



Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar de recién nacido

Resumen

ANTECEDENTES: la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido tiene una incidencia de 2-7 por cada 1000 nacidos vivos. En la actualidad existen diversos tipos de tratamiento, que ofrecen resultados similares.

OBJETIVO: describir los distintos tipos de tratamiento y la evolución de recién nacidos con hipertensión arterial pulmonar, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México.

MATERIALE Y MÉTODOS: estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se revisaron los expedientes de recién nacidos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México, entre enero de 2006 a septiembre de 2013, para obtener los datos sobre su evolución y tratamiento. Se realizó muestreo por conveniencia de los recién nacidos que cumplieron los criterios de selección durante el estudio.

RESULTADOS: se incluyeron 80 recién nacidos, 60% fueron varones, 29% con hipertensión arterial pulmonar leve, 61% moderada y 10% severa. El método más utilizado fue la ventilación mecánica convencional (60%) y el medicamento más prescrito fue sildenafil (100%). Se registró una mortalidad de 12.5% y la broncodisplasia pulmonar fue la complicación más frecuente (20%).

CONCLUSIÓN: La mayoría de los pacientes tuvo evolución favorable (73.7%) y se observó que sildenafil es un medicamento efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido.

PALABRAS CLAVE: hipertensión arterial pulmonar, recién nacido, sildenafil.

Arteaga-Mancera MP,^{1,5} Leboreiro-Iglesias J,^{2,5} Bernárdez-Zapata I,^{3,5} Rodríguez-Romero G,^{1,5} López-Cadena WA,^{1,5} Braverman-Bronstein A^{4,5}

¹ Pediatra, residente de Neonatología, Hospital Español del México, posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Pediatra y neonatólogo, jefe de la División de Pediatría y de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Español de México, posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

³ Pediatra y neonatóloga, jefa del cunero fisiológico, profesora adjunta de la especialidad en Pediatría y Neonatología, Hospital Español del México, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

⁴ Pediatra y Maestra en Salud Pública, Universidad de Boston.

⁵ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Pulmonary hypertension of the newborn treatment

Abstract

BACKGROUND: Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) has an incidence of 2-7 cases per 1000 live births. Currently there are different treatment approaches for this disease, all of them having similar results.

OBJECTIVE: To describe the different treatment approaches and the evolution of patients with PPHN in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at the Spanish Hospital of Mexico.

Recibido: 9 de diciembre 2016

Aceptado: 26 de enero 2017

Correspondencia

Dra. Mayra Patricia Arteaga Mancera
arteagamay@yahoo.com

MATERIALS AND METHODS: Retrospective descriptive study in which the records of newborns diagnosed with PPHN in the NICU Spanish Hospital of Mexico from January 2006 to September 2013 to obtain data on its evolution and treatment were reviewed. A non-probability sampling was done for convenience of newborns who met the selection criteria during the study period.

RESULTS: We included 80 newborns receiving care, 60% were men, 29% had pulmonary arterial hypertension mild, 61% moderate and 10% severe. The most commonly used method was conventional mechanical ventilation (60%) and the most commonly used drug was sildenafil (100%). 12.5% mortality and bronchopulmonary dysplasia as a complication in 20% of cases was recorded.

CONCLUSION: Most newborns had a favorable outcome (73.7%) and found that sildenafil is a drug recommended in the treatment of PPHN.

KEY WORDS: Persistent pulmonary hypertension; Newborn; Sildenafil

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial pulmonar del recién nacido tiene una incidencia de 2-7 por cada 1000 nacimientos.¹ Se define hipertensión arterial pulmonar del recién nacido a la presión media de la arteria pulmonar igual o mayor de 25 mmHg² sin aporte de oxígeno y se clasifica de acuerdo con su severidad en: leve (25-30 mmHg), moderada (30-40 mmHg) y severa (más de 40 mmHg), según lo reportado en el ecocardiograma diagnóstico.³ Esta alteración es causada por la elevación de las resistencias vasculares pulmonares y el descenso del flujo pulmonar, que resulta en restricción del intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, y se manifiesta con dificultad en la mecánica respiratoria, datos de hipoxia, hipercapnia y, en ocasiones, choque obstructivo.^{1,4-7}

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido tiene dos objetivos principales: 1) mantener una oxemia adecuada y 2) promover el reclutamiento alveolar. Todos los pacientes requieren de apoyo de oxígeno, ya

sea indirecto o por ventilación mecánica asistida para lograr una oxigenación adecuada de los tejidos; sin embargo, en la mayoría de los casos este protocolo no es suficiente para disminuir la presión pulmonar y se requieren alternativas terapéuticas adicionales.^{8,9} Así mismo, es importante tratar la causa de la hipertensión, principalmente cuando sea provocada por alguna enfermedad parenquimatosa o malformación pulmonar.¹⁰

El óxido nítrico es un potente vasodilatador pulmonar prescrito desde el decenio de 1990. Es el único medicamento actualmente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en neonatos.⁸ Existen casos en los que la ventilación mecánica y el óxido nítrico son insuficientes para controlar la enfermedad; por tanto, se han estudiado protocolos adicionales, como sildenafil: un inhibidor de la V fosfodiesterasa y potente vasodilatador pulmonar que ha demostrado resultados positivos como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido; sin embargo, aún se requieren estudios aleatorizados para determinar su



eficacia y posibles efectos secundarios en esta población.^{8,11}

Otro medicamento propuesto esta alteración es la milrinona: un inhibidor de la fosfodiesterasa III y potente vasodilatador con efecto inotrópico positivo, que a dosis adecuadas ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar resistente a otro tipo de medicamentos.^{5,6}

La broncodisplasia pulmonar es una de las complicaciones más frecuentes de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido. La mayoría de los pacientes con esta afectación requiere tratamiento con oxígeno suplementario durante los primeros dos años de vida, con evolución a hipertensión arterial pulmonar leve, asintomática y que se resuelve en los años sucesivos; sin embargo, aún se desconocen las implicaciones a largo plazo.²

El objetivo de este estudio es describir los distintos tipos de tratamiento y la evolución de neonatos con hipertensión arterial pulmonar atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se evaluó la evolución de recién nacidos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México, entre enero de 2006 y septiembre de 2013. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de los recién nacidos que cumplieron los criterios de selección durante el periodo de estudio. Criterios de inclusión: recién nacidos pretérmino y de término, de género masculino o femenino, quienes al nacimiento o en las primeras horas de vida (máximo 72 horas) extrauterina tuvieron dificultad respiratoria y evidencia ecocardiográfica de hipertensión arterial pulmonar.

Criterios de exclusión: pacientes con evidencia de malformación congénita mayor y quienes inicialmente se les realizó ecocardiograma, pero fueron trasladados a otro hospital.

Variables de estudio

Los datos obtenidos de los neonatos fueron: edad gestacional (información proporcionada por la madre con la fecha de última menstruación o último ultrasonido) y peso medido con una báscula eléctrica Tanita® de alta precisión (Scale-Tronix®). Se consideró neonato de bajo peso para la edad gestacional al paciente que estuviera por debajo del percentil 10 y de peso alto para la edad gestacional cuando se encontraron por arriba del percentil 90.

La hipertensión arterial pulmonar fue documentada por ecocardiograma (todos los casos contaron con ecocardiograma dentro de los primeros tres días de vida extrauterina). El grado de hipertensión pulmonar se clasificó en leve (25 a 30 mmHg de presión de la arteria pulmonar), moderada (mayor de 30 a 40 mmHg) y severa (mayor de 40 mmHg).

Para el tratamiento de la hipertensión pulmonar se obtuvo información del tiempo de duración con oxígeno no invasivo y ventilación mecánica. Se registraron los datos de pacientes que recibieron tratamiento médico con: óxido nítrico, sildenafil, milrinona y surfactante como adyuvante de la alteración que genera o exacerba la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido, pues en neonatos cercanos a término y de término las enfermedades parenquimatosas pulmonares suelen asociarse con deficiencia de surfactante.

Se registraron los días de estancia hospitalaria, desde su ingreso a cuna o a la unidad de cuidados intensivos neonatales hasta su egreso, ya sea por defunción o alta, y se consideró resuelta

la hipertensión arterial pulmonar cuando el último ecocardiograma no mostró evidencia de la enfermedad y el paciente no requirió apoyo de oxígeno suplementario.

Los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad del Hospital Español de México aprobaron el protocolo de estudio, que fue desarrollado según los criterios de la declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se realizaron comparaciones entre las variables de género, peso para la edad gestacional, semanas de gestación al nacimiento, indicación de corticosteroides prenatales y método de interrupción del embarazo asociados con hipertensión arterial pulmonar del recién nacido (leve, moderada y severa). Se utilizaron las pruebas de χ^2 y exacta de Fisher para las variables categóricas y el análisis de varianza (ANOVA) para variables continuas. Para el análisis de la información se utilizó el programa estadístico SAS *University Edition* (Boston University). Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 80 recién nacidos, 60% (44) de género masculino. El promedio de semanas de gestación al nacimiento fue de 33.48 (± 3.46) y de peso al nacimiento de 1,670.8 (± 813.9). El 30% tuvo peso bajo para la edad gestacional, 79.2% (65) requirió la aplicación de corticosteroides prenatales (mínimo en una ocasión) para inducción de maduración pulmonar y 100% nació por cesárea. Todos los pacientes recibieron apoyo ventilatorio; 29% (23) manifestó hipertensión arterial pulmonar leve, 61% (49) moderada y 10% (8) severa. De los neonatos que recibieron apoyo ventilatorio, 60.0% (48) requirió venti-

lación mecánica, 26.3% (21) casco cefálico, 7.5% (6) ventilación de alta frecuencia y 6.2% (5) presión positiva continua. No se encontraron diferencias significativas en la clasificación de hipertensión pulmonar del recién nacido (Cuadro 1).

Por lo que se refiere a las condiciones de los recién nacidos al ingreso al hospital, se encontró que el promedio de días de estancia hospitalaria fue de 38.5 (± 24.4); 51 (63.7%) pacientes consumieron sildenafil en el hogar, 16 (20.0%) tuvieron displasia broncopulmonar, 13 (16.2%) requirieron oxígeno ambulatorio y 10 (12.5%) fallecieron. En el Cuadro 2 se describen las condiciones de los pacientes al momento del egreso; no se registraron diferencias significativas entre los distintos grados de hipertensión arterial pulmonar. Del total de pacientes ingresados, 59 (73.7%) fueron dados de alta, 11 (13.7%) permanecieron hospitalizados y 10 (12.5%) fallecieron por hipertensión arterial pulmonar, sin encontrarse relación con la severidad. Del los pacientes que fueron dados de alta, 51 (63.7%) continuaron en tratamiento domiciliario con sildenafil y 81 (6.2%) con oxígeno ambulatorio. La principal complicación fue broncodisplasia pulmonar (20%).

Dentro de los tipos de apoyo ventilatorio no invasivos, el más utilizado fue el casco cefálico (36%) en pacientes con hipertensión pulmonar moderada y de los invasivos la ventilación mecánica (50%) en neonatos con cualquiera de las tres categorías de hipertensión pulmonar. Menos de 10% requirió ventilación de alta frecuencia o presión positiva continua en las tres categorías de hipertensión pulmonar. Respecto del tratamiento de hipertensión pulmonar, según la severidad, todos los pacientes recibieron sildenafil (100%) o milrinona (70%) y el protocolo con menor prescripción fue el óxido nítrico.

**Cuadro 1.** Características de los recién nacidos con diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Variables	Hipertensión pulmonar			p
	Leve n=23 n (%)	Moderada n=49 n (%)	Severa n=8 n (%)	
Género				0.789
Femenino	8 (34.8)	20 (40.9)	4 (50.0)	
Masculino	15 (65.2)	29 (59.2)	4 (50.0)	
Semanas de gestación al nacimiento				0.759
24-27.6	1 (4.4)	4 (8.1)	0 (0.0)	
28-33.6	14 (60.9)	33 (67.5)	5 (62.5)	
34-36.6	6 (26.0)	6 (12.2)	2 (25.0)	
>37	2 (8.7)	6 (12.2)	1 (12.5)	
Peso al nacimiento (g) (media:DS)	1,685.22 (± 806.46)	1,633.13 (± 788.34)	1,948.75 (± 1017.33)	0.644
Peso para la edad gestacional				0.433
*PEG	7 (30.4)	14 (28.6%)	3 (37.5)	
AEG	15 (65.2)	34 (69.4%)	4 (50.0)	
GEG	1 (4.4)	1 (2.0%)	1 (12.5)	
Semanas de gestación al primer ecocardiograma (media:DS)	34.15 (± 3.84)	32.9 (± 3.39)	34.72 (± 2.2)	0.738
Aplicación de corticosteroides prenatales				
Sí	16 (69.5)	45 (88.2)	4 (50.0)	0.016
No	7 (30.5)	4 (11.8)	4 (50.0)	
Vía de finalización del embarazo				-----
Cesárea	23 (100)	49 (100)	8 (100)	

*PEG: pequeño para la edad gestacional; AEG: adecuado para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional.

Cuadro 2. Clasificación de los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar al egreso.

	Leve n=23 n (%)	Moderada n=49 n (%)	Severa n=8 n (%)	p
Días de estancia hospitalaria (media:DS)	40.6 (± 25.7)	38.40 (± 24.41)	33.0 (± 23.21)	0.492
Días de apoyo ventilatorio (media:DS)	17.82 (± 17.85)	17.57 (± 17.85)	10.87 (± 10.66)	0.434
Oxígeno ambulatorio	3 (13)	8 (15.7)	2 (25.0)	0.732
Sildenafil en el hogar	15 (65.2)	31 (63.2)	5 (62.5)	0.984
Displasia broncopulmonar	5 (21.7)	10 (20.4)	1 (12.5)	0.848
Defunción	3 (13)	6 (12.2)	1 (12.5)	0.995

DISCUSIÓN

Como se observa en el estudio aquí realizado, existen diferentes tipos de tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido. El objetivo principal de estos medicamentos es mejorar el grado de oxemia e incrementar el reclutamiento alveolar.^{8,10}

Los únicos tratamientos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la hipertensión arterial pulmonar en el recién nacido son el apoyo ventilatorio invasivo o no invasivo y el óxido nítrico. El resto de los medicamentos (sildenafil, milrinona y bosentan)¹¹ continúan en estudio y aunque se han aprobado por la FDA para su indicación en adultos, se requieren investigaciones adicio-

nales para determinar su efectividad en recién nacidos.^{8,12,13}

Todos los neonatos con hipertensión pulmonar recibieron algún tipo de apoyo ventilatorio y sildenafil, y 40% requirió un método más invasivo de apoyo ventilatorio. El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar cambia conforme se adoptan nuevas modalidades de ventilación, sobre todo con la incorporación de terapéuticas probadas y comprobadas,^{8,10,14} cuya efectividad se ha demostrado en ensayos clínicos del tratamiento de la broncodisplasia pulmonar, principalmente el óxido nítrico y sildenafil.² En nuestro estudio 63% de los pacientes continuaron con indicación de sildenafil en el hogar, aunque no todos manifestaron broncodisplasia pulmonar.

Desde el decenio de 1990 el tratamiento concomitante de ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico ha demostrado efectividad en el tratamiento de la hipertensión pulmonar moderada-severa, que se refleja en mejoría clínica y menor requerimiento de otros métodos, como la circulación con membrana extracorporeal.^{8,11} Sin embargo, debido a su elevado costo, aún no se encuentran disponibles en hospitales de segundo nivel, por lo que es importante incorporar estos nuevos protocolos, con la finalidad el proporcionar un mejor tratamiento a los pacientes.

Observamos que menos de 20% de los pacientes con hipertensión pulmonar moderada o severa requirieron óxido nítrico como parte del tratamiento y menos de 10% de los casos con hipertensión pulmonar moderada tuvieron ventilación de alta frecuencia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tuvo evolución favorable con otro tipo de tratamiento. De acuerdo con nuestros resultados, 88% de los pacientes fueron dados de alta y 20% tuvieron, como

principal complicación, broncodisplasia pulmonar. El sildenafil es un potente vasodilatador pulmonar selectivo; además, por su bajo costo y buena biodisponibilidad por vía enteral, es una alternativa razonable para combinarse con otros tratamientos.

En la mayoría de los pacientes (70%) también se indicó milrinona como tratamiento coadyuvante, pues ha demostrado eficacia en el control de la hipertensión pulmonar resistente al tratamiento con óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia.^{6,8} El surfactante también ha demostrado resultados satisfactorios en recién nacidos con hipertensión pulmonar causada por enfermedad de membrana hialina;⁸ sin embargo, en nuestro estudio registramos un bajo porcentaje de pacientes tratados con surfactante, sildenafil y ventilación mecánica.

Existen diferentes protocolos de tratamiento para recién nacidos con hipertensión arterial pulmonar que aún continúan en estudio; no obstante, el estudio aquí realizado demostró mejoría clínica con los protocolos instaurados.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los pacientes tuvo evolución favorable (73.7%) y se observó que sildenafil es un medicamento efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido. Se requieren estudios adicionales, con asignación al azar, que comparen al sildenafil con un nuevo vasodilatador para evaluar y comprobar su eficacia y seguridad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades del Hospital Español de México y a la Universidad La Salle por las facilidades otorgadas para efectuar esta investigación.



REFERENCIAS

1. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell A. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007;120:e272-e282.
2. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:149-153.
3. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Hum Dev* 2015;91:285-289.
4. Nair PMC, Bataclan MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Saudi Med J* 2004;25:693-699.
5. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F223-F228.
6. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012;39(1):149-164.
7. 7Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:169-177.
8. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20(4):262-271.
9. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2015:5-9.
10. Iacovidou N, Syggelou A, Fanos V, Xanthos T. The use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review of the literature. *Curr Pharm Des* 2012;18:3034-3045.
11. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014;38:78-91.
12. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 2012;32(8):608-613.
13. Shah P, Ohlsson A. Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. *Cochrane Database System Rev* 2011;8:CD005494. DOI: 10.1002/14651858.CD005494.
14. Gitto E, Pellegrino S, Aversa S, Romeo C, Trimarchi G, Barberi I, et al. Oxidative stress and persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with inhaled nitric oxide and different oxygen concentrations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(9):1723-1726.