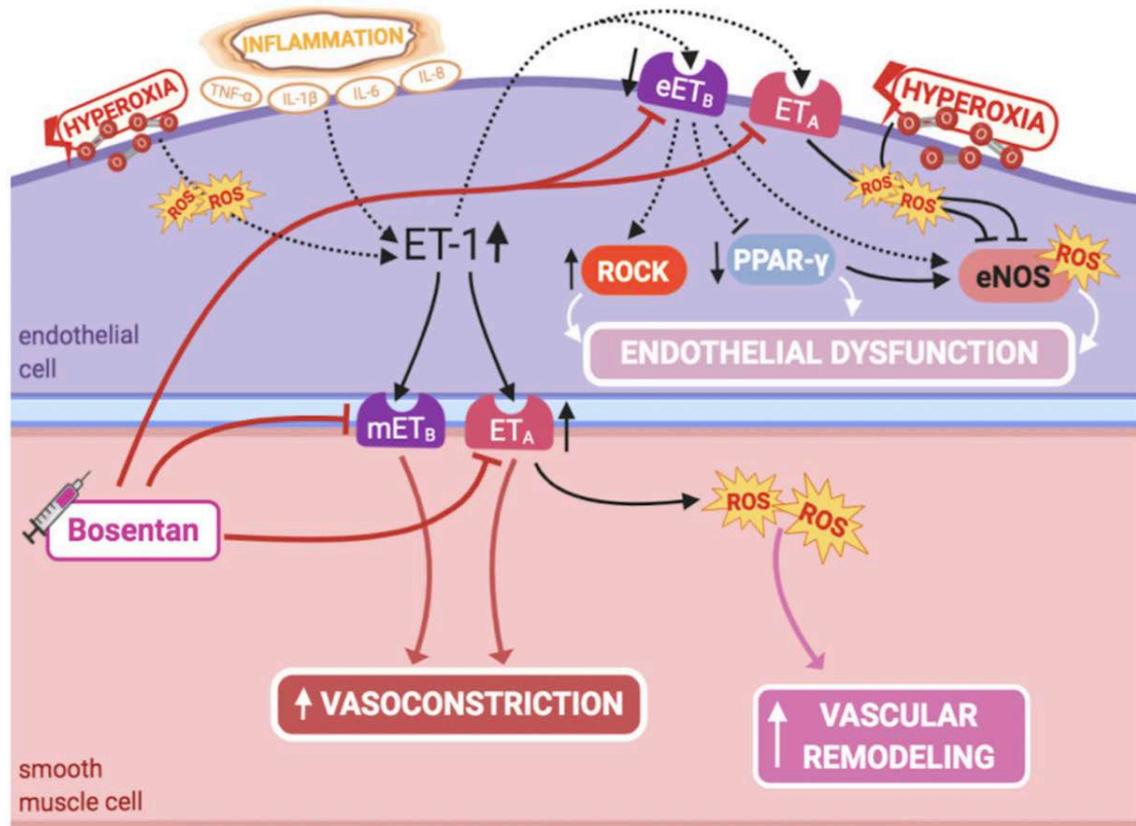


OJO! Desarrollo neurológico en RNPT en terapia corticoidal

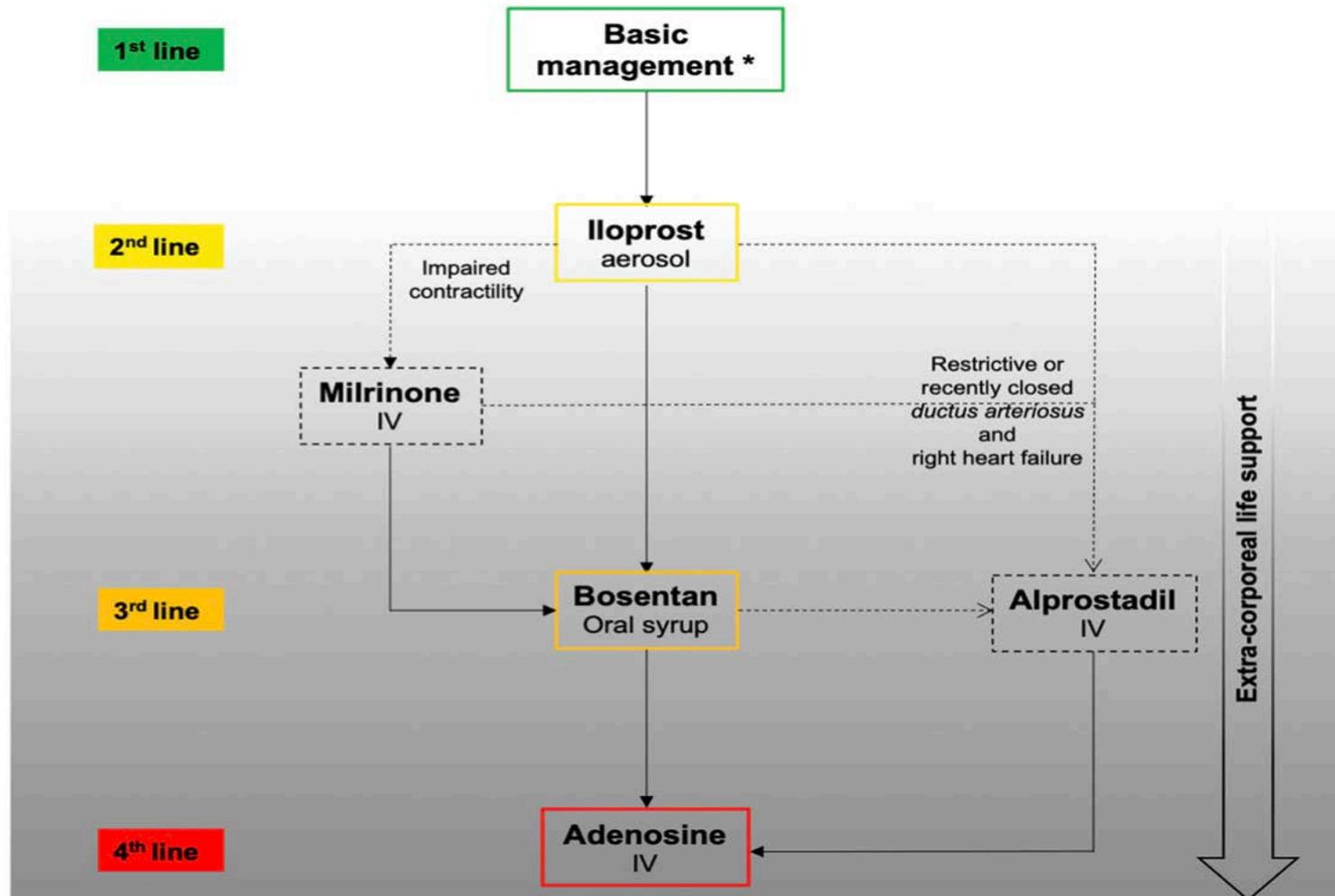


# TRATAMIENTO: II. BOSENTAN

- *Bloqueador receptor endotelina 1*, con una acción teórica como vasodilatador pulmonar.
- **Dosis:** Oral: 1–2 mg/kg dos veces al día
- Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo *no demostró beneficio adicional al ONi* en RNT con insuficiencia respiratoria hipóxica.



# TRATAMIENTO HTTP REFRACTARIA



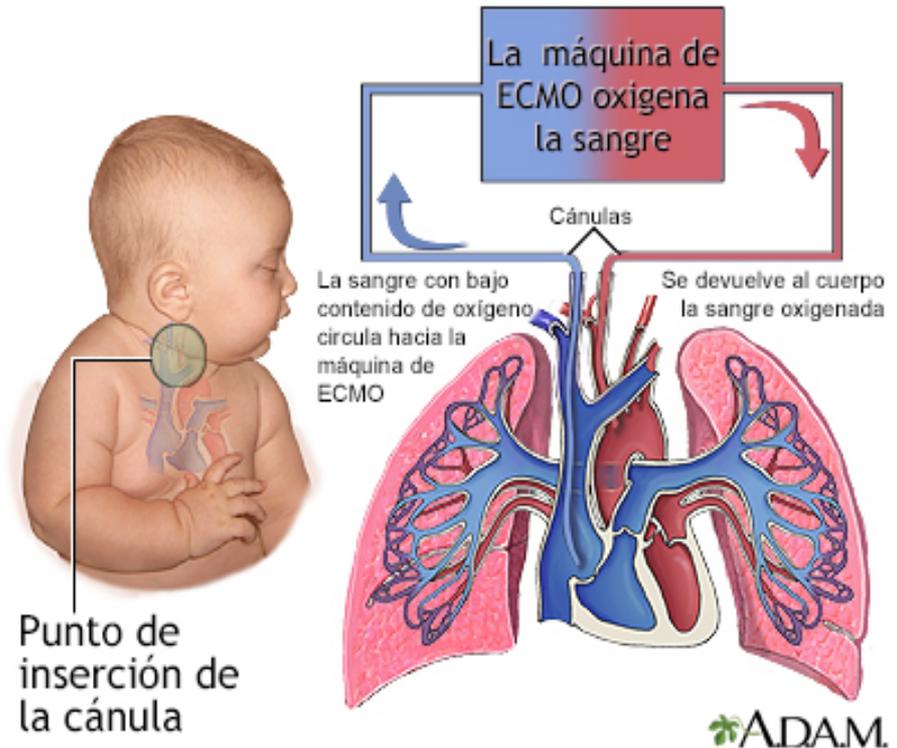
# TRATAMIENTO HTTP REFRACTARIA

Drug	Route	Dose	Mechanism of action	Possible side effects
Adenosine	IV	C: 50 mcg/kg/min	cAMP precursor	None
Alprostadil (PGE <sub>2</sub> )	IV Aerosol <sup>†</sup>	C: 0.0125-0.05 mcg/kg/min C: 25-300 ng/Kg/min	↑↓intracellular cAMP † Keep the <i>ductus arteriosus</i> open	Hypo- and hypertension, respiratory arrest, fever, bleeding, ductal aneurysm, bone cortical bone proliferation (for long-term therapy), worsening inflammation.
Beraprost	<i>Per os</i>	1 mcg/Kg/6h	Prostacyclin analog (↑intracellular cAMP)	Hypotension
Bosentan	<i>Per os</i>	1 mg/kg/12h	Endothelin pathway inhibition	None
Iloprost*	Aerosol <sup>†</sup> IV	1-2 mcg/kg/2-4h <sup>†</sup> C: 0.5-10 ng/kg/min	Prostacyclin analog (↑intracellular cAMP)	None (aerosol) Hypotension (IV)
Enoximone	IV	B: 0.25-5 mg/Kg slowly C: 10-23 mcg/Kg/min	PDE-3 inhibitor (↓cAMP catabolism)	Hypotension
Epoprostenol (PGI <sub>2</sub> )*	IV Aerosol <sup>†</sup>	C: 2-20 ng/kg/min C: 10-100 ng/Kg/min <sup>#</sup>	(↑intracellular cAMP)	Hypotension, worsening hypoxia (IV) None (aerosol)
Milrinone	IV	B: 20-50 mcg/Kg over 1h C: 0.2-0.5 mcg/Kg/min	PDE-3 inhibitor (↓cAMP catabolism)	Hypotension °
Sildenafil	<i>Per os</i> IV	0.5-2 mg/Kg/6h B: 0.4-2 mg/Kg/6h over 3h C: 1-2 mg/Kg/d	PDE5 inhibitor (↓cGMP catabolism)	Hypotension (especially IV), worsening hypoxia, priapism, hypertrophic pyloric stenosis, ROP, acute visual loss, bleeding, cardiovascular events and death (at high-dose for long-term treatments)
Tadalafil	<i>Per os</i>	1 mg/Kg/d	PDE-5 inhibitor (↓cGMP catabolism)	None
Treprostinil	IV/SC	5-39 ng/Kg/min <sup>™</sup>	Prostacyclin analog (↑intracellular cAMP)	None

# TRATAMIENTO: 12. ECMO

*Apoyo exógeno de la función respiratoria (veno-venoso) o cardiorrespiratoria (veno-arterial).*

- En HTPP asociada con insuficiencia respiratoria hipóxica (sin anomalías pulmonares estructurales), el ECMO se asocia con *excelentes resultados (supervivencia >90%)*.
- **Indicación:**
  - IOX >40 x4-6 hrs
  - IOX >25-30 x 12-24 hrs a pesar de optimización médico.
  - HTPP severa refractaria iNO asociado a optimización función cardiorrespiratoria.
  - Resistencia vasopresores con hipotensión o acidosis láctica.
- **Riesgos ECMO:** hemorragias asociadas a la anticoagulación.



# TRATAMIENTO

**Table 3** Specific PPHN therapies for heart and lungs

Medication class	Table 4 Consensus statement guidelines for neonatal PPHN management <sup>17,21</sup>		
	PPHN	AHA/ATS	European pulmonary vascular disease network
Inhaled nitric oxide (iNO)	General management	Lung recruitment strategies should be performed for PPHN associated with parenchymal lung disease (Class I, LOE B)	Respiratory management should include oxygen, ventilator support, and/or surfactant to achieve preductal SpO <sub>2</sub> 91–95%; avoid lung hyperinflation or atelectasis, desaturations below 85%, and hyperoxemia with preductal saturations >97% (Class 1, LOE A)
Sildenafil			Target pCO <sub>2</sub> 45–60 mm Hg, pH >7.25, lactate <5 mmol/L (Class IIa, LOE B)
Prostacyclin analogues (iloprost, epoprostenol, treprostinil)	Nitric oxide (iNO)	iNO is indicated to reduce the need for ECMO for PPHN with OI >25 (Class I, LOE A)	Surfactant can be considered for PPHN associated with pulmonary diffusion impairment (but without CDH) to optimize ventilation (Class IIa, LOE B) iNO is indicated in mechanically ventilated newborns to improve oxygenation and reduce ECMO need if PaO <sub>2</sub> <100 mm Hg (FiO <sub>2</sub> 1.0), or OI >25 (Class I, LOE A)
	Sildenafil	Sildenafil is a reasonable therapy in iNO refractory PPHN, especially with OI >25 (Class IIa, LOE B)	Oral sildenafil therapy should be considered for PPHN (Class IIa, LOE B)
Milrinone	Prostacyclin analogues	Inhaled prostacyclin analogs may be considered as therapy for PPHN refractory to iNO with OI >25 (Class IIb, LOE B)	IV sildenafil may be considered for iNO refractory PPHN (Class IIb, LOE B) IV prostanoids or inhaled iloprost can be beneficial in PPHN (Class IIb, LOE B)
	Milrinone	Milrinone is reasonable for PPHN with left ventricular dysfunction (Class IIb, LOE B)	
Prostaglandin (PGE <sub>1</sub> , alprostadil)	Prostaglandin (PGE <sub>1</sub> )		PGE <sub>1</sub> may be given to maintain ductal patency in right heart failure associated with severe PPHN (with no post-tricuspid-unrestrictive shunt) (Class IIa, LOE B)
	ECMO	ECMO is indicated for PPHN refractory to iNO and optimization of cardiorespiratory function (Class I, LOE A)	

Abbreviations: arteriosus; EC pulmonary hy

Abbreviations: AHA, American Heart Association; ATS, American Thoracic Society; CDH, congenital diaphragmatic hernia; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; OI, oxygenation index; PPHN, pulmonary hypertension of the neonate

# TRATAMIENTO

## Monitoring:

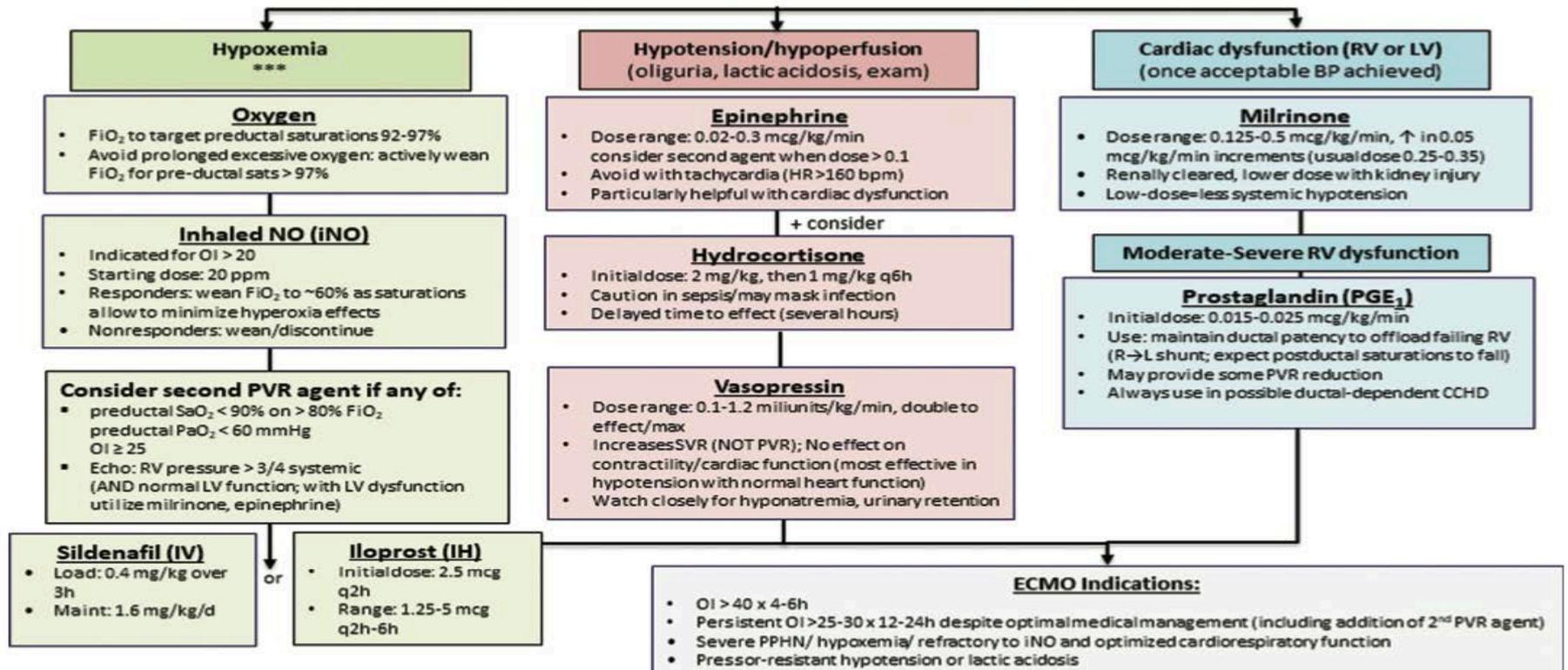
- Arterial line (UAC or right radial)
- Pre- and post-ductal saturations
- Goal saturations (preductal): SpO<sub>2</sub> 92-97%
- Goal arterial mean BP: 45-55 mmHg (with UOP)
- Goal arterial pH 7.3+ while critically ill (Ok to liberalize to ≥ 7.25 once stable)
- Gas/lactate q1-4h for initial 24h
- OI= (MAP x FiO<sub>2</sub>) / PaO<sub>2</sub>

## Optimize cardiopulmonary mechanics

- Lung recruitment with optimal MAP (consider HFOV)
- Normoventilation with “gentle ventilation” strategy
- Early surfactant
- BP normal for age; judicious fluid resuscitation unless sepsis/hypovolemia
- Avoid/treat acidosis
- Echocardiogram
- Utilize sedation to avoid agitation, ventilator dyssynchrony
- Consider infection; normalize anemia, electrolytes, glucose

## Echo quick guide:

1. PFO: R→L or bidirectional shunt
2. PDA: R→L or bidirectional shunt
3. Ventricular septal position: “flattening” or “leftward bowing”
4. PA/RV systolic pressure estimate: <1/2 systemic → systemic → supersystemic
5. Ventricular dysfunction (RV and/or LV)
6. Confirm normal anatomy, pulmonary veins
7. Assess arch sidedness and SVC/IVC (pre ECMO)



# CONCLUSIONES

- El *fracaso de la transición cardiopulmonar fetal-neonatal* al nacer da como resultado hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
- Se caracteriza por una *elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar*.
- Los objetivos generales del tratamiento incluyen *optimizar la oxigenación* al tiempo que se *minimizan las lesiones pulmonares* relacionados con el tratamiento.
- La optimización del *reclutamiento pulmonar*, el uso *juicioso de oxígeno* y la administración de *surfactante* en lactantes con enfermedad pulmonar parenquimatosa son los pilares de la terapia.
- *iNO es la única terapia aprobada por FDA, sin embargo 1/3 no responde iNO.*
- Se debe considerar la *milrinona en presencia de disfunción ventricular*, especialmente si se asocia con presión alta en la aurícula izquierda, y en combinación con iNO para promover la vasodilatación y proporcionar sinergia.
- La *ecocardiografía es fundamental* para descartar cardiopatías congénitas cianóticas en RN sospechoso de tener HTP, antes de la consideración de terapias vasodilatadoras.

# BIBLIOGRAFÍA

- Qasim A, Jain SK. Neoreviews. 2020 Mar;21(3):e165-e178
- Zhenyu Li, Xiaoming Lv, et al. Transl Pediatr 2021;10(4):998-1007
- Montasser M., Patel N. Paediatrics and Child Health. 31.10.1016/j.paed.2020.10.005
- M. Fuloria, J.L. Aschner. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 22 (2017) 220e226
- Fortas, F., Di Nardo, M., Yousef, N. et al. Eur J Pediatr 180, 2379–2387 (2021)
- D. Sankaran, S. Lakshminrusimha. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 27 (2022) 101381
- Ball et al. Am J Perinatol. 2022 Jan 11
- Sharma et al. Clin Perinatol 49 (2022) 103–125
- Martinho S, Adão R, et al. Front Pediatr. 2020 Jul 24;8:342