



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO**

“RESPUESTA ECOGRÁFICA Y GASOMÉTRICA DEL LEVOSIMENDÁN EN
RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO Y PRETÉRMINO CON HIPERTENSIÓN
PULMONAR PERSISTENTE Y FALLA VENTRICULAR DERECHA DEL HOSPITAL
STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO DE ABRIL DE 2018 A MARZO DE 2022”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

Realizada por:

DRA. VIVIANA ANTONIO GONZÁLEZ

Residente de Pediatría

Tutor:

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR

Asesor de Tesis:

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR

FIRMA:  _____

INVESTIGADORES ASESORES

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

FIRMA:  _____

DR. ALBERTO ZÁRATE FUENTES

FIRMA:  _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. VIVIANA ANTONIO GONZÁLEZ

FIRMA:  _____

AUTORIZACIONES



DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO



DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
TUTOR DE TESIS
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer primero a mis padres, quienes a pesar de los kilómetros que nos separan, siempre me han apoyado física y emocionalmente en este camino de la medicina. Gracias por todo su amor y comprensión aun en los días en los que llegué al límite. Gracias por nunca dejar de creer ni confiar en mí. Pero, sobre todo, por luchar conmigo cada una de mis batallas; nunca me he sentido sola. Me encuentro en una deuda infinita con ustedes. Los amo.

A toda mi familia, principalmente a mi tía Edith que es como una segunda madre para mi, así como a mis padrinos José Manuel y Arcelinda, quienes me han adoptado como hija propia y nunca han dejado de “echarme porras” para motivarme a seguir superándome día tras día.

A mis amigos: Jhoana, quien realmente es mi hermana de otra madre y cuya capacidad de escucharme, hacerme reír y neutralizar mis inquietudes cuando estoy al borde del “caos” ha sido fundamental para mantenerme de pie. Nadi, por literalmente absorber con dulzura una parte de este trabajo y ayudarme a desanudar el análisis estadístico de esta tesis como si fuera la suya. Kari, por orientarme amorosa y desinteresadamente también en el análisis estadístico mientras ambas intentábamos sobrevivir a la guardia y posguardia este mes. Karen, Gaby, Lalo e Iván, quienes, de no haberme aconsejado con cariño, equilibrio, templanza y sabiduría en este año, no habría acertado en muchas decisiones que me facilitaron la existencia. Mar, Karla y Alex por ayudarme a buscar información hasta en el lugar más recóndito del hospital para que pudiera concluir con mi base de datos; no lo habría logrado sin ustedes.

A mi jefe de enseñanza y maestro, el Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar, por compartir con paciencia todos sus conocimientos y experiencias conmigo a lo largo de esta residencia; lo admiro y lo aprecio mucho.

Y por último al Dr. Alberto Zárate Fuentes, al Dr. Pedro Iván Barrera Martínez y la Dra. Erika Ramírez Cortés quienes, sin su impulso, esfuerzo, tiempo y conocimiento, jamás habría logrado atravesar este enigma de la tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	9
<i>Definición</i>	9
<i>Epidemiología</i>	13
<i>Factores de riesgo</i>	14
<i>Fisiopatología</i>	15
<i>Etiopatogenia</i>	25
<i>Manifestaciones clínicas</i>	28
<i>Diagnóstico</i>	32
<i>Manejo terapéutico</i>	35
<i>Levosimendán</i>	44
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	51
JUSTIFICACIÓN	51
OBJETIVOS	52
<i>Objetivo general</i>	52
<i>Objetivos específicos</i>	52
DISEÑO DEL ESTUDIO	53
POBLACIÓN	53
CRITERIOS DE SELECCIÓN	53
<i>Criterios de inclusión</i>	53
<i>Criterios de exclusión</i>	53
MATERIALES Y MÉTODOS	53

TAMAÑO DE LA MUESTRA	54
VARIABLES DEL ESTUDIO	54
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
CONSIDERACIONES ÉTICAS	57
PRESUPUESTO	57
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	57
RESULTADOS	58
DISCUSIÓN	63
CONCLUSIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

RESUMEN

Introducción: La Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) se caracteriza por una elevación de las presiones de la arteria pulmonar y por ende en una exposición prolongada del ventrículo derecho a una alta poscarga que, en conjunto, contribuyen a la morbi-mortalidad de este grupo etario. El tratamiento estándar actual incluye fármacos prometedores. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo. Es aquí donde protagoniza el levosimendán, un innovador sensibilizador de calcio que pudiera ser de gran utilidad tras poseer efectos no solo de inotropismo, sino de vasodilatación sistémica y pulmonar, así como de cardio-protección. *Objetivos:* Describir la respuesta terapéutica a nivel de ecocardiograma y gasometría con el uso de levosimendán en neonatos que padezcan hipertensión pulmonar persistente con falla ventricular derecha en el Hospital Infantil Privado del 2018 al 2022. *Material y métodos:* Se identificaron 22 pacientes que requirieron administración de levosimendán. Se excluyeron 11 pacientes: 7 por defunción y 2 que no cumplieron los criterios de inclusión. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables demográficas. Se realizaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas y estas se reportaron como medias y promedios. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencia y porcentajes. Para identificar la asociación entre el uso de levosimendán y mejoría en las variables del ecocardiograma y gasometría se obtuvo el valor de p mediante la prueba T de Student. *Resultados:* Se realizó un ecocardiograma transtorácico previo a la administración de levosimendán y otra terminada la infusión, se analizaron los valores de la PSVD, TSVI, PSAP, TAPSE y FEVI. Se encontró que hubo cambio estadísticamente significativo para los valores de PSDV (p 0.009) y TAPSE (p 0.006). *Discusión y conclusiones:* Si bien se evidenció un cambio significativo en dos de las variables ecográficas con mayor relevancia en el seguimiento de la HPPRN, no es posible discernir entre si es un efecto neto de la infusión de levosimendán o su asociación con otros fármacos cardiovasculares. Por lo que es necesario realizar un estudio prospectivo o en su defecto, eliminar el sesgo que estas terapias pudieran ocasionar. Sin embargo, resulta prometedor el uso de levosimendán como una de las principales líneas de tratamiento en casos refractarios en centros con acceso a las mismas.

Palabras clave: levosimendán, Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPRN), falla ventricular derecha.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension (PPHN) is characterized by elevated pulmonary artery pressures and therefore prolonged exposure of the right ventricle to a high afterload that, together, contribute to the morbidity and mortality of this group age. Current standard treatment includes promising drugs. However, the prognosis remains poor. This is where levosimendan takes protagonism, an innovative calcium sensitizer that could be very useful after having effects not only of inotropism, but also of systemic and pulmonary vasodilation, as well as cardio-protection.

Objectives: To describe the therapeutic response at the level of echocardiogram and gasometry with the use of levosimendan in neonates suffering from pulmonary hypertension with right ventricular failure in the Hospital Infantil Privado from 2018 to 2022.

Material and methods: 22 patients who required administration of levosimendan were identified. 11 patients were excluded: 7 due to death and 2 who did not meet the inclusion criteria. A descriptive statistical analysis was performed for the demographic variables. Normality tests were performed for the quantitative variables and these were reported as means and means. For qualitative variables, frequency and percentages were used. To identify the association between the use of levosimendan and improvement in the variables of the echocardiogram and blood gases, the p value was obtained using the Student's t-test.

Results: A transthoracic echocardiogram was performed prior to the administration of levosimendan and another after the infusion, the values of RVSP, LVOT, PSAP, TAPSE and LVEF were analyzed. It was found that there was a statistically significant change for the values of PSDV (p 0.009) and TAPSE (p 0.006).

Discussion and conclusions: Although a significant change was found in two of the most relevant ultrasound variables in the follow-up of PPHN, it is not possible to discern whether it is a net effect of levosimendan infusion or its association with other cardiovascular drugs. Therefore, it is necessary to carry out a prospective study or, to eliminate the bias that these therapies could cause. However, the use of levosimendan as one of the main lines of treatment in refractory cases in centers with access to them is promising.

Keywords: levosimendan, Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension (PPHN), right ventricular failure.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPRN) se caracteriza por una elevación de las presiones de la arteria pulmonar y por ende en una exposición prolongada del ventrículo derecho a una alta poscarga que, en conjunto, contribuyen a la morbilidad y la mortalidad tanto de los recién nacidos a término y prematuros.

La HPPRN confluye en una amplia gama de etiologías, desde idiopática hasta síndromes de aspiración, sepsis y alteraciones congénitas de la vía aérea como hernia diafragmática. Independientemente de estas, son pacientes que cursan con una resistencia vascular pulmonar alta, siendo esta la característica fisiopatológica distintiva de la HPPRN.

La evaluación hemodinámica de estos pacientes comienza con una historia clínica completa para identificar las influencias maternas, perinatales y posnatales pertinentes que pueden aumentar el riesgo de compromiso cardiovascular. Dado que la medición objetiva del gasto cardíaco, el flujo sanguíneo sistémico y la perfusión de órganos diana siguen siendo un gran desafío, la evaluación debe combinar varios parámetros clínicos (es decir, saturaciones de oxígeno, presión arterial continua, frecuencia cardíaca, etc.), marcadores bioquímicos (lactato, exceso de base) y modalidades de imagen (ecocardiografía) para proporcionar la imagen más completa y precisa de la causa de la inestabilidad hemodinámica, y ofrecer un mejor enfoque terapéutico. El uso de la ecocardiografía para evaluar la HPPRN y la salud cardiovascular en los recién nacidos ahora se ha convertido en el estándar de atención con un reconocimiento cada vez mayor de que puede proporcionar información hemodinámica importante.

El tratamiento estándar actual incluye fármacos prometedores. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo. Por lo tanto, surge la necesidad de encontrar terapias efectivas para mejorar los resultados de estos pacientes. Es aquí donde entra en protagonismo el levosimendán, un innovador sensibilizador de calcio, al cual se le han atribuido 3 efectos farmacológicos principales: inotrópico, vasodilatación y cardioprotección. Estos podrían ser de importante utilidad para el manejo de neonatos con hipertensión pulmonar asociada a falla ventricular derecha.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

Esta enfermedad fue por primera vez descrita en 1969 por Gersony, et al; en ese entonces se denominó persistencia de la circulación fetal (PCF) y no fue hasta la década de los 2000 que se acuñó el nombre de hipertensión pulmonar persistente neonatal o del recién nacido (HPPN ó HPPRN), que define con más exactitud la fisiología del proceso.⁵

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), es un síndrome cardiopulmonar grave caracterizado por una presión arterial pulmonar media elevada (mPAP) y por ende una exposición prolongada del ventrículo derecho a una poscarga también alta; todo ello derivado a su vez del incremento persistente de la resistencia vascular pulmonar (PVR) que causa hipoxemia grave debido a la disminución del flujo sanguíneo pulmonar y a la derivación de la sangre de derecha a izquierda a través del foramen oval (FO) y el conducto arterioso (CA) después del nacimiento, lo que impide la transición hacia el patrón de la circulación extrauterina normal.^{1,6}

Fisiológicamente, la mPAP está directamente relacionada con el flujo sanguíneo pulmonar (PSP), la resistencia vascular pulmonar (PVR) y la presión de enclavamiento arterial pulmonar (PAWP) mediante la ecuación ¹¹:

$$\text{mPAP} = (\text{PSP} \times \text{PVR}) + \text{PAWP}$$

En 2018, se llevó a cabo el 6º y más reciente Simposio Mundial sobre la Hipertensión Pulmonar (WSPH, por sus siglas en inglés: World Symposium in Pulmonary Hypertension) en Niza, Francia en donde, si bien se actualizaron muchos aspectos de la clasificación, el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP), quizás el cambio más impactante fue su definición hemodinámica, sugiriendo que esta última ahora se determinara como una presión arterial pulmonar media (mPAP, por sus siglas en inglés mean pulmonary artery pressure) de > 20 mmHg (tanto para hipertensión pulmonar de tipo pre como para postcapilar; una disminución de la definición anterior [del año 2008] de mPAP > 25 mmHg).^{2, 50}

Los autores de este simposio citaron una serie de razones para el cambio. Consideraron que los puntos de corte anteriores se eligieron arbitrariamente y no se basaron en datos fisiológicos. Estudios previos han demostrado que un mPAP de 25 era más de dos desviaciones estándar por encima de la norma para la población. En una revisión de 2009 de todos los datos publicados sobre la presión arterial pulmonar en personas sanas, se identificó una mPAP normal de $14 \pm 3,3$ mmHg, lo que llevó a los autores a sugerir que una mPAP > 25 mmHg no incluía necesariamente a todas las personas con presiones pulmonares anormalmente elevadas.²

Esto también se señaló en la 5.^a WSPH, pero el cambio no se hizo principalmente debido a la preocupación por las consecuencias de un sobrediagnóstico de HP, así como a la falta de evidencia de que los pacientes en el rango previamente considerado "límite" ("borderline") (mPAP 21 –24 mmHg) tuvieron peor evolución.²

La actualización de la definición hemodinámica de HP se realizó en este último simposio porque ahora existen cuatro estudios que sugieren que los pacientes con presiones pulmonares superiores a 20 mmHg sufren peores resultados clínicos. Un estudio de pacientes con esclerosis sistémica encontró que el 42% de los participantes con mPAP 21–24 mmHg desarrollaron HP evidente (mPAP > 25 mmHg) durante 2 años de seguimiento con 14% muertes por sufrimiento a pesar de la terapia.²

Los autores argumentan que estos datos sugieren que las presiones de la arteria pulmonar (AP) 2 desviaciones estándar por encima de la media pueden estar asociadas con el riesgo de HP futura y una mayor mortalidad, al menos en la población con esclerosis sistémica). Además, varios estudios más amplios de la población general han demostrado recientemente una peor supervivencia en pacientes con HP limítrofe. Dados estos nuevos datos, el grupo de trabajo acordó que ahora existe evidencia para incluir pacientes con mPAP >20 mmHg bajo el diagnóstico de HP.²

Sin embargo, el cambio no se ha realizado sin la resistencia de los expertos en la materia. Gibbs y Torbicki publicaron una refutación de los procedimientos actualizados en el *European Respiratory Journal* en febrero de 2019, argumentando que faltan datos para respaldar el cambio en la definición hemodinámica de HP. Señalan que la adición de una categoría para “HP limítrofe” se ha abordado en simposios anteriores y que la preocupación anterior por el sobrediagnóstico, que condujo a su eliminación de las guías, sigue siendo válida.²

También argumentan que hacer este cambio sin datos que sugieran que el tratamiento de pacientes con un mPAP de 21 a 24 mmHg mejora los resultados es prematuro. Su posición de que los ensayos seleccionados citados en la definición actualizada no nos dicen nada acerca de la gran mayoría de los pacientes de interés no carece de mérito, ya que la mayoría de los estudios incluyeron poblaciones que se sabe que tienen un alto riesgo de desarrollar HP.²

Además, Gibbs y Torbicki argumentan que el argumento de las dos desviaciones estándar no es consistente, ya que los valores de corte de presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PAWP por sus siglas en inglés: Pulmonary Artery Wedge Pressure) y la resistencia vascular pulmonar (PVR por sus siglas en inglés: pulmonary vascular resistance) no cumplen con estos mismos criterios. De hecho, algunos expertos han abogado por revisar también el límite de PVR de ≥ 3 unidades Wood (WU, por sus siglas en inglés: Wood Units) a 2 WU o incluso a 1.5 WU, lo que potencialmente crearía otra cohorte de pacientes que están siendo "perdidos" tanto por las viejas como nuevas definiciones hemodinámicas.²

Desde la publicación de las actas del 6° WSPH, varios estudios retrospectivos han analizado cuántos pacientes se “omitieron” en cohortes anteriores. Jafar et al. analizaron retrospectivamente una cohorte de pacientes con alto riesgo de HP que se sometieron a un cateterismo cardíaco derecho (CCD) entre 2005 y 2019. De los 268 pacientes que se sometieron a CCD, 137 (51%) fueron diagnosticados originalmente con varias etiologías de HP. Cuando se aplicó la nueva definición (mPAP >20 mmHg) retrospectivamente, siete de los 131 pacientes que previamente no cumplían los criterios para HP fueron diagnosticados retroactivamente con HP.²

Los autores observaron que el único paciente con HP que se "pasó por alto" con la definición anterior tenía una enfermedad estable sin signos ni síntomas de progresión a los 7 años después de la CCD. Curiosamente, de los 124 que aún no cumplían los criterios para HP, 76 tenían un mPAP 20 mmHg, pero tenían una PAWP \leq 15 mmHg y una PVR $<$ 3 WU. ²

Además de este importante cambio en el límite de mPAP para el diagnóstico de HP, la PVR ahora se incluye en los criterios de diagnóstico de todas las formas de HP. Anteriormente, PVR solo se incluía en la definición del grupo 1 de PH. Además, se revisó el diagnóstico de PH precapilar, PH poscapilar y PH precapilar y poscapilar combinados y todos incluyen un punto de corte de RVP en sus definiciones. Además, otras formas de HP precapilar (grupo 3 y grupo 4) también incluyen un corte de PVR de \geq 3 WU en su definición. Los detalles del diagnóstico hemodinámico de estas formas de HP se discutirán más adelante. ²

La presión arterial pulmonar normal es prácticamente independiente de la edad fuera del período neonatal con una media de 14 ± 3 mm Hg. Sin embargo, esta definición de HP no es en su totalidad válida en el recién nacido porque, incluso en circunstancias normales, nacemos relativamente hipertensos pulmonares. ¹⁰

Desde un punto de vista práctico, la hipertensión pulmonar también puede definirse como una presión arterial pulmonar $>50\%$ de la presión arterial sistémica. ^{2,4}

Si bien las implicaciones de la nueva definición hemodinámica aún están comenzando a desarrollarse, sigue existiendo incertidumbre sobre cómo tratar a estos pacientes. Como mínimo, deben ser seguidos de cerca en un centro experto, ya que tienen un alto riesgo de progresión. ²

EPIDEMIOLOGÍA

La HPPRN generalmente se presenta en recién nacidos a término, aunque también contribuye en forma significativa a la morbimortalidad de los recién nacidos posttérmino y pretérmino tardíos. De hecho, si bien se ha pensado que el diagnóstico es raro en bebés de muy bajo peso al nacer (<1500 g), los datos de un estudio multicéntrico retrospectivo concluido en el 2012 en Japón sugieren que la prevalencia de HPPRN ha aumentado en bebés extremadamente prematuros (edad gestacional <28 semanas) y el riesgo aumenta con la disminución de edad gestacional.⁸

La incidencia ha cambiado en la última década debido a la disminución de las patologías asociadas con este síndrome, entre ellas la reducción del síndrome de aspiración de meconio y el número de embarazos posfechados. En contraparte, el aumento de HTTP secundaria al síndrome de distrés respiratorio ha aumentado debido al mayor número de cesáreas entre las semanas 34 y 37.⁶

En general, la incidencia se estima en 2 por cada 1000 nacidos vivos y representa hasta el 4% de todos los ingresos en algunas unidades neonatales terciarias.¹¹ La mortalidad también ha venido en descenso, pues en la década de los ochenta del siglo pasado se estimaba entre el 11 y el 34%; ahora se conoce que es inferior al 10% como resultado de las mejoras en la atención materna y el recién nacido en centros de tercer y cuarto nivel de atención.^{6,7} Sin embargo, los recién nacidos que sobreviven a menudo requieren soporte cardiorrespiratorio prolongado, tienen una estancia hospitalaria prolongada y tienen un alto riesgo de resultados adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico.¹¹ Por ello la importancia de disminuir la heterogeneidad de su abordaje y la brecha entre la literatura y la práctica clínica real, así como proporcionar recomendaciones basadas en la experiencia y evidencia científica sobre nuevas opciones terapéuticas a través de estudios clínicos.

FACTORES DE RIESGO

Existe una base de datos de La Oficina de Planificación y Desarrollo de la Salud Estatal de California que vinculó las altas hospitalarias maternas e infantiles en un período de 4 años (2007 a 2011) y el análisis de regresión múltiple identificó los siguientes factores de riesgo de HPPRN: edad gestacional de 34 a <37 semanas (es decir, bebés prematuros tardíos), raza materna negra, bebés que eran grandes o pequeños para la edad gestacional, y madres con diabetes preexistente y gestacional, obesidad y edad avanzada.⁷

Los estudios genéticos han seguido revelando nuevos factores de riesgo genéticos para la hipertensión arterial pulmonar y la enfermedad veno-oclusiva pulmonar.²

Asimismo, se han descrito como factores de riesgo prenatales la exposición intrauterina a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante la segunda mitad del embarazo, siendo estos últimos asociados con un riesgo de presentar HPPRN seis veces mayor en comparación con los lactantes no expuestos.⁹

La mayoría de los casos de HPPRN se asocian con enfermedades que alteran el parénquima pulmonar, tal como el síndrome de aspiración de meconio, el síndrome de dificultad respiratoria y otras anomalías y trastornos del tracto respiratorio que incluyen neumonía, sepsis y hemia diafragmática; sin embargo, algunos de los neonatos pueden presentar HPPRN primaria, pues no cursan con enfermedad pulmonar que pudiera explicar su etiología.⁶

Otras causas que condicionan la severidad de los síntomas, menor respuesta y mayor mortalidad son la displasia alveolocapilar, defectos genéticos en la síntesis de surfactante, hipoplasia pulmonar severa secundaria a oligohidramnios.⁶

Por otra parte, los factores asociados con un menor riesgo de HPPRN incluyeron el sexo femenino, el origen étnico hispano y la gestación múltiple.⁷

FISIOPATOLOGÍA

El manejo de la HPPRN es complejo y requiere una comprensión firme de la circulación de transición y los factores que afectan la resistencia vascular pulmonar para brindar soporte cardiovascular y respiratorio inicial.

Circulación fetal y posnatal

En el útero, los pulmones del feto están llenos de líquido amniótico y no participan en el intercambio de gases; la resistencia vascular pulmonar (PVR) es alta (alrededor de 10 veces mayor a los niveles del recién nacido) y la resistencia vascular sistémica es baja en virtud de la circulación placentaria.⁵

Numerosos factores contribuyen al alto tono vascular pulmonar en el útero, como factores mecánicos (compresión de las pequeñas arteriolas pulmonares por los alvéolos llenos de líquido y falta de distensión rítmica), la presencia de bajas tensiones de oxígeno alveolar y arteriolar, y una relativa falta de vasodilatadores. La baja tensión de oxígeno y los niveles elevados de mediadores vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1) y el tromboxano desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de una PVR fetal elevada. La serotonina aumenta la PVR fetal y el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el embarazo se ha asociado con una mayor incidencia de HPPRN.¹

La endotelina-1 sintetizada por las células del endotelio vascular es un potente vasoconstrictor y actúa a través de dos receptores: ET_A y ET_B. El receptor ET_A juega un papel crítico en la vasoconstricción mientras que el receptor ET_B juega un papel importante en la vasodilatación. El bloqueo selectivo del receptor ET_A causa vasodilatación pulmonar fetal. La vasoconstricción inducida por ET-1 está mediada por calcio. La vasodilatación pulmonar a la estimulación del receptor ET_B está mediada por el óxido nítrico (ON) derivado del endotelio.¹

La vasoconstricción en respuesta a la baja tensión de oxígeno contribuye a una RVP alta en el feto de cordero a medida que se acerca el término. La producción basal de agentes vasodilatadores como la prostaciclina (PGI₂) y el ON es baja en el feto. La respuesta al ON depende de la actividad de su enzima diana, la guanilato ciclasa soluble (sGC). En el feto ovino (la gestación a término es de 145 a 147 días), los

niveles de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de sGC son bajos durante la gestación pretérmino temprana (126 días) y aumentan significativamente durante la gestación pretérmino tardía y temprana a término (137 días). Hay abundante actividad de sGC en el pulmón al final de la gestación y al comienzo del período neonatal y disminuye gradualmente en ratas adultas. Los bajos niveles de actividad de sGC arterial pulmonar durante las etapas canaliculares tardías y saculares tempranas del desarrollo pulmonar son probablemente responsables de la respuesta deficiente al óxido nítrico inhalado (ONi) observada en los recién nacidos prematuros < 29 semanas de gestación.¹

Es así como en la circulación fetal el ventrículo derecho (VD) se vuelve dominante y la sangre se desvía de derecha a izquierda a través del foramen oval y el conducto arterial para evitar la vasculatura pulmonar de alta resistencia. Por tanto, los circuitos pulmonar y sistémico funcionan en paralelo, pues tanto el ventrículo derecho como el izquierdo expulsarán sangre a la aorta, con la subsiguiente perfusión de la placenta: el órgano fetal de la respiración.¹

El flujo de sangre pulmonar a los pulmones llenos de líquido es bajo (aproximadamente 8-10% del gasto ventricular combinado en un feto ovino). Sin embargo, estudios de flujo Doppler fetal humano más recientes demuestran un flujo sanguíneo pulmonar mucho mayor (13 % del gasto ventricular combinado a las 20 semanas de gestación, que aumenta al 25 % a las 30 semanas y al 21 % a las 38 semanas.¹

Por el contrario, la circulación postnatal madura opera en serie. Todo el retorno venoso pasa por el lado derecho del corazón hacia el pulmón, donde se produce el intercambio de gases. La sangre oxigenada regresa al lado izquierdo del corazón y se bombea a la circulación sistémica para el suministro de oxígeno a los tejidos. No se produce mezcla entre los dos lados de la circulación.⁵

Circulación de transición

Una serie de eventos circulatorios tienen lugar en el nacimiento para asegurar una transición suave de la vida fetal a la extrauterina. El pinzamiento del cordón umbilical elimina la circulación placentaria de baja resistencia, aumentando la presión arterial sistémica. Al mismo tiempo, varios mecanismos operan para reducir rápidamente la presión arterial pulmonar y aumentar el flujo sanguíneo pulmonar. De estos, los estímulos más importantes parecen ser la ventilación de los pulmones y el aumento de la tensión de oxígeno. Con el inicio de la respiración, los pulmones fetales llenos de líquido se distienden con aire. Hay una mejor oxigenación del lecho vascular pulmonar, disminuyendo aún más la RVP. ¹

Hay un aumento de ocho veces en el flujo sanguíneo pulmonar, lo que eleva la presión auricular izquierda, cerrando el foramen oval. A medida que la PVR desciende por debajo de la RVS, se produce una inversión del flujo a través del conducto arterioso. El aumento de la saturación arterial de oxígeno conduce al cierre del conducto arterioso y del conducto venoso en las primeras horas después del nacimiento. En la fase final de la transición vascular pulmonar neonatal, la disminución adicional de la RVP se acompaña de una remodelación estructural rápida de todo el lecho pulmonar, desde las arterias pulmonares principales hasta los capilares. ¹

El endotelio vascular libera varios productos vasoactivos que desempeñan un papel principal en la transición pulmonar al nacer. La producción de NO en el endotelio pulmonar aumenta notablemente en el momento del nacimiento. Se cree que el oxígeno es un catalizador importante para esta mayor producción de NO, aunque el mecanismo preciso no está claro. Aumenta la fosforilación oxidativa y la liberación de ATP de los glóbulos rojos, que es un vasodilatador pulmonar durante la vida fetal y un estímulo potencial para la producción de NO endotelial. En arterias intrapulmonares aisladas de fetos de oveja casi a término, tanto la liberación basal como la estimulada de NO aumentan con el aumento de la tensión de oxígeno. ¹

La tensión de cizallamiento resultante del aumento del flujo sanguíneo pulmonar y el aumento de la oxigenación también inducen la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), lo que contribuye a la vasodilatación pulmonar mediada por ON después del nacimiento. ¹

El óxido nítrico ejerce su acción a través de sGC y cGMP. Bloch et al informan que la expresión de sGC es mayor en ratas de gestación tardía y recién nacidas que en ratas adultas, lo que puede explicar la mejor respuesta al ON en los recién nacidos. Existe una regulación de desarrollo similar de la expresión y actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) específica de cGMP. La expresión de PDE5 en los pulmones aumenta durante la gestación y en el período neonatal inmediato. ¹

La vía del ácido araquidónico-prostaciclina también juega un papel importante en la transición al nacer. La enzima ciclooxygenasa actúa sobre el ácido araquidónico para producir endoperóxidos de prostaglandinas. Las prostaglandinas activan la adenilato ciclasa para aumentar las concentraciones de AMPc en las células del músculo liso vascular. La inhibición de la producción de prostaciclina por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante la última etapa del embarazo se ha asociado con HPPRN, aunque se ha cuestionado recientemente. El péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP) dilatan la vasculatura pulmonar fetal al aumentar el GMPc a través de la guanilato ciclasa particulada (pGC) y pueden desempeñar un papel en la transición vascular pulmonar al nacer. Toda condición que interfiera con el declive postnatal normal en la relación PVR/SVR hará que la circulación de transición persista y resulte en HPPRN.(1) Cabe mencionar también que, si bien hay una caída rápida en la PVR al nacer, toma hasta 6 semanas para caer a niveles normales de adultos.⁶

Como se mencionó anteriormente, la mPAP está proporcionalmente relacionada a la FSP, PVR y PAWP. Un aumento en cualquiera de estas tres determinantes puede conducir a la HPPRN. La HPPRN relacionada con el flujo se ha notificado de forma aguda en el contexto de malformaciones arteriovenosas y de forma crónica con cortocircuitos intracardíacos y extracardíacos de izquierda a derecha (p. ej., comunicación interauricular [CIA], comunicación interventricular [CIV] y persistencia de conducto arterioso [PCA]). Los cortocircuitos de izquierda a derecha hemodinámicamente significativos pueden provocar una sobrecirculación pulmonar crónica que agrega un factor de estrés adicional a la vasculatura pulmonar inmadura en el recién nacido prematuro y lo predispone a la remodelación vascular y al

desarrollo potencial de HPPRN. El aumento de la PAWP también puede provocar congestión venosa pulmonar y HP en los recién nacidos.³

Las etiologías incluyen disfunción auricular y ventricular izquierda observada en la prematuridad y lactantes con encefalopatía isquémica hipóxica (EHI). La estenosis de la vena pulmonar también puede resultar en HTP en bebés prematuros y se ha observado con creciente frecuencia en bebés con enfermedad pulmonar crónica (EPC). Aunque se desconoce el vínculo mecánico exacto, las vías posibles incluyen angiogénesis anormal relacionada con CLD, sobrecirculación pulmonar crónica por lesiones concomitantes de derivación de izquierda a derecha y aumento de PAWP.³

Aunque los mecanismos anteriores de FSP y PCWP elevados conducen a presiones pulmonares elevadas, en la práctica, el aumento de la PVR resultante de una combinación de anomalías intrínsecas, secundarias y adquiridas en la vasculatura pulmonar se reconoce ampliamente como el sello fisiopatológico de la HPPRN.³

Definición de la PVR

En ausencia de cortocircuitos intracardíacos, la PVR se define como el gradiente de presión transpulmonar dividido por el FSP y se refiere a la resistencia que debe vencer el VD para proporcionar flujo anterógrado a la circulación pulmonar.⁴

Factores que afectan la resistencia vascular pulmonar

Se incluyen los siguientes: cambios transicionales anormales en la vasculatura pulmonar, hemodinámica y flujo sanguíneo pulmonar alterados, volumen y reclutamiento pulmonar, tono del músculo liso vascular pulmonar, el endotelio y desarrollo alveolar/arteriolar.⁴

Cambios transicionales anormales

Los cambios de transición anormales dentro de la vasculatura pulmonar pueden ocurrir a su vez como resultado de varios mecanismos. Estos incluyen hipoxia fetal, exposiciones tóxicas maternas y desarrollo pulmonar. Esta transición anormal conduce a la remodelación de la vasculatura pulmonar, donde el músculo liso se extiende hasta las arteriolas pulmonares intraacinares. Esto conduce a una

hiperreactividad vascular pulmonar y disminuye el diámetro de la luz de los vasos pulmonares, lo que contribuye al aumento de la RVP.⁴

Hemodinámica y flujo sanguíneo pulmonar

El ventrículo derecho (VD) juega un papel esencial en el apoyo del flujo sanguíneo pulmonar (FSP) durante la transición neonatal normal. La capacidad del VD para mantener o aumentar su desempeño en el contexto de HPPRN, donde falla el declive postnatal normal en la PVR, es un componente importante de la respuesta adaptativa.

3,11

Tras una PVR persistentemente elevada, se produce un aumento directo de la poscarga del VD. El miocardio neonatal es extremadamente sensible a la poscarga y, a menudo, es incapaz de adaptarse rápidamente (esto es aún más pronunciado en el recién nacido prematuro), lo que perpetúa la dilatación y disfunción progresivas del VD.^{3,11}

El aumento de la presión sistólica del RV con PVR alta se transmite al nivel auricular, lo que conduce a la reversión del cortocircuito a través del foramen oval permeable y la mezcla intracardíaca de sangre oxigenada y desoxigenada que se manifiesta clínicamente como cianosis. La mPAP alta también provoca un cortocircuito de derecha a izquierda bidireccional o posiblemente completo a través del CA, lo que da como resultado una mezcla posductal de sangre desoxigenada y la presentación clásica de cianosis diferencial.^{3,11}

Aunque las consecuencias hemodinámicas y clínicas pueden ser similares entre pacientes, es importante reconocer la potencial variabilidad en la presentación fenotípica según la presencia o ausencia de cortocircuitos fetales y la capacidad del miocardio para adaptarse a las alteraciones en las condiciones de carga cardíaca.^{3,11}

La consecuencia neta de una PVR elevada incluye una precarga ventricular izquierda baja, lo que obliga al ventrículo izquierdo a compensar aumentando su contractilidad y frecuencia cardíaca en un intento por mantener un flujo sanguíneo sistémico adecuado. La adecuación de la compensación es variable y se produce a expensas de un mayor consumo de oxígeno del miocardio. La dilatación del VD puede causar

una desviación hacia la izquierda del tabique interventricular, lo que reduce la capacidad de llenado y la distensibilidad del ventrículo izquierdo.^{3,11}

La disfunción sistólica del ventrículo derecho, en virtud de la interacción ventricular-ventricular a través de las fibras miocárdicas compartidas entre los dos ventrículos, puede afectar negativamente a la función sistólica del VI.^{3,11}

La disfunción ventricular izquierda (VI) concomitante puede hacer que el cuadro clínico sea incluso peor. La disfunción del VI por hipoxia puede provocar distensión de la aurícula izquierda, hipertensión venosa pulmonar y edema pulmonar subsiguiente y disfunción del surfactante. La adición de vasodilatadores arteriales pulmonares como el óxido nítrico inhalado (ONi) en este contexto puede empeorar la hipoxia y el desajuste de ventilación-perfusión (V/Q) que ya se ha producido a medida que entra más sangre en la vasculatura pulmonar.^{3,11}

Una vasoconstricción pulmonar significativa, incluso en ausencia de otras alteraciones hemodinámicas secundarias, puede producir el cuadro clínico de insuficiencia respiratoria hipóxica (HRF, por sus siglas en inglés) al causar un desajuste grave entre la ventilación y la perfusión. Pero, esto puede verse agravado por la incapacidad del ventrículo derecho neonatal inmaduro para compensar la alta poscarga, lo que conduce a más disminuciones en el flujo sanguíneo pulmonar. La probabilidad de deterioro en el rendimiento del ventrículo derecho (VD) aumenta en el contexto de la asfixia al nacer. La disfunción del ventrículo derecho puede conducir al empeoramiento de la hipoxemia y la acidosis, lo que potencia la vasoconstricción pulmonar y reduce el efecto de las terapias vasodilatadoras pulmonares. Otros factores no relacionados con la RVP que también podrían contribuir a la disfunción miocárdica incluyen la etiología subyacente (p. ej., sepsis, asfixia perinatal), hipovolemia sistémica, ventilación invasiva con presión media alta en las vías respiratorias y medicamentos (p. ej., vasoconstricción pulmonar por dosis altas de epinefrina y dopamina, precarga baja secundaria a vasodilatación sistémica por milrinona).^{3,11}

Además, el papel de las derivaciones fetales necesita una consideración cuidadosa. Pues, aunque es cierto que un cortocircuito de derecha a izquierda a través de una PCA (sobre todo grande) puede descargar la circulación pulmonar y mitigar parte de la insuficiencia del RV y la hipoperfusión sistémica (posductal), contraproducentemente también puede potenciar la hipoxemia al promover un FSP bajo, reducir la demanda de oxígeno del miocardio y provocar una mayor disfunción ventricular. De manera similar, la presencia de un cortocircuito transauricular de derecha a izquierda puede respaldar el gasto cardíaco preductal y la perfusión cerebral cuando el retorno venoso pulmonar y la precarga del corazón izquierdo están gravemente comprometidos, pero a expensas de una menor oxigenación de la sangre. En el contexto de HPPRN grave y falla del VD, se ha usado prostaglandinas para mantener la permeabilidad de la CA, sacrificando la oxigenación para mantener el flujo sanguíneo sistémico. En muchos pacientes como estos, las consecuencias pueden incluir un círculo vicioso de reducción del flujo sanguíneo pulmonar (FSP), hipoxemia, acidosis, desajuste entre ventilación y perfusión y disfunción cardíaca.^{3,11}

Los méritos/daños de los canales fetales necesitan una amplia consideración de acuerdo con las circunstancias fisiopatológicas únicas. Independientemente, si no se corrige, el cuadro clínico en HPPRN puede progresar rápidamente a un estado de hipoxemia refractaria e hipoperfusión sistémica severa y shock.^{3,11}

El uso de apoyo inotrópico ayuda a mejorar el gasto cardíaco y el vaciamiento. Por lo tanto, se deben hacer esfuerzos para mantener las normas de presión arterial para la edad y las saturaciones preductales por encima del 85%. Además, el uso de soporte inotrópico para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar en realidad tiene efectos beneficiosos, ya que reclutará arteriolas pulmonares que de otro modo estarían abiertas pero mal perfundidas. Este reclutamiento finalmente conduce a una PVR más baja.^{3,11}

Volúmenes pulmonares y reclutamiento

Otro factor importante que afecta la PVR es el reclutamiento pulmonar óptimo. La sobredistensión alveolar provoca la compresión de los vasos sanguíneos intraalveolares y la distensión de los extraalveolares, aumentando así la PVR. Si se produce un reclutamiento pulmonar inadecuado (es decir, volúmenes pulmonares

insuficientes), los vasos extraalveolares se colapsan y se retuercen, lo que de nuevo conduce a un aumento de la PVR. Por lo tanto, la ventilación alrededor de la capacidad residual funcional (FRC) del pulmón conduce idealmente a la PVR más baja.⁴

Endotelio y tono vascular pulmonar

A diferencia de los vasos sanguíneos sistémicos, las arterias pulmonares se vasoconstríen con la hipoxia alveolar y este es un mecanismo necesario para mejorar el desajuste V/Q. Sin embargo, en casos graves de enfermedad del parénquima, como neumonía o síndrome de aspiración de meconio, esto puede conducir a aumentos significativos de la RVP. Esta vasoconstricción está mediada por la liberación de iones de calcio dentro del músculo liso de las arteriolas pulmonares.^{4, 11}

El endotelio juega un papel crítico en el desarrollo de HPPRN y se está convirtiendo en un importante objetivo terapéutico. La manipulación de estas vías como estrategias para reducir la RVP y tratar la HPPRN se analizará con mayor detalle más adelante.^{4, 11}

En las últimas dos décadas se han identificado varias vías celulares implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar. Aunque existen interacciones entre vías y las relaciones pueden ser de naturaleza compleja, en aras de la simplicidad, hay cinco vías celulares implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar: 1. óxido nítrico (ON) y guanilato ciclasa soluble - guanil monofosfato cíclico (cGMP); 2. prostaglandina–prostaciclina–monofosfato de adenosina cíclico (cAMP); 3. rho-A/rho-quinasa; 4. endotelina; y 5. radicales libres. La vasorreactividad anormal aislada por la interrupción de estas vías celulares en combinación con una vasculatura pulmonar estructuralmente anormal son las causas principales de la PHT relacionada con PVR alta en los recién nacidos.^{4, 11}

Entre estas vías, las principales involucradas en la regulación de la PVR incluyen el óxido nítrico, la prostaciclina y la endotelina. El oxígeno y el ON representan mediadores de la vasodilatación pulmonar traducidos a la práctica clínica habitual. Posteriormente, se identificaron varios otros mediadores, lo que impulsó el desarrollo

de agentes terapéuticos complementarios/alternativos. Si bien se ha descrito el uso exitoso de muchos agentes terapéuticos alternativos en la HPPRN, no se ha obtenido por completo el papel contribuyente relativo de cada mediador para permitir una transición fisiológica exitosa después del nacimiento y en condiciones patológicas. Se ha demostrado que se produce vasodilatación pulmonar en respuesta a la estimulación por óxido nítrico (ON), prostaciclina (PGI₂) y guanil ciclasa soluble (sGC) y la inhibición de la fosfodiesterasa 3 y/o 5 (PDE 3/5), endotelina 1 (ET 1), especies reactivas de oxígeno (ROS) y rho-quinasa. Los médicos involucrados en el cuidado de los recién nacidos con HPPRN necesitan un conocimiento básico de estas vías reguladoras y de los mediadores diana, particularmente cuando las medidas terapéuticas estándar no tienen éxito.^{4, 11}

Hipoplasia pulmonar

La hipoplasia pulmonar se caracteriza por reducciones significativas en el tejido pulmonar y generalmente se define por la relación entre el peso del pulmón húmedo y el peso corporal (LBWR). Un LBWR de <0,012 con más de 28 semanas de edad gestacional se considera hipoplásico, mientras que se encuentran proporciones > 0,018 +/- 0,003 en recién nacidos sanos. El pulmón hipoplásico no solo es más pequeño sino también estructuralmente diferente. Histológicamente, la hipoplasia El pulmón muestra una ramificación reducida de las vías respiratorias, menos alvéolos, interfaces aire-sangre más gruesas, un área transversal total reducida del lecho vascular pulmonar, así como alteraciones en la producción de surfactante, el contenido de elastina y la maduración epitelial. El pulmón hipoplásico contiene menos unidades arteriolar-alveolares que el tejido pulmonar normal. La hipoplasia pulmonar se asocia comúnmente con otras anomalías congénitas, pero 5 a 10% de los casos pueden ocurrir de forma aislada.⁴

ETIOPATOGENIA

La HPPRN puede surgir como consecuencia de una amplia gama de enfermedades, pero se puede caracterizar generalmente como uno de tres tipos: 1) la vasculatura pulmonar anormalmente constreñida debido a enfermedades del parénquima pulmonar como el síndrome de aspiración de meconio, síndrome de dificultad respiratoria o neumonía; 2) el pulmón con parénquima normal y vasculatura pulmonar remodelada, también conocida como HPPRN idiopática; o 3) la vasculatura hipoplásica como se ve en la hernia diafragmática congénita. Si bien la hipertensión pulmonar idiopática es responsable de solo el 10-20% de todos los bebés con HPPRN, los casos graves casi con seguridad se ven afectados por la enfermedad parenquimatosa y vascular.^{13, 14, 15, 16}

Algunas de las causas raras de la HPPRN grave e intratable incluyen la displasia alveolar capilar, la enfermedad de la membrana hialina causada por mutaciones en el gen de la proteína B del surfactante (SP-B) y la insuficiencia respiratoria debido a la deficiencia del miembro A3 de la proteína del casete de unión a ATP (ABCA3). Recientemente, Byerts et al notaron una asociación genética. La HPPRN se asoció significativamente con variantes genéticas en el receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (cRh), CRHR1 y la proteína de unión a cRh, CRHBP.^{13, 14, 15, 16}

Síndrome de aspiración de meconio

Se dice que el síndrome de aspiración de meconio (SAM) es el más común de HPPRN, afectando entre 25.000 y 30.000 infantes y causa 1.000 muertes al año en Estados Unidos; aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años debido a un número reducido de partos postérmino. La tinción meconial del líquido amniótico (MSAF) ocurre en el 5%-24% de los embarazos normales, sin embargo, solo el 5% de los bebés que nacen con MSAF desarrollan SAM. El meconio puede obstruir parcial o completamente las vías respiratorias y también inactivar el surfactante. Esto da como resultado una relación V/Q decreciente y un aumento del cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda. Otros segmentos de los pulmones pueden estar sobreventilados en relación con la perfusión, lo que provoca un aumento del espacio muerto fisiológico e hipoxemia.^{6, 13, 14, 15, 16}

El mecanismo exacto de la HPPRN asociada con la enfermedad del parénquima pulmonar no está claro, pero se cree que la vasoconstricción de la arteria pulmonar inducida por la hipoxia fetal y neonatal puede ser un factor importante. La activación de mediadores inflamatorios como el tromboxano A₂, la angiotensina II y las citocinas, así como la muscularización vascular pulmonar anormal posiblemente contribuyan a la hipertensión pulmonar observada en estos recién nacidos. Se observa que los niveles de leucotrienos, factor activador de plaquetas, tromboxanos 32 y ET-1 33 están elevados en lactantes con HPPRN. ⁶

Sepsis

La HTPPRN puede ser una complicación de la sepsis o de una neumonía con agentes causales comunes de la etapa neonatal (*Streptococcus* del grupo B y bacterias gramnegativas). La causa de la HTPPRN puede explicarse por varios mecanismos; por ejemplo, la liberación de endotoxinas bacterianas por parte de los microorganismos desencadena toda una respuesta inflamatoria secundaria, conduce a la liberación de tromboxano endotelial y de varias citoquinas (como el factor de necrosis tumoral-alfa) que condicionan un aumento en la RVP. La sepsis también conduce a hipotensión sistémica debido a la actividad de la óxido nítrico sintetasa, inducible con el exceso de liberación de óxido nítrico en los lechos vasculares sistémicos que lleva a alteración de la función del miocardio y fracaso multiorgánico, que resulta como respuesta final a la hipertensión pulmonar. El estado inflamatorio desarrollado en la sepsis puede activar la óxido nítrico sintetasa, que genera a su vez hipotensión sistémica, alteración de la función miocárdica y compromiso orgánico múltiple. ^{6,12}

Síndrome de dificultad respiratoria

Múltiples mecanismos contribuyen a la insuficiencia respiratoria hipoxémica y la HPPRN en los recién nacidos asfixiados, incluida la hipoxemia fetal, la isquemia, la aspiración de meconio, la disfunción ventricular derecha e izquierda, los defectos de coagulación, la reanimación hiperóxica y los efectos de la ventilación mecánica. La acidosis y la hipoxia aumentan la RVP. En los ensayos de hipotermia para la asfixia, aproximadamente el 20 % de los lactantes asfixiados en el grupo de control y el 25 % en el grupo de hipotermia fueron diagnosticados con HPPRN. ⁶

Hipoplasia pulmonar

La hernia diafragmática congénita y el oligohidramnios secundario a anomalías renales congénitas o a una ruptura prematura de membranas pueden llevar a hipoplasia pulmonar. La hipertensión pulmonar ocurre como una complicación debido a la disminución del número de vasos sanguíneos y el aumento de la reactividad de los vasos del pulmón hipoplásico. La HTPPRN secundaria a estas patologías es por lo regular más crónica y menos sensible a la terapia vasodilatadora. El resultado de estos pacientes depende del grado de hipoplasia pulmonar, de las anomalías asociadas y de la duración de la hipertensión pulmonar; en la actualidad, con el uso de la ventilación mecánica, la supervivencia se encuentra por encima del 75%.^{5,6}

Hipertensión pulmonar persistente neonatal primaria o idiopática

Los neonatos suelen tener hipoxemia en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa. La causa de la HTPP aún no ha sido esclarecida, pero en necropsias realizadas en estos pacientes, se observó remodelación importante de la vasculatura pulmonar con engrosamiento de la pared de los vasos e hiperplasia del músculo liso y extensión hasta el nivel de las arterias intraacinares, que normalmente no se produce sino hasta más tarde en el periodo posnatal. Como resultado, los bebés afectados no dilatan su vasculatura pulmonar de una forma adecuada en respuesta a estímulos relacionados con el parto y cursan con hipoxemia profunda y campos pulmonares claros, hiperlúcidos en la radiografía; de ahí el término «pulmón negro». Se considera que un factor que puede contribuir a esta patología puede ser la vasoconstricción prenatal del conducto arterioso. En reportes de casos y análisis de estudios retrospectivos se ha identificado como factor precipitante el consumo materno de AINE en el tercer trimestre, y su concentración en el meconio está relacionada con la gravedad del cuadro.^{5,6}

Si se tienen en consideración los últimos estudios realizados en adultos y en neonatos con hipertensión arterial, en los que se postula la existencia de una predisposición genética, se puede sugerir igualmente en los casos de hipertensión pulmonar, y en particular en la primaria, la existencia de una cierta determinación genética que explique tan temprana presentación. En este sentido, se ha relacionado la expresión del inhibidor del ciclo celular p21 o la sustitución de la guanina por la timina en la posición 354 del exón 3 del gen que expresa un receptor del factor de crecimiento

transformante $\beta 23$ con la HPPN, que, a su vez, se ha relacionado con una forma hereditaria hemorrágica de telangiectasia familiar.^{5, 6}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un recién nacido a término o pretérmino tardío que presenta síntomas de dificultad respiratoria poco después del parto puede ser secundaria a una variedad de enfermedades pulmonares o solo una transición retardada a la vida extrauterina. Sin embargo, si el recién nacido tiene dificultad respiratoria que aumenta en severidad con disminución en la oxigenación e hipoxemia, se debe sospechar HTPP. El examen físico revela taquipnea, retracciones y cianosis.⁶ La polipnea por norma no sobrepasa las 80 respiraciones por minuto, el esfuerzo respiratorio cuantificado con la escala de Silverman no suele ser importante y el test de hiperoxia es positivo.

En la auscultación cardíaca se puede escuchar un soplo sistólico de regurgitación tricuspídea o S2 prominente, aunque este hallazgo está presente en otras patologías. Dado que algunos de estos signos clínicos se encuentran también en los recién nacidos con cardiopatía congénita cianosante, la diferenciación con HTPP puede ser difícil.^{5, 6}

La mayoría de los pacientes se someterán a pruebas iniciales que incluyen exámenes de oximetría de pulso, muestreo de gases en sangre arterial y radiografía de tórax. Sin embargo, el diagnóstico generalmente se realiza mediante ecocardiografía.^{5, 6}

Asimismo, como ya se mencionó previamente, hoy en día la HPPRN está ampliamente reconocida como una enfermedad confluyente de múltiples y muy diferentes orígenes etiopatogénicos. En los casos en que la HPPN es secundaria a otros procesos, la clínica de presentación depende en gran medida del origen de la enfermedad pulmonar.^{5, 6}

Con motivo de esta gran diversidad, también se han establecido una serie de criterios clínicos que permiten más fácilmente su reconocimiento en la práctica clínica, como son:⁵

- Hipoxemia grave. Se considera, de forma arbitraria, que es toda aquella definida por una presión arterial parcial de oxígeno (PO₂) menor de 37.5-45 mmHg en el contexto de una ventilación mecánica que utilice una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 100%.⁵ Sin embargo, a diferencia de los lactantes con lesiones cianóticas, muchos lactantes con HPPRN tienen al menos una medición de PaO₂ >100 mmHg al principio del curso de su enfermedad. La presión arterial parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) es normal en lactantes sin enfermedad pulmonar acompañante.⁶
- Exclusión de enfermedad pulmonar grave. En los casos en que sí existe enfermedad pulmonar, la hipoxemia resulta desproporcionada a los hallazgos clínicos, radiológicos o ácido-básico de la misma.⁵
- Existencia de un cortocircuito derecha-izquierda. Mediante técnicas ecográficas se puede diagnosticar la presencia de foramen oval permeable, a través del cual discurre el cortocircuito de derecha a izquierda. Mediante signos directos e indirectos hoy en día es posible llegar a una medición exacta de la presión alcanzada en el circuito pulmonar y su diferencia con la sistémica. Es frecuente, además, encontrar que el conducto arterioso está permeable, al comprobar que la PO₂ posductal (medida en la aorta distal por medio de un catéter introducido desde la arteria umbilical) es 7.5-15 mmHg menor que la PO₂ preductal (medida en la arteria radial derecha); esta prueba se explica en el apartado siguiente.⁵
- Demostración de la normalidad estructural cardíaca. La posibilidad de descartar el diagnóstico de una cardiopatía congénita en los enfermos en los que se sospecha la existencia de un cuadro de HPPN resulta posible gracias a la evolución de las técnicas de ecocardiografía.⁵

Como se mencionó previamente, el mantenimiento de altas presiones pulmonares origina, además, un aumento en la poscarga del ventrículo derecho y de sus demandas de oxígeno. Este proceso origina un remodelado del citosqueleto del miocito que favorece la cronicidad del cuadro. En los cuadros más graves, se puede llegar a producir isquemia miocárdica, típicamente localizada en las regiones

subendocárdicas de la pared posterior de ambos ventrículos. En ocasiones se genera incluso necrosis de los músculos papilares creando, de forma secundaria, insuficiencia valvular, lo que aumenta la regurgitación tricuspídea y agrava el cuadro de forma significativa, al disminuir el volumen minuto del ventrículo derecho. Cuando aparece el fallo cardiaco, en la auscultación aparece un segundo tono fuerte, asociado a un murmullo sistólico suave o a un soplo paraesternal derecho, propios de insuficiencia mitral o tricuspídea, y la presión arterial sistémica desciende a niveles inferiores al percentil 5 para la edad y el sexo del niño. ⁶

La radiografía de tórax suele ser normal o demuestra los hallazgos de una afección pulmonar asociada (p. ej., enfermedad del parénquima, fuga de aire o HDC). El tamaño del corazón suele ser normal o ligeramente agrandado. El flujo sanguíneo pulmonar puede parecer normal o reducido.⁵

Diagnóstico diferencial con cardiopatía congénita

La evaluación oportuna, para descartar un defecto cardíaco congénito (CC) cianótico crítico, es de vital importancia para los recién nacidos con sospecha de HPPRN. Se debe considerar la posibilidad de un trastorno del flujo sanguíneo pulmonar dependiente de los conductos en todos los recién nacidos que presentan insuficiencia respiratoria hipóxica (HRF) durante el período neonatal, particularmente cuando los síntomas no se resuelven después de la reanimación y el tratamiento estándar. ¹¹

Los retrasos en el establecimiento del diagnóstico correcto y la implementación del tratamiento adecuado pueden empeorar el pronóstico. Los factores clínicos que pueden indicar una cardiopatía coronaria cianótica crítica incluyen antecedentes familiares, ausencia relativa de signos de dificultad respiratoria, presencia de hallazgos cardiovasculares como soplos, pulsaciones débiles de las extremidades inferiores, forma anormal del corazón en la radiografía de tórax y electrocardiograma anormal, SpO₂ relativamente fijo, ausencia de hipotensión sistémica a pesar de la hipoxemia grave prolongada, presencia de cianosis diferencial inversa (es decir, SpO₂ posductal > preductal en $\geq 10\%$) ya que puede indicar un cortocircuito de derecha a izquierda de sangre oxigenada a través del PDA (p. conexiones venosas pulmonares anómalas [TAPVC], transposición de grandes arterias), prueba de hiperoxia 'fallida' y falta de respuesta o empeoramiento con terapias vasodilatadoras.

Aunque estas características clínicas pueden proporcionar pistas importantes sobre la etiología subyacente, su sensibilidad y especificidad inherentes siguen siendo bajas.¹¹

La prueba de hiperoxia ha sido ampliamente aceptada en la práctica clínica, pero también puede ser equívoca en el contexto de PBF críticamente bajo debido a PPHN grave. Además, se sabe que la HPPRN es un hallazgo asociado en la presentación de ciertas CC críticas, lo que dificulta aún más la distinción clínica.¹¹

Como se mencionó anteriormente, las estrategias terapéuticas utilizadas para reducir la PVR pueden comprometer a los pacientes con ciertas formas de defectos cardíacos, particularmente trastornos asociados con un flujo sanguíneo pulmonar excesivo (p. ej., TAPVC; ventrículo derecho de doble salida) o lesiones sistémicas del flujo sanguíneo dependientes de conductos (p. síndrome del corazón izquierdo hipoplásico), aunque esta lista no es absoluta.¹¹

Una evaluación ecocardiográfica estructural integral realizada por un operador experimentado es la única prueba definitiva aceptada en la práctica clínica habitual. Idealmente, todos los casos en los que se sospeche HPPRN deben someterse a un ecocardiograma lo antes posible para confirmar el diagnóstico y descartar CHD; desafortunadamente, los servicios de ecocardiografía 24/7 y la experiencia en cardiología pediátrica no están disponibles en muchos centros y hospitales. Si se anticipan retrasos en la consulta de cardiología o la gravedad de la enfermedad es alta, puede ser deseable mantener la permeabilidad ductal mediante infusión intravenosa de prostaglandinas hasta llegar a un diagnóstico.¹¹

DIAGNÓSTICO

Ecocardiograma

Actualmente, técnicas como el cateterismo cardíaco y la resonancia magnética para evaluar la resistencia vascular pulmonar, el flujo sanguíneo y la función miocárdica no son factibles en un recién nacido enfermo.^{11, 45}

La ecocardiografía es la única investigación clínica al lado de la cama factible en la actualidad y se usa de manera rutinaria para confirmar el diagnóstico de HPPRN y monitorear la progresión de la enfermedad o la respuesta a las terapias. Es una prueba sencilla, no invasiva, de cabecera, que se puede realizar incluso en los pacientes más inestables.^{11, 45}

En niños mayores y adultos, la HTP suele diagnosticarse mediante ecocardiografía si la presión sistólica máxima de la arteria pulmonar es > 20 mmHg, como ya se ha discutido anteriormente. Aunque esta definición puede ser útil para lactantes con HTP aguda o crónica de inicio tardío, no es del todo aplicable para el diagnóstico de HPPRN aguda durante el período neonatal temprano. Esto se debe a que, incluso en condiciones fisiológicas, se espera que la presión pulmonar sea alta al nacer y disminuya posteriormente. Es probable que la disminución sea más rápida durante las primeras horas o días de edad. Se han validado varios índices ecocardiográficos de PVR y PHT en pacientes adultos. Las mejoras en las técnicas de imagen y la amplia difusión de los equipos de ecocardiografía permiten la evaluación oportuna de estos índices en los recién nacidos; sin embargo, su uso clínico en HPPRN está limitado por la escasez relativa de datos neonatales normativos.^{11, 45}

La recharacterización de la fisiología de transición normal mediante ecocardiografía de manera sensible al tiempo durante el período posnatal temprano puede informar aún más su uso científico en el manejo de recién nacidos con HPPRN. No obstante, los hallazgos ecocardiográficos compatibles con presiones pulmonares suprasistémicas, si están presentes, se consideran diagnósticos de HPPRN.^{11, 45}

Las mediciones más utilizadas incluyen la presión sistólica máxima del VD calculada a partir de la velocidad medida del jet regurgitante tricúspideo, la presencia de un

shunt puro de derecha a izquierda a nivel ductal o auricular y el movimiento paradójico del tabique interventricular al final de la sístole. ^{11, 45}

Por otro lado, los hallazgos que sugieran presiones pulmonares altas en niveles que no son suprasistémicos, como cortocircuitos bidireccionales o movimiento plano del tabique interventricular, deben considerarse como apoyo, en el mejor de los casos, para el diagnóstico de HPPRN, especialmente cuando se interpretan en el contexto de los síntomas previamente mencionados. Cabe señalar que la presencia de una disfunción sistólica del VD significativa puede dar lugar a una subestimación y una "normalización" falsa de muchos índices ecocardiográficos de HP que dependen de la presión; de ahí la importancia de prestar más atención y desarrollar métodos mejorados de evaluación cualitativa y evaluación cuantitativa de la función sistólica del VD en recién nacidos con HPPRN. ^{11, 45}

De cualquier forma, la ecocardiografía es una prueba esencial en cualquier lactante con cianosis persistente que no se explica por una enfermedad pulmonar del parénquima, para excluir una cardiopatía estructural y confirmar un diagnóstico de HPPRN. ^{11, 45}

En la HPPRN, la ecocardiografía demuestra una anatomía cardíaca estructural normal con evidencia de hipertensión pulmonar (HP) (p. ej., tabique ventricular aplanado o desplazado). Los estudios Doppler muestran un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso permeable y/o el foramen oval. La medición Doppler de onda continua de la velocidad de un chorro de regurgitación tricuspídea (TR) (si está presente) mediante una ecuación de Bernoulli modificada se puede usar para estimar la presión sistólica del ventrículo derecho (RV). En ausencia de obstrucción del flujo de salida del VD, se puede calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar (diferencia de presión máxima = $4 \times$ [velocidad TR máxima]), que está elevada en pacientes con HPPRN. Además, se puede usar la ecocardiografía para evaluar función ventricular, que puede estar alterada. ^{11, 45}

Gravedad de la HPPRN

La ecocardiografía también puede proporcionar una estimación de la gravedad de la hipertensión pulmonar (PH). La estimación de la presión del ventrículo derecho (RVP), utilizando evaluaciones del jet TR y/o cambios en la posición septal, se compara con la presión arterial sistémica (PA), y se determina el grado de derivación auricular y/o permeable del conducto arterioso.

Las estimaciones de gravedad son las siguientes:

- HPPRN de leve a moderada: la RVP estimada es entre la mitad y las tres cuartas partes de la PA sistémica.
- HPPRN de moderada a grave: la RVP estimada es superior a las tres cuartas partes de la PA sistémica, pero inferior a la PA sistémica.
- HPPRN grave: RVP estimada mayor que la PA sistémica.
- La evidencia de disfunción del VD sugiere HP grave.
- La evidencia de disfunción biventricular puede representar un insulto global.

Otras pruebas

Prueba de hiperoxia

Consiste en administrar oxígeno con una FIO₂ al 100%, de 5 a 10min, lo cual se logra mediante ventilación mecánica o a través de máscara de Hood. Deben obtenerse las medidas de la PaO₂ previa a la administración de O₂ al 100% y la posterior a este, para comparar. Si se evidencia un incremento de más de 150 mmHg en la segunda media, se podría tratar de enfermedad pulmonar parenquimatosa. En caso contrario, debe considerarse cardiopatía congénita cianósante o HTPP. Se utiliza para demostrar derivación de derecha a izquierda a través del foramen oval o del ductus arterioso persistente (PCA) si la PaO₂ no se aumenta, por lo que su uso en recién nacidos prematuros es cuestionable por su poca sensibilidad.

PaO₂ preductal y postductal

Consiste en obtener una PaO₂ preductal (ya sea de la arteria temporal, braquial derecha o radial derecha) y una SatO₂ posductal (tomada en las arterias umbilicales y tibiales posteriores) en forma simultánea. Una diferencia de PaO₂ preductal/posductal de 20 mmHg o superior indica la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda, por lo que deben descartarse patologías cardíacas y la HTPP, que se presenta en 70% de estas alteraciones. Si no hay diferencias y la PCO₂ es

baja, se debe considerar cardiopatía congénita cianótica. Si no hay diferencia y la PCO₂ es alta, debe considerarse enfermedad pulmonar severa o grave.

MANEJO TERAPÉUTICO

Una vez que se diagnostica la HPPRN, las medidas de apoyo son vitales en el manejo exitoso. Se debe procurar mantener la normotermia y corregir anomalías metabólicas como hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis y policitemia. La nutrición intravenosa con una tasa de infusión de glucosa adecuada, la suplementación adecuada de calcio y aminoácidos con una proporción óptima de cloruro y acetato debe administrarse preferiblemente a través de una vía central. Cubrirse los ojos y los oídos y mantener un ambiente silencioso es una práctica común. Se recomienda estimulación mínima, junto con el uso juicioso de sedación y analgesia con analgésicos narcóticos como morfina y fentanilo o benzodiazepinas como midazolam. Debe evitarse la parálisis, ya que se ha asociado con un aumento de la mortalidad. Debido a las derivaciones subyacentes, cualquier estímulo puede provocar una caída abrupta de las saturaciones de oxígeno.¹³

La presión arterial sistémica debe mantenerse en valores normales para la edad gestacional. Si hay hipotensión y/o mala perfusión que indique hipovolemia, se debe administrar reposición de volumen en forma de 1-2 bolos de líquidos. Si la hipotensión persiste a pesar de la reposición de volumen, están indicados agentes inotrópicos como dopamina, dobutamina y epinefrina, pero estos agentes no son selectivos para la circulación sistémica y pueden estar asociados con vasoconstricción pulmonar y elevación de PVR en dosis altas.¹³

La hiperventilación y las infusiones de álcali para mantener un pH alcalino eran estrategias que se usaban anteriormente, pero ahora se consideran obsoletas.

También se observaron resultados similares o mejores con menos enfermedad pulmonar crónica en lactantes con HPPRN que mantuvieron PCO₂ normal (45–60 mmHg). La infusión de álcali se asoció con un mayor uso de ECMO y la necesidad de oxígeno a los 28 días. Por lo tanto, la falta de datos convincentes que respalden la terapia de hiperventilación/infusión de álcali y mejores opciones terapéuticas, como los vasodilatadores inhalados, han llevado a una disminución del uso de la alcalosis.

La mayoría de los centros evitan la acidosis basándose en estudios en animales que demuestran vasoconstricción pulmonar hipóxica exagerada con $\text{pH} < 7,25$.¹³

Terapias inhaladas

Oxígeno y saturaciones óptimas de oxígeno

Proporcionar una oxigenación adecuada constituye el pilar del tratamiento de la HPPRN. Sin embargo, actualmente no existen estudios aleatorizados que comparen diferentes niveles de PaO_2 en el tratamiento de la HPPRN en un recién nacido a término. La hipoxia aumenta la PVR⁵⁸ y contribuye a la fisiopatología de la HPPRN, aunque la hiperoxia no disminuye aún más la PVR y, en cambio, provoca una lesión por radicales libres. Se ha demostrado que una exposición breve a oxígeno al 100 % en corderos recién nacidos aumenta la contractilidad de las arterias pulmonares y reduce la respuesta al NO_i . En el modelo de ligadura ductal ovina de HPPRN, mantener las saturaciones de oxígeno en el rango de 90-97% da como resultado una PVR baja. Se recomienda mantener las saturaciones de oxígeno preductal entre 90 y 90 durante el tratamiento de lactantes con HPPRN con niveles de PaO_2 entre 55 y 80 mmHg.^{13, 47}

Ventilación

La expansión pulmonar óptima es esencial para una oxigenación adecuada, así como para el suministro efectivo de ON_i . Se puede utilizar ventilación convencional y de alta frecuencia (HFV) para reducir el desajuste V/Q. En estudios que compararon la efectividad de la HFV con la ventilación convencional en bebés con HPPRN e insuficiencia respiratoria, ningún modo de la ventilación fue más eficaz para prevenir la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).^{13, 47}

La HFV en combinación con iNO resultó en la mayor mejora en la oxigenación en algunos recién nacidos que tenían HPPRN grave complicada por enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa y desinflación. Los bebés con síndrome de distress respiratorio (RDS) y síndrome de aspiración por meconio, se benefician más de una combinación de terapia HFV y iNO . Actualmente se recomiendan estrategias de ventilación "suaves" con PEEP óptima, PIP relativamente baja y algo de hipercapnia permisiva para asegurar una expansión pulmonar adecuada sin causar barotrauma.

En presencia de una línea arterial permanente, la gravedad de la HPPRN se evalúa mediante el cálculo del índice de oxigenación (OI).⁴⁷

Surfactante

La terapia con surfactante exógeno mejoró la oxigenación y redujo la necesidad de ECMO cuando la HPPRN era secundaria a una enfermedad pulmonar parenquimatosa como SDR, neumonía/sepsis o SAM. Un ensayo multicéntrico demostró que este beneficio era mayor para los lactantes con enfermedad relativamente leve y con un índice de oxigenación (OI) de 15-25. En la última década, el uso de surfactante en el tratamiento de la HPPRN secundaria y la insuficiencia respiratoria ha aumentado y podría haber contribuido a mejorar la eficacia del iNO con una menor necesidad de ECMO.⁴⁷

Óxido nítrico

En 1999, la FDA aprobó el óxido nítrico inhalado (iNO) para su uso en bebés a término y casi a término con HPPRN. Ha sido el pilar del tratamiento de la HPPRN. Consigue una vasodilatación pulmonar potente y selectiva sin disminuir el tono vascular sistémico. En el espacio intravascular, se combina con la hemoglobina para formar metahemoglobina, que previene la vasodilatación sistémica (efecto selectivo). El iNO reduce el desajuste V/Q al entrar solo en los alvéolos ventilados y redirigir la sangre pulmonar al dilatar las arteriolas pulmonares adyacentes.⁴⁷

Grandes ensayos multicéntricos han demostrado que el iNO reduce la necesidad de ECMO. Un metaanálisis de siete ensayos aleatorizados del uso de ONi en recién nacidos con HPPRN también evidenció que el 58% de los recién nacidos a término y casi a término hipóxicos respondieron al ONi en 30 a 60 minutos. Si bien el uso de ONi no redujo la mortalidad en ningún estudio analizado, la necesidad de terapia ECMO de rescate disminuyó significativamente.^{38, 40}

Ha habido un debate importante con respecto a la dosis inicial óptima, así como el momento de inicio de la terapia con ONi. El ON inhalado tiene varios efectos secundarios potenciales que incluyen disfunción plaquetaria, edema pulmonar, metahemoglobinemia y producción de subproductos tóxicos como los nitratos. En combinación con el superóxido, potencia aún más el daño oxidativo al formar

peroxinitritos. Se han estudiado dosis de 5-80 ppm; sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios respaldan una dosis inicial de 20 ppm. Esta fue también la dosis a la que se observó una mejoría máxima en la relación de presión arterial pulmonar a sistémica en un estudio que involucró mediciones directas de PAP durante el cateterismo cardíaco. Las dosis superiores a 20 ppm se han asociado con más efectos adversos como la metahemoglobinemia con solo un aumento mínimo en la tasa de respuesta.^{38, 40}

Existe controversia sobre el momento adecuado para iniciar el ONi en la insuficiencia respiratoria hipóxica. Un IO de 25 se asocia con un 50% de riesgo de requerir ECMO o mortalidad, mientras que un IO de 40 generalmente se acepta como indicación de ECMO. Konduri et al demostraron que el inicio más temprano de iNO con un OI de 15-25 no redujo la necesidad de ECMO pero puede tener una tendencia a reducir el riesgo de progresión a insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Con base en la evidencia actual disponible, una indicación aceptable para el tratamiento con ONi sería un OI >15-25 con evidencia ecocardiográfica de HPPRN o un OI más alto con o sin evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda.^{35, 36, 37}

Debido a la vasoconstricción de rebote y la hipertensión pulmonar resultante de la suspensión abrupta, el ONi debe retirarse gradualmente. Se ha demostrado que el destete en pasos desde 20 ppm gradualmente durante un período de tiempo antes de su interrupción previene el efecto rebote. Si hay respuesta de oxigenación, primero se retira la concentración de oxígeno inspirado. Si hay respuesta de oxigenación, la concentración de oxígeno inspirado se reduce primero por debajo del 60 % y luego el iNO se reduce a una velocidad de 5 ppm cada 4 horas. Una vez que la dosis de iNO es de 5 ppm, en nuestra institución se realiza un destete gradual a 1 ppm cada 4 horas.^{35, 36, 37}

Casi el 40 % de los lactantes con HPPRN no responden ni mantienen una respuesta al ONi. Se debe establecer una expansión pulmonar adecuada aumentando la PEEP, la terapia con surfactante y el uso de HFV antes de la administración de ONi. Si la oxigenación sigue siendo baja a pesar de la optimización del ventilador y hemodinámica en ONi, ECMO se considera una opción terapéutica. El Comité sobre el Feto y el Recién Nacido de la Academia Estadounidense de Pediatría ha sugerido

que el uso de ONi se limite a los centros de atención terciaria donde se dispone de ECMO. Sin embargo, muchos centros sin capacidad ECMO tienen acceso a iNO. Se debe tener cuidado de continuar la terapia con iNO durante el transporte desde centros que no son ECMO a centros ECMO.^{35, 36, 37}

El ON inhalado está contraindicado en lactantes con cardiopatía congénita conocida por depender de la derivación de sangre de derecha a izquierda (como síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, arco aórtico interrumpido, etc.). También existe un alto riesgo de edema pulmonar en pacientes con disfunción ventricular izquierda preexistente que reciben ONi. Esto nuevamente subraya la importancia de obtener un ecocardiograma antes de la terapia con ONi, no solo para documentar la HPPRN y la derivación, sino también para descartar una cardiopatía congénita.^{35, 36, 37}

Prostaglandinas

La prostaglandina (PGI₂) actúa como un vasodilatador en forma intravenosa e inhalada al activar la adenilato ciclasa y aumentar el AMPc en las células del músculo liso arterial pulmonar. A diferencia de los vasodilatadores inhalados, los vasodilatadores intravenosos a menudo causan hipotensión sistémica. El uso de PGI₂ inhalado (epoprostenol) se ha descrito en informes de casos. Puede actuar sinérgicamente con el iNO para causar una vasodilatación pulmonar eficaz y también para prevenir la hipertensión de rebote que se observa durante la desconexión del iNO. El uso del análogo de PGI₂ oral, Beraprost sódico, según se informó en Tailandia, provocó una mejora significativa en el índice de oxigenación en cinco recién nacidos con HPPRN que no respondieron a la terapia con álcalis y VAFO. Otro análogo, el iloprost, también se ha utilizado por vía endotraqueal y en forma inhalada junto con iNO en la HPPRN intratable. Hasta el momento no existen ensayos controlados aleatorios que evalúen el efecto de estos vasodilatadores y, en consecuencia, su uso sigue siendo limitado.²⁵

La prostaglandina E₁ en aerosol (alprostadil) se ha utilizado para tratar la hipertensión pulmonar en adultos, así como en modelos animales de experimentación. En un pequeño estudio piloto de fase I-II, Sood et al sugirieron que la PGE₁ inhalada era un vasodilatador pulmonar selectivo seguro en la insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Se detuvo un ensayo piloto que evaluaba el uso de PGE1 inhalado (ensayo IPGE) en la HPPRN resistente al iNO debido a la escasa inscripción.²⁵

La alta tasa de fracaso para obtener una respuesta de oxigenación sostenida a la terapia con iNO ha llevado a la búsqueda de otros objetivos para mejorar la vasodilatación pulmonar. La inhibición de la fosfodiesterasa que degrada cGMP (PDE5) por sildenafil y la inhibición de la fosfodiesterasa que degrada cAMP (PDE3) por milrinona son dos de las terapias más prometedoras.²⁵

Sildenafil

Este medicamento está actualmente disponible tanto en forma oral como intravenosa en los Estados Unidos y está aprobado por la FDA solo para adultos con hipertensión pulmonar. Los estudios han demostrado que el sildenafil oral (rango de dosis de 1-3 mg/kg cada 6 h) mejora la oxigenación y reduce la mortalidad, en centros limitados por la falta de disponibilidad de ONi. Se demostró que el sildenafil intravenoso es efectivo para mejorar la oxigenación en pacientes con HPPRN con y sin exposición previa a ONi. Al ser administrado sistémicamente, el riesgo de efectos secundarios como la hipotensión debida a la vasodilatación sistémica es alta. Este riesgo puede disminuirse administrando lentamente una dosis de carga (0,4 mg de carga durante 3 horas), seguida de una dosis de mantenimiento (0,07 mg/kg/h). El sildenafil puede reducir la hipertensión pulmonar de rebote observada durante el destete del ONi. Una prueba piloto de control aleatorio de sildenafil IV antes del uso de ONi se detuvo debido a la escasa inscripción.^{25, 26, 27}

Vasodilatadores sistémicos: inhibidores de la fosfodiesterasa

La alta tasa de fracaso para obtener una respuesta de oxigenación sostenida a la terapia con iNO ha llevado a la búsqueda de otros objetivos para mejorar la vasodilatación pulmonar. La inhibición de la fosfodiesterasa que degrada cGMP (PDE5) por sildenafil y la inhibición de la fosfodiesterasa que degrada cAMP (PDE3) por milrinona son dos de las terapias más prometedoras.^{25, 26, 27}

Sildenafil

Este medicamento está actualmente disponible tanto en forma oral como intravenosa en los Estados Unidos y está aprobado por la FDA solo para adultos con hipertensión pulmonar. Los estudios han demostrado que el sildenafil oral (rango de dosis de 1-3 mg/kg cada 6 h) mejora la oxigenación y reduce la mortalidad, en centros limitados por la falta de disponibilidad de ONi. Se demostró que el sildenafil intravenoso es efectivo para mejorar la oxigenación en pacientes con HPPRN con y sin exposición previa a ONi. Al ser administrado sistémicamente, el riesgo de efectos secundarios como la hipotensión debida a la vasodilatación sistémica es alta. Este riesgo puede disminuirse administrando lentamente una dosis de carga (0,4 mg de carga durante 3 horas), seguida de una dosis de mantenimiento (0,07 mg/kg/h). El sildenafil puede reducir la hipertensión pulmonar de rebote observada durante el destete del ONi. Una prueba piloto de control aleatorio de sildenafil IV antes del uso de ONi se detuvo debido a la escasa inscripción.^{25, 26, 27}

Milrinona

Este vasodilatador inotrópico se usa comúnmente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y de adultos, pero actualmente no está autorizado para su uso en el tratamiento de la HPPRN. Inhibe la PDE3 y relaja las arterias pulmonares en el modelo fetal de cordero con HPPRN. Los lactantes con HPPRN refractaria a la terapia con ONi han respondido a la milrinona IV en 3 series de casos. Suele utilizarse una dosis de carga (50 mcg/kg) seguida de una dosis de mantenimiento (0,33 a 1 mcg/kg/h). Al igual que con cualquier vasodilatador sistémico, la hipotensión es un problema clínico y la presión arterial debe controlarse de cerca. La milrinona puede ser el vasodilatador pulmonar de elección en presencia de HPPRN con disfunción ventricular izquierda.^{25, 26, 27}

Bosentán

Este bloqueador del receptor de endotelina-1 no específico se ha utilizado en el tratamiento de la HPPRN, principalmente en adultos. En el modelo de cordero fetal de hipertensión pulmonar, Ivy et al demostraron que el bloqueo intrauterino crónico del receptor ET disminuía la PAP intrauterina, disminuía la RVH y muscularización distal de pequeñas arterias pulmonares, y aumentó la caída de PVR en el momento del parto. El uso de bosentan en neonatos fue descrito por Goissen et al en dos

lactantes con transposición de los grandes vasos asociada con hipertensión pulmonar 103 y se ha demostrado que es eficaz en la HPPRN.⁵¹

Manejo de la insuficiencia ventricular derecha

Una parte integral del tratamiento de la disfunción del VD es la determinación de la contribución relativa de las condiciones alteradas de carga del VD frente al deterioro del rendimiento del miocardio. En algunas situaciones, el enfoque del tratamiento puede incluir una amplia consideración fisiológica. Hay pocos indicadores clínicos de la adecuación del rendimiento del VD en los recién nacidos. Hasta hace poco, la evaluación visual directa del rendimiento del VD mediante ecocardiografía era el método más utilizado, pero es muy subjetivo y no tiene en cuenta las condiciones de carga ventricular.^{40, 41, 42}

Las técnicas novedosas que utilizan el índice de excursión sistólica del plano anular tricúspideo (TAPSE), las imágenes Doppler tisulares y el cambio en el área fraccional de la cavidad ventricular pueden proporcionar información adicional sobre la adecuación del rendimiento sistólico del VD, y recientemente se han descrito datos normativos para los recién nacidos durante el período de transición.⁴⁹ Las estrategias de tratamiento para la disfunción aguda del VD se derivan de las entidades patológicas descritas anteriormente.^{40, 41, 42}

Los componentes principales incluyen la optimización del volumen, la mejora de la isotropía del VD y la reducción de la poscarga del VD. Dado que el rendimiento del VD depende en gran medida del volumen, es importante corregir la hipovolemia, ya que puede limitar el flujo sanguíneo pulmonar en una circulación de presión pasiva. Sin embargo, el aumento excesivo de la precarga del VD puede tener un impacto negativo en el gasto cardíaco al aumentar la desviación hacia la izquierda del tabique interventricular, lo que limita el llenado del VI.^{40, 41, 42}

La oxigenación adecuada y el reclutamiento pulmonar son importantes para minimizar los episodios de vasoconstricción pulmonar hipóxica, que aumentan aún más la poscarga del VD e impiden la recuperación del rendimiento del miocardio. Debido a los posibles efectos hemodinámicos adversos, la ventilación mecánica debe administrarse con precaución y pericia. Un volumen corriente más alto y una presión

positiva al final de la espiración pueden aumentar la presión arterial pulmonar, empeorar la regurgitación tricúspidea y aumentar la poscarga del VD [50]. Además, la presión espiratoria final positiva puede disminuir la precarga del VD al disminuir el retorno venoso. . 40, 41, 42

La decisión de brindar soporte que aumente directamente el rendimiento sistólico del VD en lugar de reducir la poscarga del VD es un desafío. En el contexto de altos requerimientos de oxígeno y evidencia ecocardiográfica de HPPRN, parecería prudente iniciar el tratamiento con ONi para reducir la poscarga del VD, aunque esto no se ha investigado formalmente. Se debe considerar la prostaglandina E1 intravenosa en dosis bajas cuando el conducto arterioso está cerrado o es pequeño y cuando hay evidencia de deterioro del gasto cardíaco. Como se discutió anteriormente, mantener una derivación de derecha a izquierda a través de los canales fetales descargará el VD y aumentará el flujo sanguíneo sistémico, aunque a expensas de la oxigenación de la sangre. 40, 41, 42

La selección de un inotrópico para aumentar el rendimiento ventricular depende de la presión arterial sistémica. La dobutamina, el inotrópico usado tradicionalmente en la falla de la bomba cardíaca, funciona principalmente a través de aumentos de la contractilidad miocárdica mediados por los receptores adrenérgicos b1 y es el fármaco de primera línea en pacientes normotensos. La estimulación concomitante de la estimulación del receptor adrenérgico b1 en la circulación sistémica induce vasodilatación y disminuye la poscarga de una manera regulada por el desarrollo. . 40, 41, 42

En adultos con HP aguda, hay evidencia de que la dobutamina en dosis bajas (2 a 5 mg/kg/min) aumenta el GC y disminuye la RVP, mientras que las dosis más altas (5 a 10 mg/kg/min) solo inducen taquicardia y aumentan el oxígeno miocárdico consumo sin más mejoras en la PAP. Las dosis más altas de dobutamina también pueden afectar la función diastólica y, por lo tanto, disminuir el llenado ventricular. . 40, 41, 42

La milrinona, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-3 (PDE3), también ejerce propiedades inotrópicas y vasodilatadoras y mejora el rendimiento diastólico. Sin embargo, el efecto inotrópico de la milrinona podría estar regulado por el desarrollo

debido a la expresión diferencial de las isoformas de fosfodiesterasa entre la vida fetal y posnatal. Aunque la reducción de la RVP y el aumento del rendimiento sistólico del VD pueden ser deseables en el contexto de insuficiencia del ventrículo derecho y HPPRN aguda, el uso de milrinona en el período posnatal inmediato está limitado por la vasodilatación sistémica y la hipotensión.^{40, 41, 42}

Al igual que la dobutamina, la milrinona se puede combinar con ONi para aumentar la vasodilatación pulmonar y minimizar la hipotensión y las taquiarritmias. Existe cierta evidencia experimental de que, en el marco de la administración de oxígeno al 100%, el iNO aumenta la expresión de PDE3. Teóricamente, la coadministración de milrinona en este contexto parece tener plausibilidad biológica a través del aumento de la vasodilatación pulmonar relacionada con cAMP.^{40, 41, 42}

La epinefrina y/o la norepinefrina aumentan el inotropismo a través del agonismo del receptor adrenérgico b1. La estimulación concomitante del receptor adrenérgico b1 aumenta la presión de perfusión del VD y el gasto cardíaco, pero, según los hallazgos en cerdos en desarrollo, también podría aumentar la PVR y la presión de la arteria pulmonar. epinefrina. Finalmente, similares pero no idénticos a los efectos de la epinefrina son las acciones cardiovasculares de la dopamina, otro inotrópico vasopresor que se usa a menudo en los recién nacidos hipotensos con HPPRN en la práctica clínica.^{40, 41, 42}

LEVOSIMENDAN

La mortalidad asociada a HPPRN depende fundamentalmente de la adaptación del VD a la enfermedad vascular pulmonar más que a valores absolutos de la mPAP.

Actualmente no existe una definición consensuada de insuficiencia y disfunción del VD. Sin embargo, para mantener el gasto cardíaco en el contexto de una elevación aguda de la presión arterial pulmonar, el VD aumenta su contractilidad. La falta de adaptación aguda conduce a la dilatación y disfunción del VD que se evidencian clínicamente por hipotensión y shock cardiogénico. En general, la función del VD se conserva hasta las últimas fases de la enfermedad. En última instancia, el RV falla y se vuelve esférico, se desarrolla regurgitación tricúspidea y conduce a más

insuficiencia cardíaca derecha. Sigue un proceso en espiral que da como resultado la congestión del sistema venoso y la enfermedad sintomática.⁵²

Por ello se considera que el manejo de la HPPRN asociada a disfunción del VD irá dirigido a cumplir diferentes objetivos. El primero es asegurar una adecuada precarga en el contexto de una presión arterial suficiente. El segundo objetivo es maximizar la función miocárdica del VD con soporte inotrópico, manteniendo el ritmo y la frecuencia cardiacos. El tercer objetivo iría encaminado a mejorar la poscarga del VD reduciendo las resistencias vasculares pulmonares con vasodilatadores pulmonares. Por último, el cuarto objetivo sería mantener una adecuada presión en la raíz aórtica que nos permita mejorar la perfusión arterial coronaria derecha.^{41, 42}

Si bien estas medidas son específicas para el tratamiento de estas complicaciones, no hay que olvidar otras precauciones generales, como son la adecuada oxigenación, evitar la hipercapnia y la acidosis, y minimizar la compresión de los vasos pulmonares, evitando elevadas presiones meseta en la vía aérea.^{41, 42}

Se han desarrollado varios enfoques terapéuticos, pero el tratamiento de pacientes con HPPRN con falla ventricular derecha manifiesta sigue siendo un desafío.^{41, 42}

El sensibilizador de calcio levosimendán que se utiliza en la insuficiencia cardíaca izquierda también se ha sugerido en el tratamiento de la HP y la insuficiencia cardíaca derecha, debido a su perfil farmacodinámico con efectos inotrópicos y vasodilatadores pulmonares. Sin embargo, actualmente falta evidencia para el tratamiento con levosimendán en HP, y no es posible extrapolar el conocimiento de los estudios con levosimendán en el VI al VD. La administración de levosimendán está todavía en discusión como tratamiento profiláctico y cardioprotector; sin embargo, cada vez existe una mayor experiencia en su uso.^{41, 42}

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción es complejo y se han identificado al menos tres efectos farmacológicos clave, incluido un efecto inotrópico, vasodilatación y cardioprotección.

El levosimendán es un sensibilizador del calcio que muestra efectos inotrópicos positivos al aumentar la afinidad de la troponina C miocárdica por el calcio. A diferencia de otros inotrópicos, el efecto inotrópico positivo del levosimendán no se produce a expensas de la sobrecarga de calcio o del aumento de la demanda de oxígeno del miocardio. Además, la función diastólica no se deteriora ya que el efecto sensibilizador del calcio está relacionado con los niveles de calcio intracelular, el cual disminuye durante la diástole produciendo una mejora en la función diastólica.^{37, 38}

El levosimendán muestra efectos vasodilatadores mediante la apertura de canales K⁺ dependientes de trifosfato de adenosina (ATP) en las células del músculo liso vascular. La vasodilatación se produce en las células del músculo liso arterial y venoso, lo que provoca una reducción tanto de la precarga como de la poscarga del VD. Las propiedades cardioprotectoras están relacionadas con la apertura de los canales de K⁺ dependientes de ATP mitocondriales en los cardiomiocitos, lo que brinda protección contra la lesión por isquemia-reperfusión, la apoptosis y el estrés oxidativo. También se supone que la dilatación de las arterias coronarias y la mejora en el suministro de oxígeno protegen el miocardio contra la isquemia. Aunque levosimendán es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 3, esta acción no parece contribuir a su efecto inotrópico y vasodilatador en dosis terapéuticas.^{41, 42}

Farmacocinética

El levosimendán tiene una vida media de eliminación corta de aproximadamente 1 hora, mientras que el metabolito activo OR-1896 tiene una vida media de eliminación de 70 a 80 horas, lo que permite que los efectos hemodinámicos persistan de 7 a 9 días después de una infusión de 24 horas de levosimendán. Alrededor del 5 % del levosimendán se convierte en el metabolito OR-1855 en el intestino y luego se acetila en OR-1896 en el hígado. El metabolito activo OR-1896 muestra propiedades hemodinámicas similares a las del levosimendán. En pacientes con disfunción renal severa o disfunción hepática moderada, la farmacocinética de levosimendán no se altera, aunque la eliminación de los metabolitos puede prolongarse. Es importante destacar que no se ha informado desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de la abstinencia.^{41, 42, 43}

Dosificación y administración

Hoy en día, la dosis recomendada para obtener efectos hemodinámicos favorables en la insuficiencia cardíaca izquierda es una dosis en bolo de 12 mg/kg durante 10 min seguida de infusión continua de 0,1 mg/kg/min durante 24 horas, que puede reducirse a 0,05 mg/kg/min o aumentarse a 0,2 mg/kg/min. No se requieren ajustes en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o insuficiencia hepática leve a moderada. Las contraindicaciones son hipotensión grave (presión arterial sistólica < 90 mmHg), taquicardia, insuficiencia renal o hepática grave, obstrucción mecánica del llenado o flujo ventricular y antecedentes de taquicardia ventricular torsades de pointes.^{41, 42}

Eventos adversos

En general, el levosimendán ha sido bien tolerado en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda aguda considerando la naturaleza de alto riesgo de estos pacientes. Los efectos adversos más comunes informados son hipotensión, dolor de cabeza, náuseas y mareos secundarios al efecto vasodilatador. La infusión de levosimendán se asocia con una mayor incidencia de fibrilación auricular en comparación con dobutamina y placebo. Sin embargo, con respecto a las arritmias ventriculares, se han presentado resultados contradictorios. En el estudio SURVIVE, no hubo diferencia entre la incidencia de taquicardia ventricular en el grupo de levosimendán y dobutamina. En el estudio REVIVE, se notificó una mayor incidencia de taquicardia con levosimendán en comparación con placebo. Esta discrepancia puede deberse a la infusión sostenida alta, la administración de otros medicamentos por vía intravenosa junto con la naturaleza de mayor riesgo de los pacientes inscritos en el ensayo REVIVE. Finalmente, la hipopotasemia ha sido reportada más frecuentemente con levosimendán en comparación con dobutamina, pero el mecanismo subyacente a la hipopotasemia no está resuelto.^{42, 43}

Estudios preclínicos

Dados los grupos de pacientes pequeños y heterogéneos con HP, diferentes modelos animales de HP son esenciales para la evaluación de la seguridad y eficacia de nuevos agentes terapéuticos. No existe un patrón oro para los modelos animales de HP e insuficiencia cardíaca derecha y tales modelos obviamente conllevan limitaciones importantes. Sin embargo, podrían servir como base racional para diseñar investigaciones clínicas relevantes. El efecto del levosimendán sobre la HP y la insuficiencia del VD asociada se ha evaluado utilizando una amplia variedad de modelos animales diferentes de HP aguda y crónica, y varios de estos estudios preclínicos han mostrado efectos beneficiosos del levosimendán.^{18, 22}

En modelos animales de insuficiencia del VD inducida por sobrecarga de presión aguda causada por constricción de la arteria pulmonar, miméticos de tromboxano, embolias pulmonares agudas repetidas o vasoconstricción pulmonar hipóxica, se ha informado que la administración aguda de levosimendán mejora la contractilidad y función del VD, reduce la poscarga del VD por los efectos vasorrelajantes pulmonares y, lo que es más importante, restablecer el acoplamiento entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Además, se encontró que levosimendán aumentó el flujo sanguíneo coronario. En contraste con estos estudios beneficiosos, resultados negativos se describieron en un estudio con levosimendán en PH inducida por endotoxinas en ratas. En este experimento, no se encontró mejoría en la función del VD o el VI y el levosimendán se asoció con hiperlactatemia, acidosis y un aumento de las citoquinas proinflamatorias en plasma.^{18, 22}

Cuando se investigó el efecto agudo de levosimendán en cerdos con tórax abierto y circulación pulmonar normal, se encontró que levosimendán aumentaba la contractilidad del VD, pero no cambiaba la resistencia vascular pulmonar ni el acoplamiento ventrículo derecho-arterial pulmonar, lo que indica que el efecto vasodilatador pulmonar de levosimendán se muestra principalmente en el entorno de PH. En este estudio no se encontraron cambios en el flujo de la arteria coronaria derecha ni en el consumo de oxígeno del VD y la eficiencia mecánica del VD se deterioró ligeramente con la dosis más alta de levosimendán.^{18, 22}

Recientemente, se ha investigado el papel del levosimendán en la HP crónica y la insuficiencia del VD asociada mediante el modelo de rata con monocrotalina, el modelo de rata con bandas del tronco pulmonar y el modelo de rata con hipoxia de Sugen. En primer lugar, Revermann et al. demostraron que tres semanas de tratamiento con levosimendán en el modelo de rata con monocrotalina atenuaron el desarrollo de PAH al inhibir la proliferación de células del músculo liso arterial pulmonar, el grosor de la pared media vascular pulmonar y la hipertrofia del VD.^{18, 22, 33, 34}

Vildbrad et al. mostró que la administración aguda de levosimendán en los modelos de bandas de tronco pulmonar y monocrotalina contractilidad y lusitropía del VD mejoradas en ambos y mejoró el volumen sistólico del VD en el modelo de monocrotalina, pero no en el modelo de bandas del tronco pulmonar. Esta diferencia puede explicarse por la ausencia de reducción de la poscarga del VD en el modelo de bandas del tronco pulmonar debido a la poscarga fija del VD.^{18, 22, 33, 34}

Sin embargo, Hillgaard et al. informaron que el tratamiento a largo plazo en el modelo de bandas del tronco pulmonar mejoró la función y la contractilidad del VD a pesar de una poscarga fija. La traducción de estos dos modelos de rata a HAP humana es problemática ya que el modelo de bandas del tronco pulmonar no proporciona información sobre los efectos vasculares pulmonares del levosimendán, y el modelo de monocrotalina ha sido ampliamente criticado por inducir una respuesta proinflamatoria y procoagulante sistémica que provoca miocarditis y engrosamiento de las arteriolas coronarias. Con base en esta preocupación, Hansen et al. estudiaron los efectos del tratamiento a largo plazo en el modelo de rata Sugen-hipoxia, que se caracteriza por cambios vasculares que imitan mucho a los pacientes con HAP.^{18, 22, 38}

Se demostró que levosimendán en este modelo mejoró tanto la hemodinámica del VD, la vasculopatía pulmonar y la remodelación del VD. La mejoría hemodinámica se demostró mediante una mejor función del VD, una poscarga reducida del VD y un mejor acoplamiento entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar.^{18, 22, 38, 39}

Los efectos sobre la vasculopatía pulmonar se informaron mediante la atenuación de las lesiones oclusivas arteriales pulmonares, y la reducción de la remodelación del VD se demostró mediante el aumento de la densidad capilar, la reducción del tamaño de los cardiomiocitos y la reducción del péptido natriurético auricular y del péptido natriurético tipo B.^{33, 34, 38, 39}

Además, Hansen et al. reveló que el tratamiento a largo plazo en el modelo de rata con bandas de tronco pulmonar mejoró la función del VD sin aumentar el consumo de oxígeno del miocardio del VD, lo que condujo a una mejor eficiencia externa del miocardio, lo cual es consistente con el efecto sensibilizador del calcio y enfatiza el valor terapéutico potencial de la terapia con levosimendán en PH. En general, los datos preclínicos existentes proporcionan pruebas sólidas de los efectos beneficiosos del levosimendán y motivan las pruebas clínicas de levosimendán en la HP y la insuficiencia del VD asociada en estudios clínicos bien diseñados.^{33, 34, 38, 39}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tratamientos actuales para la HPPRN disponibles actualmente incluyen fármacos aminérgicos, análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, etc.

Se ha visto que el levosimendán tiene propiedades vasodilatadoras pulmonares; sin embargo, se dispone de poca información que avale su uso en pacientes pediátricos. En nuestra institución se ha incluido a este fármaco como parte de la terapia de la HPPRN con falla ventricular derecha, por lo que es importante observar su efecto para poder extender su uso de forma asertiva y segura; y mejorar el pronóstico de esta entidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta ecográfica y gasométrica del levosimendán en recién nacidos a término y pretérmino con Hipertensión Pulmonar Persistente y falla ventricular derecha del Hospital Star Médica Infantil Privado de abril de 2018 a marzo de 2022?

JUSTIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) es una afección rápidamente progresiva y de etiología diversa en el neonato, que puede conducir a insuficiencia cardíaca derecha (ICD) y muerte. Su abordaje clínico aún representa un desafío importante para los neonatólogos y se requiere de una atención terapéutica muy meticulosa.

El tratamiento estándar actual, vasoactivo y específico para HP incluye dopamina intravenosa, dobutamina, milrinona, análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y otros fármacos prometedores. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo. Por lo tanto, surge la necesidad de encontrar terapias efectivas para mejorar los resultados de estos pacientes.

Se han informado propiedades vasodilatadoras pulmonares potenciales de levosimendán y en casos de insuficiencia ventricular derecha por sobrecarga de

presión aguda, pero se dispone de poca data sobre la administración de este en el período neonatal, y la mayoría de ellos se refieren a un entorno cardioquirúrgico.

Hoy en día, siguen siendo pocos los estudios clínicos que han investigado específicamente los efectos del levosimendán en la hemodinámica vascular pulmonar y realmente se ha utilizado de forma “compasiva” como fármaco de rescate en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), neonatales (UCIN) e incluso en el quirófano, ante la ausencia de respuesta a inotrópicos y vasodilatadores clásicos, sin seguir un criterio uniforme.

Por ello, son necesarios ensayos clínicos con levosimendán en neonatos que permitan evaluar su utilidad para elaborar un protocolo clínico de utilización no solo en el contexto quirúrgico, sino como tratamiento de la disfunción ventricular derecha primaria y varias formas de HAP combinadas con insuficiencia cardíaca derecha.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la respuesta terapéutica a nivel de ecocardiograma y gasometría con el uso de levosimendán en neonatos que padezcan hipertensión pulmonar con falla ventricular derecha en el Hospital Infantil Privado en el periodo del 2018 al 2022.

Objetivos específicos

- Identificar la etiología que mayormente se asoció a HPPRN y falla ventricular derecha.
- Determinar la duración, dosis máxima de infusión y a la que se inició el tratamiento con levosimendán.
- Describir los hallazgos identificados en los ecocardiogramas funcionales de inicio y fin en los pacientes que recibieron tratamiento con levosimendán.
- Describir los hallazgos identificados en la gasometría previa, así como 24, 48 y 72 horas posteriores al inicio de la infusión de levosimendán.
- Describir los efectos adversos que se presentaron durante la infusión de levosimendán.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo observacional y retrospectivo ya que se describieron los hallazgos identificados en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente y falla ventricular derecha en los que se empleó levosimendan como tratamiento.

El estudio también cumple con la característica de ser abierto, longitudinal y analítico porque los datos recabados fueron en una secuencia de dos tiempos, dentro de los cuales también se analizaron variables cuantitativas.

POBLACIÓN

Pacientes en edad neonatal con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente con falla ventricular derecha del Hospital Infantil Privado en el periodo del 2018 al 2022 en los que se haya utilizado levosimendán.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Neonatos que cuenten con el diagnóstico de hipertensión pulmonar y falla ventricular documentada por ecocardiograma en los que se utilizó levosimendán.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Fallecimiento del paciente

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:

- Hoja de captura de Excel
- Paquete estadístico SPSS v.25
- Expediente clínico del Hospital Infantil Privado

Métodos:

El estudio se realizó con los datos recabados de los pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil Privado en el periodo comprendido entre 2018 al 2022 que tuvieran

el diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal y falla ventricular derecha tratada con levosimendán.

Se identificaron 22 pacientes que requirieron administración de levosimendán. Se excluyeron 11 pacientes: 7 por defunción y 2 porque no había contexto de hipertensión pulmonar persistente ni falla ventricular.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó el cálculo del tamaño de la muestra por tratarse de un estudio descriptivo. Se realizó con base a un muestreo no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de variable
Edad gestacional	Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.	-RNPT: <37 SDG -RNT: 38 a 40 SDG -RN Post término: >40 SDG	Independiente	Cualitativa ordinal
Sexo	Características fenotípicas que distinguen al hombre y la mujer	1 = Femenino 2 = Masculino	Independiente	Nominal dicotómica
Peso al nacimiento	Peso en gramos del niño al momento del nacimiento.	-Peso bajo: <2500 gr -Peso adecuado: 2500-3500 gr -Peso alto: >3500 gr para la edad gestacional	Independiente	Cuantitativa
Choque séptico	Estado de hipoperfusión	1 = Si 2 = No	Independiente	Nominal dicotómica

	tisular en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica			
Número de días de oxígeno suplementario	Días en los que se requirió aporte de oxígeno en cualquier fase de la ventilación	Días de oxígeno	Independiente	Cuantitativa, discreta
Número de días de ventilación mecánica	Días en los que se requirió ventilación mecánica	Días de ventilación mecánica	Independiente	Cuantitativa, discreta
Número de días de ventilación de alta frecuencia	Días en los que se requirió ventilación de alta frecuencia	Días de ventilación de alta frecuencia	Independiente	Cuantitativa, discreta
Número de días de ventilación no invasiva	Días en los que se requirió ventilación no invasiva	Días de ventilación no invasiva	Independiente	Cuantitativa, discreta
Requerimiento de óxido nítrico	Si el paciente requirió uso de óxido nítrico	1 = Si 2 = No	Independiente	Nominal dicotómica
Grado de HP	Severidad de la hipertensión pulmonar registrada a través de ECOTT	Leve, moderada, severa	Dependiente	Cualitativa
Score inotrópico	Fórmula en la cual se le da un valor numérico a la dosis de aminas vasoactivas e inotrópicos	Puntuación mayor a 20	Dependiente	Cuantitativa
Saturación previa a	Porcentaje de saturación de	Porcentaje	Dependiente	Cuantitativa, continua

levosimendán	oxígeno cuantificado mediante gasometría previo a la aplicación de levosimendán			
Saturación posterior a levosimendán	Porcentaje de saturación de oxígeno cuantificado mediante gasometría posterior a la aplicación de levosimendán	Porcentaje	Dependiente	Cuantitativa, continua
Lactato previo a levosimendán	Cifra de lactato cuantificada mediante gasometría previo a la aplicación de levosimendán	Lactato por gasometría	Dependiente	Cuantitativa, continua
Lactato posterior a levosimendán	Cifra de lactato cuantificada mediante gasometría posterior a la aplicación de levosimendán	Lactato por gasometría	Dependiente	Cuantitativa, continua
Efectos adversos asociados a levosimendán	Efecto perjudicial no deseado que resulta del de un medicamento	1 = Si 2 = No	Independiente	Nominal dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables demográficas de la muestra. Se realizaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas y estas se reportaron como medias y promedios. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencia y porcentajes.

Para identificar la asociación entre el uso de levosimendán y mejoría en las variables del ecocardiograma y gasometría en los pacientes con hipertensión pulmonar persistente se obtuvo el valor de p mediante la prueba T de Student.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio está apegado a la declaración de Helsinki, promoviendo y asegurando el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y derechos individuales. La Ley General de Salud establece que deben utilizarse los datos con confidencialidad y con fines no lucrativos. Para esta investigación no se utilizó consentimiento informado debido a que los datos obtenidos fueron a través de expedientes clínicos, sin realizar pruebas experimentales.

PRESUPUESTO

Debido a que se utilizó el material que se encontraba disponible en los expedientes, esta investigación no requirió de presupuesto para su realización.

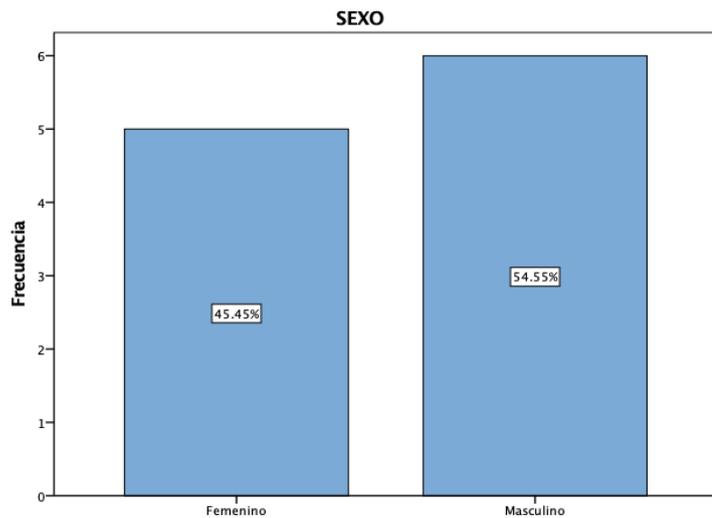
LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo en el que el investigador no realizó ninguna intervención, no todos los datos estaban disponibles o suficientemente documentados.

RESULTADOS

Se identificaron 22 pacientes que requirieron administración de levosimendán. Se excluyeron 11 pacientes por defunción, no había contexto de hipertensión pulmonar o el uso de levosimendán no estaba documentado.

El 45.4% de la población fue de sexo femenino (n = 5) y el 54.5% de sexo masculino (n = 6).



Respecto a las semanas de gestación, el 81% de los pacientes eran a término (n = 9) y el 18.1 % eran pretérmino (n =2). El mínimo de semanas de gestación fue de 29 SDG y el máximo fue de 40 SDG. Sólo dos de los pacientes tuvieron bajo peso al nacer y el resto con peso adecuado al nacimiento.

El 45.4% (n = 5) ingresaron a cuidados intensivos en las primeras horas de vida extrauterina y el 54.5% ingresaron posterior al primer día de vida (n = 6). La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 18 días (mínimo 11, máximo 82).

Datos generales de los pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
SEMANAS DE GESTACION	11	29	40	36.77	3.220
DIAS DE VIDA EXTRAUTERINA AL INGRESO	11	0	8	1.73	2.453
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	11	11	82	25.45	19.826
PESO AL NACER	11	1.18	3.87	2.7918	.72379
N válido (por lista)	11				

El 81.8% de los pacientes tenía foramen oval permeable (n= 9) y el 36.3% tenía PCA (n = 4).

Foramen oval

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	9	81.8	90.0	90.0
	No	1	9.1	10.0	100.0
	Total	10	90.9	100.0	
Perdidos	Sistema	1	9.1		
Total		11	100.0		

PCA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	4	36.4	40.0	40.0
	No	6	54.5	60.0	100.0
	Total	10	90.9	100.0	
Perdidos	Sistema	1	9.1		
Total		11	100.0		

Todos los pacientes requirieron apoyo de oxígeno, el mínimo de días de requerimiento de oxígeno fue de 10 días y el máximo de 76 días. Las modalidades de administración de oxígeno fueron alta frecuencia, ventilación mecánica y ventilación no invasiva.

Días con apoyo de oxígeno

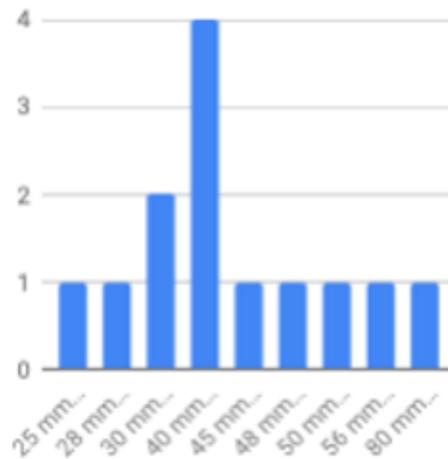
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
V. alta frecuencia	11	0	16	2.91	4.908
V. mecánica	11	0	60	10.45	17.143
V. no invasiva	11	0	16	9.00	4.733
Días con oxígeno	11	10	76	22.36	18.996
Días con oxido nítrico	11	1	2	1.82	.405
N válido (por lista)	11				

Del total de los pacientes, el 54.5% (n =6) cursaron con choque séptico.

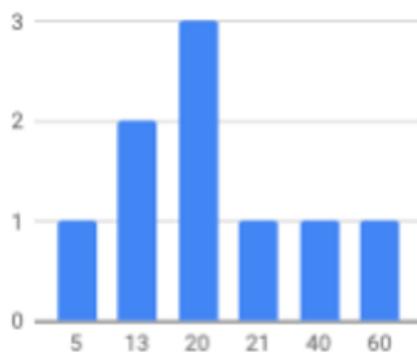
CHOQUE SEPTICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	6	54.5	54.5	54.5
	No	5	45.5	45.5	100.0
	Total	11	100.0	100.0	

En cuanto al grado de HPPRN, el 54% (n=6) de los pacientes cursaban con HPPRN severa y 45% (n=5) con HPPN moderada. La PSVD más alta se registró como suprasistémica en 80 mmHg y la mínima de 30 mmHg, con una media de 40 mmHg.



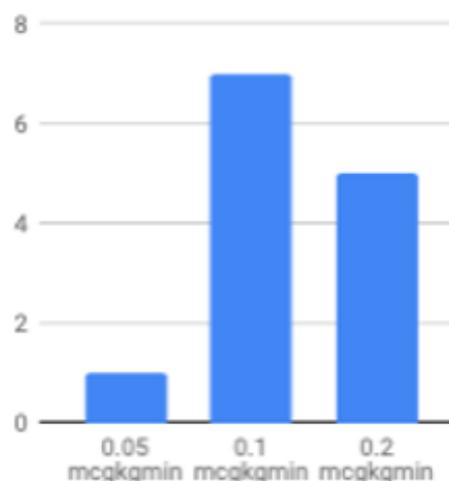
Asimismo, se asoció un score aminérgico con el grado de HPPRN, el cual se realizó a través de una calculadora digital gratuita en línea (<https://peds.ufl.edu/apps/nsdfa/default.aspx>), entendiendo que este incluye el uso de fármacos cardiovasculares tales como adrenalina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, vasopresina y milrinona; y que una puntuación ≥ 20 le confiere un riesgo elevado de mortalidad al paciente. En promedio, los pacientes contaban con un promedio de score aminérgico de 20 puntos, con un mínimo de 5 y un máximo de 60 puntos.



Vasoactive-inotropic Calculator

Medication	Dose
Dopamine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<input type="text"/>
Dobutamine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<input type="text"/>
Epinephrine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<input type="text"/>
Norepinephrine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<input type="text"/>
Milrinone ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<input type="text"/>
Vasopressin (mU/kg/min)	<input type="text"/>
Vasoactive-inotropic score	<input type="text"/>

En cuanto a las características de la infusión con levosimendán, todas las infusiones se iniciaron a 0.05 mcgkgmin, el 63% (n=7) de los pacientes requirieron de una dosis máxima de 0.1 mcgkgmin. Los días de infusión de levosimendán fueron 3, sólo en un paciente se administró por 5 días, sin representar un cambio estadísticamente significativo. Solo en 1 paciente se reportó bradicardia en el 2º día de infusión por lo que se redujo su dosis ponderal a la mínima de 0.05 mcgkgmin.



Se tomó una gasometría previa al inicio de levosimendán, para 8 pacientes fue tipo capilar y en 3 pacientes fue arterial. Se compararon los valores a las 24, 48 y 72 horas. Se analizó el pH, pO₂, saturación de oxígeno y lactato. No se observó ningún cambio estadísticamente significativo en alguno de los parámetros.

GASOMETRIA CAPILAR

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	PH INICIAL - PH 24 HRS	-.06720	.11007	.04922	-.20387	.06947	-1.365	4	.244
Par 2	PH INICIAL - PH 48 HRS	-.06360	.15099	.06753	-.25108	.12388	-.942	4	.400
Par 3	PH INICIAL - PH 72 HRS	-.06060	.11493	.05140	-.20330	.08210	-1.179	4	.304
Par 4	PO2 INICIAL - PO2 24 HRS	-28.08000	47.84153	21.39538	-87.48311	31.32311	-1.312	4	.260
Par 5	PO2 INICIAL - PO2 48 HRS	-4.04000	13.87761	6.20625	-21.27133	13.19133	-.651	4	.551
Par 6	PO2 INICIAL - PO2 72 HRS	-10.86000	27.21292	12.16999	-44.64930	22.92930	-.892	4	.423
Par 7	LACTATO INICIAL - LACTATO 24 HRS	2.20600	3.13611	1.40251	-1.68799	6.09999	1.573	4	.191
Par 8	LACTATO INICIAL - LACTATO 48 HRS	1.86600	3.27487	1.46457	-2.20029	5.93229	1.274	4	.272
Par 9	LACTATO INICIAL - LACTATO 72 HRS	1.78600	4.03268	1.80347	-3.22123	6.79323	.990	4	.378
Par 10	SATURACION INICIAL - SATURACION 24 HRS	-8.84000	16.42081	7.34361	-29.22913	11.54913	-1.204	4	.295
Par 11	SATURACION INICIAL - SATURACION 48 HRS	-5.50000	8.65823	3.87208	-16.25062	5.25062	-1.420	4	.229
Par 12	SATURACION INICIAL - SATURACION 72 HRS	-7.26000	13.70449	6.12883	-24.27637	9.75637	-1.185	4	.302

GASOMETRIA ARTERIAL

		Diferencias emparejadas							
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	PH INICIAL - PH 24 HRS	-.01267	.05853	.03380	-.15808	.13274	-.375	2	.744
Par 2	PH INICIAL - PH 48 HRS	-.00633	.09524	.05499	-.24292	.23025	-.115	2	.919
Par 3	PH INICIAL - PH 72 HRS	-.06700	.17822	.10289	-.50971	.37571	-.651	2	.582
Par 4	PO2 INICIAL - PO2 24 HRS	10.36667	30.68947	17.71857	-65.87019	86.60353	.585	2	.618
Par 5	PO2 INICIAL - PO2 48 HRS	14.66667	11.41461	6.59023	-13.68880	43.02213	2.226	2	.156
Par 6	PO2 INICIAL - PO2 72 HRS	22.53333	27.47951	15.86530	-45.72955	90.79621	1.420	2	.291
Par 7	LACTATO INICIAL - LACTATO 24 HRS	-.03333	.80208	.46308	-2.02581	1.95915	-.072	2	.949
Par 8	LACTATO INICIAL - LACTATO 48 HRS	.03333	2.02073	1.16667	-4.98643	5.05309	.029	2	.980
Par 9	LACTATO INICIAL - LACTATO 72 HRS	.66667	1.20554	.69602	-2.32807	3.66140	.958	2	.439
Par 10	SATURACION INICIAL - SATURACION 24 HRS	-1.93333	3.70045	2.13646	-11.12576	7.25910	-.905	2	.461
Par 11	SATURACION INICIAL - SATURACION 48 HRS	2.43333	1.80370	1.04137	-2.04731	6.91397	2.337	2	.144
Par 12	SATURACION INICIAL - SATURACION 72 HRS	-.66667	3.80832	2.19874	-10.12707	8.79374	-.303	2	.790

Se realizó ecocardiograma transtorácico previo a la administración de levosimendán y otro terminada la infusión, se analizaron los valores de la PSVD, TSVI, PSAP, TAPSE y FEVI. Se encontró que hubo cambio estadísticamente significativo para los valores de PSDV (p 0.009), TAPSE (p 0.006) y cierre del conducto arterioso (p 0.026).

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas							
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	HP inicial (PSVD) (mmHg) - HP final (PSVD) (mmHg)	12.556	11.013	3.671	4.091	21.021	3.420	8	.009
Par 2	TSVI gradiente max inicial (mmHg) - TSVI gradiente max final (mmHg)	-.375	1.685	.596	-1.784	1.034	-.629	7	.549
Par 3	PSAP inicial (mmHg) - PSAP final (mmHg)	5.571	10.147	3.835	-3.813	14.955	1.453	6	.197
Par 6	TAPSE inicial (mm) - TAPSE final (mm)	-1.625	1.188	.420	-2.618	-.632	-3.870	7	.006
Par 7	FEVI inicial (%) - FEVI final (%)	-.500	5.372	1.899	-4.991	3.991	-.263	7	.800

DISCUSIÓN

A través de este estudio, pudimos observar que las características demográficas de nuestra muestra poblacional coinciden con las que la literatura reporta, predominando el sexo masculino y los recién a término con peso adecuado para la edad gestacional.

Asimismo, la etiología subyacente, reportándose en nuestra muestra choque séptico como la mayor asociada y explicando hasta más de la mitad de los casos (casi el 55%) de HPPRN. Cabe mencionar que también se reportaron otros diagnósticos que coexistieron con el de choque séptico, tales como el de asfixia perinatal en 6 pacientes, síndrome de dificultad respiratoria en 2 y uno con hernia diafragmática; este último de hecho llegó a evidenciarse con la PSVD más alta de todo el estudio, siendo suprasistémica de hasta 80 mmHg.

En todos los pacientes, el diagnóstico confirmatorio se realizó principalmente a través de ecocardiograma transtorácico, en asociación con otros estudios de imagen y gasometría. Se confirmó en los 11 pacientes un corto circuito intracardiaco de derecha a izquierda, en su gran mayoría a través de un foramen oval; y se excluyeron cardiopatías congénitas como causa del deterioro respiratorio y la insuficiencia ventricular derecha. En la mayoría de los pacientes se evidenció una HPPRN severa y el resto moderada.

Por otro lado, la infusión con levosimendán no se instauró como tratamiento de primera ni única línea en HPPRN en este estudio. En cambio, se reservó para HPPRN moderada-severa con falla ventricular derecha e incluso en pacientes con un score inotrópico considerablemente alto (>20 puntos).

Por último, se evidenció una disminución y aumento significativo para las variables de PSVD y TAPSE respectivamente, una vez concluida la infusión de levosimendán. No hubo cambios estadísticamente significativos con respecto a las muestras de gasometrías.

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar en los recién nacidos sigue siendo un problema clínico difícil. Si bien los casos leves de hipertensión pulmonar pueden manejarse de manera efectiva con estrategias estándar de soporte ventilatorio y cardiovascular, el manejo de la hipertensión pulmonar continúa siendo extremadamente desafiante para los recién nacidos con enfermedad moderada o severa.

Los esfuerzos de investigación se han centrado en la farmacoterapia para explotar objetivos terapéuticos a nivel del endotelio vascular pulmonar, pero cada uno tiene sus propias limitaciones. Asimismo, se requiere más investigación clínica en bebés y niños para delinear los perfiles de seguridad de estos medicamentos, así como los subgrupos de población para los que son más efectivos. La terapia combinada puede ser la clave para los casos difíciles.

Si bien se evidenció a través de este estudio un cambio significativo en dos de las variables ecográficas con mayor relevancia en el seguimiento de la HPPRN, no es posible discernir entre si es un efecto neto de la infusión de levosimendán o su asociación con otros fármacos cardiovasculares. Por lo que es necesario, realizar un estudio prospectivo o en su defecto, eliminar el sesgo que estas terapias pudieran ocasionar. Sin embargo, resulta prometedor el uso de levosimendán como una de las principales líneas de tratamiento en casos refractarios en centros de tercer y cuarto nivel con acceso a las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhattacharya S, Sen S, Levy PT, Rios DR. Comprehensive Evaluation of Right Heart Performance and Pulmonary Hemodynamics in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019 Feb;21(2).
2. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Human Development*. 2015 Apr;91(4):285–9.
3. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulmonary Therapy*. 2019 Nov 29;
4. Arias D, Narváez C. Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016 Oct;25(4):219–27.
5. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010 Mar;11:S79–84.
6. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kusuda S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018 Jan 3;103(6):F554–61.
7. Pandya KA, Puligandla PS. Pulmonary hypertension management in neonates. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2015 Feb;24(1):12–6.
8. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*. 2016 Dec 1;139(1):e20161165.
9. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2011 Jan 30;97(3):F223–8.
10. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Aug;20(4):262–71.
11. Pérez D, Alonso A, Gómez Y, Novo LE, Cruz JM. Variables ecocardiográficas para la evaluación incruenta de la hemodinámica pulmonar. *CorSalud*. 2012 Apr 5;4(3):201–15.
12. Santiago R, Domínguez M, Zaragozá F. Hipertensión pulmonar persistente neonatal. *Acta Pediatr Esp*. 2006;64:208–18.

13. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in Perinatology*. 2014 Mar;38(2):78–91.
14. Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonology*. 2021 Feb 9;56(3):661–9.
15. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clinics in Perinatology*. 2021 Aug;48(3):595–618.
16. Abman SH. Pulmonary Hypertension: The Hidden Danger for Newborns. *Neonatology*. 2021;118(2):211–7.
17. Ruoss JL, Rios DR, Levy PT. Updates on Management for Acute and Chronic Phenotypes of Neonatal Pulmonary Hypertension. *Clinics in Perinatology*. 2020 Sep;47(3):593–615.
18. Rieg AD, Rossaint R, Verjans E, Maihöfer NA, Uhlig S, Martin C. Levosimendan Relaxes Pulmonary Arteries and Veins in Precision-Cut Lung Slices - The Role of KATP-Channels, cAMP and cGMP. *PLoS ONE*. 2013 Jun 18;8(6).
19. Galiè N, McLaughlin V v., Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
20. Wang H, Luo Q, Li Y, Zhang L, Wu X, Yan F. Effect of Prophylactic Levosimendan on All-Cause Mortality in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery—An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Aug 14;8.
21. Abdelbaser I, Mageed NA, Elfayoumy SI, Elgamal MAF, Elmorsy MM, Taman HI. The direct comparison of inhaled versus intravenous levosimendan in children with pulmonary hypertension undergoing on-cardiopulmonary bypass cardiac surgery: A randomized, controlled, non-inferiority study. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2021 Aug 1;71.
22. Rieg AD, Suleiman S, Bünting NA, Verjans E, Spillner J, Schnöring H, et al. Levosimendan reduces segmental pulmonary vascular resistance in isolated perfused rat lungs and relaxes human pulmonary vessels. *PLoS ONE*. 2020 May 1;15(5).
23. Farmakis D, Alvarez J, Gal T ben, Brito D, Fedele F, Fonseca C, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic

- effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. Vol. 222, International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 303–12.
24. Golombek S, Sola A, Lemus L, del Consenso de SIBEN M, Golombek SG, Profesor de F. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido [Internet]. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/>
25. Aleixandre L, Cortell J, Vicente R, Herrera P, Loro JM, Valera F. Nitrid oxide, levosimendan and sildenafil in a patient with right ventricle dysfunction and severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*. 2014 Nov 1;61(9):513–6.
26. Suominen PK. Single-center experience with levosimendan in children undergoing cardiac surgery and in children with decompensated heart failure [Internet]. 2011. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/11/18>
27. Silvetti S, Belletti A, Bianzina S, Momeni M. Effect of Levosimendan Treatment in Pediatric Patients With Cardiac Dysfunction: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 36, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders; 2022. p. 657–64.
28. Pollesello P, Nieminen M, Fruhwald S, Heunks L, Suominen P, Gordon A, et al. levosimendan: current data, clinical use and future development *Heart, Lung and Vessels*. 2013; 5(4): 227-245. Vol. 5, *Heart, Lung and Vessels*. 2013.
29. Dabbagh M al, Banjar H, Galal N, Kouatli A, Kandil H, Chehab M. Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Pulmonary hypertension in children. *Annals of Thoracic Medicine*. 2014;9(SUPPL. 1).
30. Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, Costard-Jäckle A, Ewert R, Kivikko M, et al. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: Results of a pilot study. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(1):109–15.
31. Pellicer A, Riera J, Lopez-Ortego P, Bravo MC, Madero R, Perez-Rodriguez J, et al. Phase 1 study of two inodilators in neonates undergoing cardiovascular surgery. *Pediatric Research*. 2013 Jan;73(1):95–103.
32. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, Landry LM, María Althabe D, María Balestrini D, et al. Artículo original. Vol. 107, *Arch Argent Pediatr*. 2009.

33. Lechner E, Hofer A, Leitner-Peneder G, Freynschlag R, Mair R, Weinzettel R, et al. Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open-heart surgery: A pilot study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012 Sep;13(5):542–8.
34. Ebade AA, Khalil MA, Mohamed AK. Levosimendan is superior to dobutamine as an inodilator in the treatment of pulmonary hypertension for children undergoing cardiac surgery. *Journal of Anesthesia*. 2013 Jun;27(3):334–9.
35. De Carolis MP, Piastra M, Bersani I, Pardeo M, Stival E, Tempera A, et al. Levosimendan in two neonates with ischemic heart failure and pulmonary hypertension. *Neonatology*. 2012 Mar;101(3):201–5.
36. Ricci Z, Garisto C, Favia I, Vitale V, di Chiara L, Cogo PE. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: Randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2012 Jul;38(7):1198–204.
37. Cholley B, Levy B, Fellahi JL, Longrois D, Amour J, Ouattara A, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: An expert opinion paper. Vol. 23, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2019.
38. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. Vol. 8, *Pulmonary Circulation*. SAGE Publications Ltd; 2018.
39. Boegli YO, Giovanni S, van Steenberghe M, Pouard P. Levosimendan in a neonate with severe coarctation of aorta and low cardiac output syndrome. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2013 Jul;16(3):212–4.
40. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use. *Cardiac Failure Review* [Internet]. 2020 Aug 7;6:e19. Available from: <https://www.cfrjournal.com/articleindex/cfr.2020.03>
41. Vilaboa Pedrosa C, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Martín Herranz MI. Experience with Levosimendan in 32 Paediatric Patients. *Pediatric Cardiology*. 2015 Jun 16;36(5):1038–41.
42. Revermann M, Schloss M, Mieth A, Babelova A, Schröder K, Neofitidou S, et al. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Medicine*. 2011 Aug;37(8):1368–77.

43. Cavusoglu Y, Beyaztas A, Birdane A, Ata N. Levosimendan and pulmonary hypertension. Vol. 11, *Journal of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 478–80.
44. Fernandez de Palencia-Espinosa MA, Cárceles-Barón MD, Blázquez-Álvarez MJ, Arocas-Casã V, de la Rubia-Nieto A. Estudio descriptivo retrospectivo sobre la utilización de levosimendan en niños sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*. 2012;59(9):489–96.
45. Estimación de la presión arterial pulmonar mediante ecocardiografía. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2019 Dec 1;34(3).
46. Latham GJ, Yung D. Current understanding and perioperative management of pediatric pulmonary hypertension. Vol. 29, *Paediatric Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 441–56.
47. Rao S, Bartle D, Patole S. Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn. Vol. 8, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010. p. 845–62.
48. Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Krüger M, Infanger M, Grimm D. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. Vol. 123, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 392–406.
49. Bissierier M, Pradhan N, Hadri L. Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension. Vol. 21, *Reviews in Cardiovascular Medicine*. IMR Press Limited; 2020. p. 163–79.
50. M, Naval N. 30 N Naval Clasificación actual de la HP Clasificación actual de la hipertensión pulmonar Summary Current classification of pulmonary hypertension. *Insuf Card* [Internet]. 2011;6(6):30–8. Available from: <http://www.insuficienciacardiaca.org>
51. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of Perinatology*. 2012 Aug;32(8):608–13.
52. Silvetti S, Silvani P, Azzolini ML, Dossi R, Landoni G, Zangrillo A. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae A Systematic Review on Levosimendan in Paediatric Patients. Vol. 13, *Current Vascular Pharmacology*. 2015.