



Hipertensión pulmonar neonatal

Dr. Gerardo Flores Henríquez

Servicio de Neonatología

Hospital “Dr. Eduardo Schütz”

Puerto Montt - Marzo 2014.

¿ Cuándo fue descrita por primera vez ?

- En 1969 Gersony describe grupo de RNT que presentan cianosis poco después del nacimiento sin cardiopatía estructural y con SDR.
- RN tenían presiones arteriales pulmonares suprasistémicas con cortocircuito derecha a izquierda a través de vías fetales persistentes (DAP – FOP) → circulación fetal persistente .

¿ Circulación fetal persistente ó HPPN ?

- La exclusión de circulación de placenta y ductus venoso que puede ó no ser persistente excluye utilización del término circulación fetal persistente para describir esta condición .
- Hipertensión pulmonar persistente neonatal describe la fisiopatología de enfermedad con más precisión , indicando que problema crítico es falla de circulación pulmonar en disminuir a presiones normales.

Definición

- La transición exitosa desde vida intrauterina a extrauterina requiere que resistencia vascular pulmonar disminuya bruscamente al nacer.
- En Hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) no se produce esta disminución.
- Presión arterial pulmonar se mantiene elevada, y persiste shunt Der → Izquierda a través del conducto arterioso y foramen oval → **hipoxemia significativa.**

Definición (2)

Guía GES 2011

HPPN es entidad clínica caracterizada por hipoxemia acentuada y cianosis generalizada debido a existencia de cortocircuito D a I a través de FOP ó DAP que → insuficiente flujo sanguíneo pulmonar por persistencia de presiones de arteria pulmonar anormalmente elevadas en corazón estructuralmente normal.

Puede presentarse en forma primaria o más frecuentemente como complicación en evolución de un SDR, en especial SAM, Bronconeumonía, EDS , hernia diafragmática.

Clasificación (0)

Categorías de Enfermedad hipertensiva pulmonar pediátrica (2011)

<u>Category</u>	<u>Description</u>
1	<u>Prenatal or developmental pulmonary hypertensive vascular disease</u>
2	<u>Perinatal pulmonary vascular maladaptation</u>
3	<u>Pediatric cardiovascular disease</u>
4	<u>Bronchopulmonary dysplasia</u>
5	<u>Isolated pediatric pulmonary hypertensive vascular disease</u>
6	<u>Congenital malformation syndromes</u>
7	<u>Pediatric lung disease</u>
8	<u>Pediatric thromboembolic disease</u>
9	<u>Pediatric hypobaric hypoxic exposure</u>
10	<u>Pediatric pulmonary vascular disease associated with other system disorders</u>

Clasificación (1)

1. Prenatal or developmental pulmonary hypertensive vascular disease

- 1.1. Associated with maternal or placental abnormalities
 - 1.1.1 Pre-eclampsia ; 1.1.2 Chorioamnionitis 1.1.3 Maternal drug (Nonsteroidal antiinflammatory)
- 1.2. Associated with fetal pulmonary vascular maldevelopment
 - 1.2.1. Associated with Fetal Pulmonary Hypoplasia
 - Familial pulmonary hypoplasia Congenital diaphragmatic hernia
 - Associated with fetal pulmonary compression : oligohydramnios, omphalocele/gastroschisis
 - 1.2.2. Associated with Fetal Lung Growth Arrest/Maldevelopment
 - Alveolar capillary dysplasia with/out misalignment of pulmonary veins
 - Lymphangiectasia
 - 1.3. Associated with fetal cardiac maldevelopment
 - 1.3.1. Premature closure of foramen ovale or ductus arteriosus :
 - 1.3.2. Congenital heart defects associated/causing pulmonary vascular disease in the fetus
 - 1.3.2.a. Transposition of the great arteries (TGA) with intact ventricular septum
 - 1.3.2.c. Obstructed total anomalous pulmonary venous connection

Clasificación (2)

2. Perinatal pulmonary vascular maladaptation (persistent pulmonary hypertension neonate, PPHN)

- 2.1. Idiopathic PPHN
- 2.2. PPHN associated with or triggered by
 - 2.2.1. Sepsis
 - 2.2.2. Meconium Aspiration
 - 2.2.3. Congenital heart disease
 - 2.2.4. Congenital diaphragmatic hernia
 - 2.2.5. Trisomy[13,18,21]
 - 2.2.6. Drugs and Toxins : Diazoxide

Clasificación (3)

3. Pediatric heart disease

- 3.1 Systemic to pulmonary shunts
 - 3.1.2 Classical Eisenmenger syndrome
- 3.2 Post operative pulmonary arterial hypertension following
 - 3.2.2. Arterial or atrial switch operation for TGA with intact ventricular septum
 - 3.2.3. Repair of left heart obstruction
 - 3.2.4. Repair of tetralogy of Fallot
- 3.3. Pulmonary vascular disease following staged palliation for single ventricle physiology
 - 3.3.1. Modified Norwood
 - 3.3.2. Glenn
 - 3.3.3. Fontan
- 3.4. Pulmonary hypertensive vascular disease associated with congenital abnormalities of pulmonary arteries/veins
- 3.5. Pulmonary venous hypertension

Clasificación (4 - 5)

4. Bronchopulmonary dysplasia

5. Isolated pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (PPHVD) or isolated pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 5.1. Idiopathic PPHVD/Idiopathic PAH
- 5.2. Inherited PPHVD/PAH
- 5.3. Drugs and Toxins : Amphetamine

Clasificación (6 - 7)

6. Multifactorial pulmonary hypertensive vascular disease associated with multiple congenital malformations/syndromes

- VACTERL, CHARGE, Poland,
- Trisomy, Di George, Noonan.

7. Pediatric lung disease

- 7.1. Cystic fibrosis
- 7.2. Interstitial lung diseases: surfactant protein deficiency etc.
- 7.3. Sleep disordered breathing
- 7.4. Chest wall and spinal deformities
- 7.5. Restrictive lung diseases
- 7.6. Chronic obstructive lung diseases

Clasificación (8 - 9)

8. Pediatric thrombo-embolic disease causing pulmonary hypertensive vascular disease

- 8.1. Chronic thromboemboli from central venous catheters
- 8.2. Chronic thromboemboli from transvenous pacing wires
- 8.7. Methylmalonic acidemia and homocystinuria
- 8.8. Due to malignancy: osteosarcoma, Wilms tumor
- 8.9. Post splenectomy

9. Hypobaric hypoxic exposure

- 9.1. High altitude pulmonary edema (HAPE)

Clasificación (10)

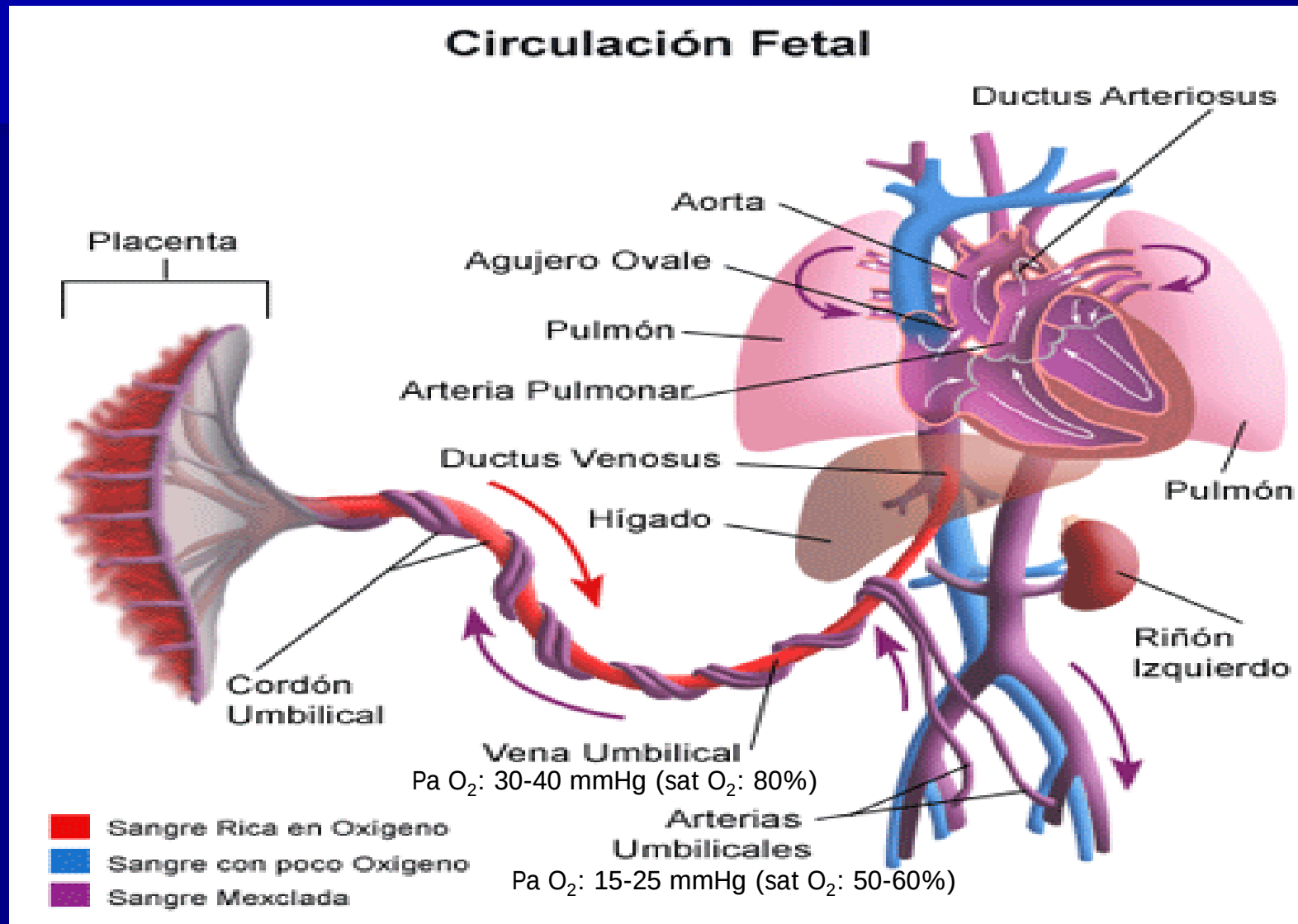
10. Pulmonary hypertensive vascular disease associated with other system disorders

- 10.1. Pediatric portal hypertension : Liver cirrhosis
- 10.2. Pediatric hematological disease : Hemolytic anemias: beta-Thalassemia, sickle cell disease
- 10.3. Pediatric oncological disease
- 10.4. Pediatric metabolic/endocrine disease : Gaucher disease, Mucopolysaccharidosis, Hypothyroidism/Hyperthyroidism
- 10.5. Pediatric autoimmune or autoinflammatory disease : Dermatomyositis ; Systemic Lupus Erythematosus (SLE) ; Antiphospholipid/anticardiolipin syndrome
- 10.6. Pediatric infectious disease : Schistosomiasis; HIV infection ; Pulmonary tuberculosis
- 10.7. Pediatric chronic renal failure

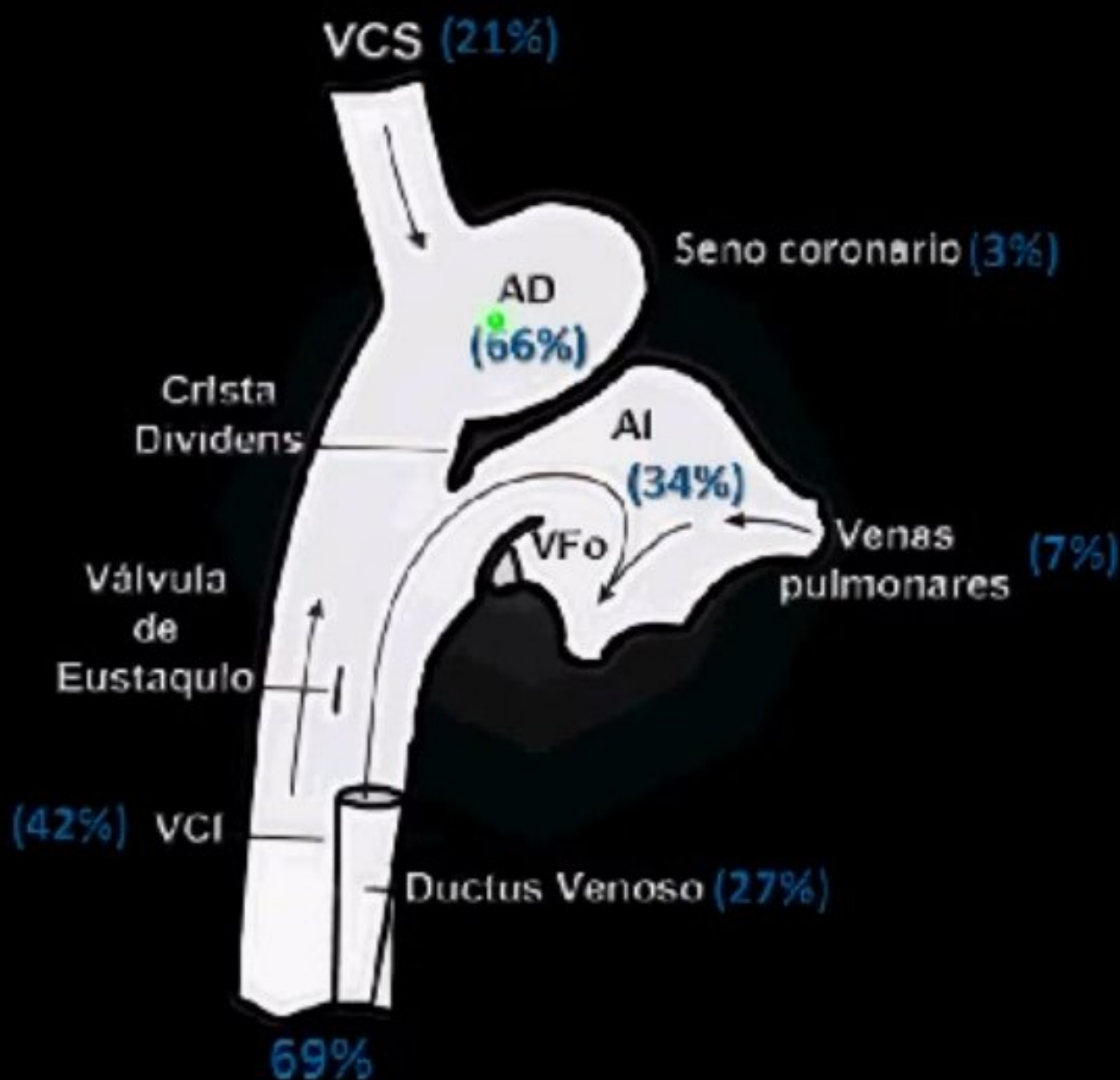
Epidemiología HPPN

- **HPPN ocurre en 1 - 2 niños por cada 1.000 nacidos vivos .**

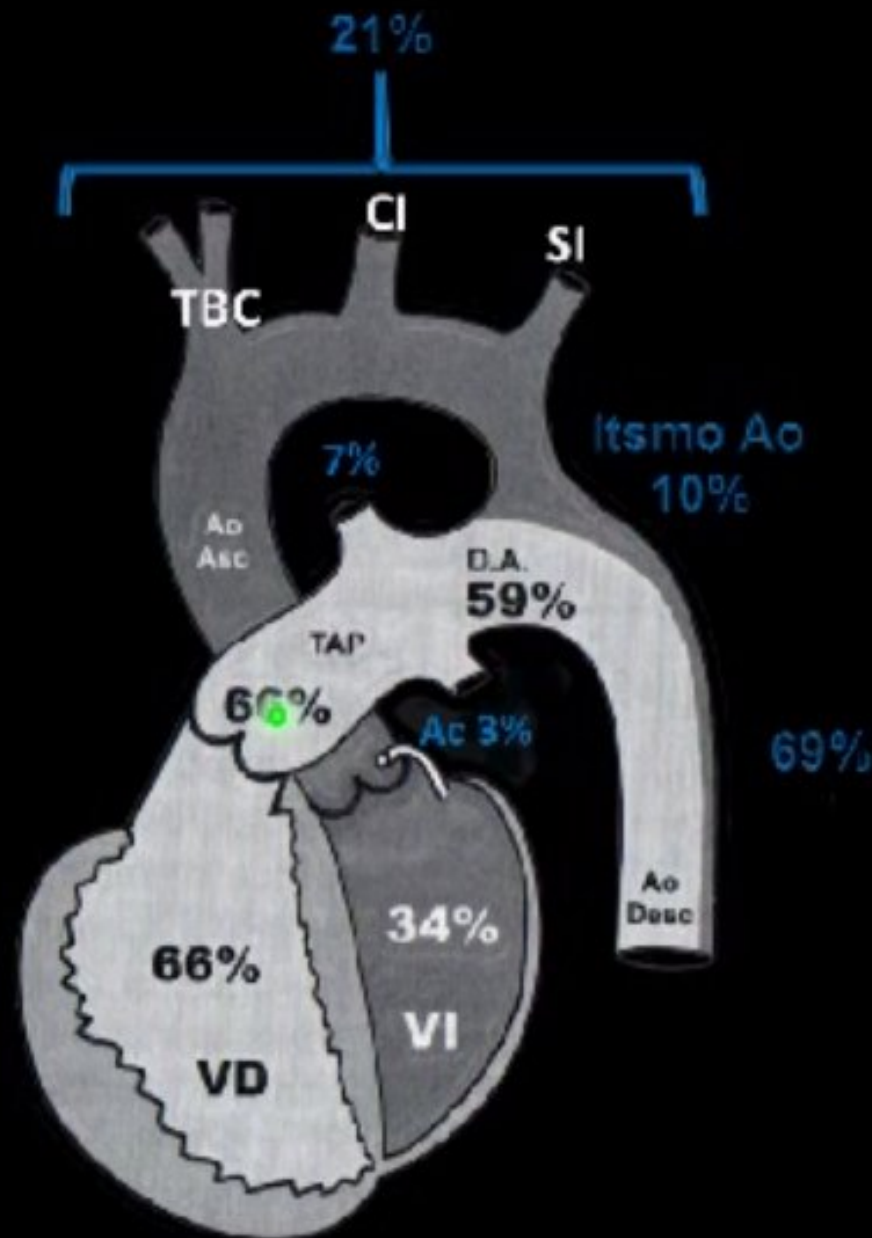
Circulación Fetal



Circulación y función cardíaca fetal



Circulación y función cardíaca fetal



Circulación fetal (2)

- La circulación pulmonar fetal se caracteriza por alta RVP y bajo flujo sanguíneo .
- A pesar de la alta presión de arteria pulmonar , los pulmones son perfundidos con $\approx 10\%$ del débito ventricular combinado durante la gestación tardía .
- Debido a alta RVP en feto , $>$ parte del débito ventricular derecho cruza ductus arterioso hacia aorta descendente , aumentando con ello el flujo umbilical - placentario e intercambio de gases .

Circulación fetal (3)

■ Mecanismos que mantienen alta RVP in útero :

- Baja presión de oxígeno fetal (PO₂)
- Falta de interfaz gas - líquido
- Producción de mediadores vasoconstrictores

■ Mediadores bioquímicos de vasoconstricción pulmonar :

- Productos del metabolismo del ácido araquidónico (tromboxanos y Leucotrienos).
- Endotelinas

Lapointe A et al. J Ped Feb 2011

Circulación fetal (4)

- **Mediadores bioquímicos de vasodilatación**
 - **PGE1, PGE2, PGD2.**
 - **Prostaciclina (PGI2)**
 - **Oxido nítrico**

Vías NO y Prostaciclina (PG I2) regulación tono vascular pulmonar

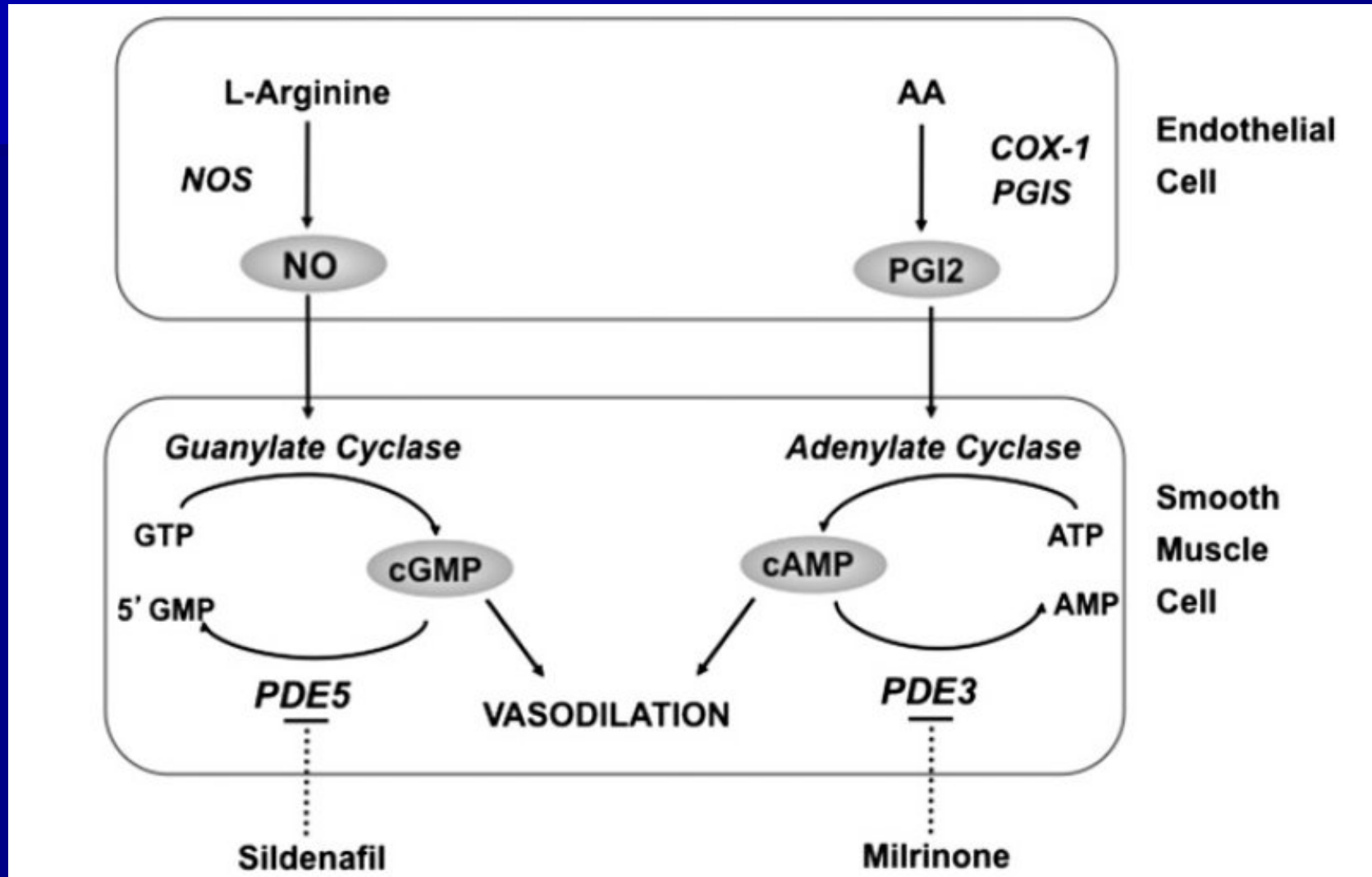
NO : sintetizado por NO synthase (NOS) desde L-arginine.
NO estimula guanilato ciclasa y aumenta GMPc.

PGI2 : formado por ciclooxigenasa (COX-1) y sintetasa prostaciclina desde ác. araquidónico en endotelio vascular.
PGI2 estimula adenilato ciclasa en células musculo liso vascular → AMPc.

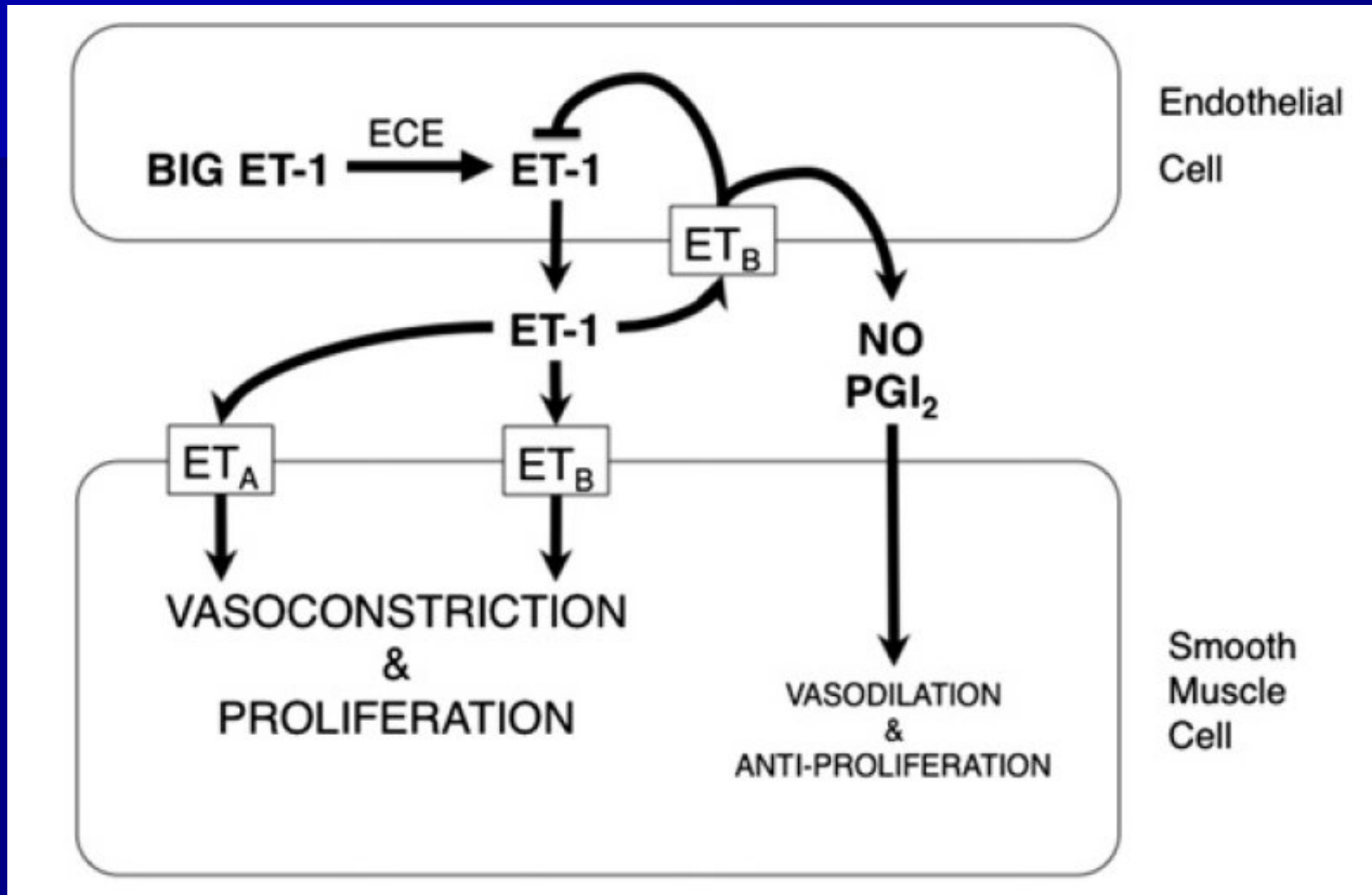
GMPc y AMPc disminuyen calcio libre en citoplasma →
relajación músculo liso.

Fosfodiesterasas (PDE) hidrolizan GMPc y AMPc →
inhiben PDE (sildenafil y milrinona) → vasodilatación pulmonar.

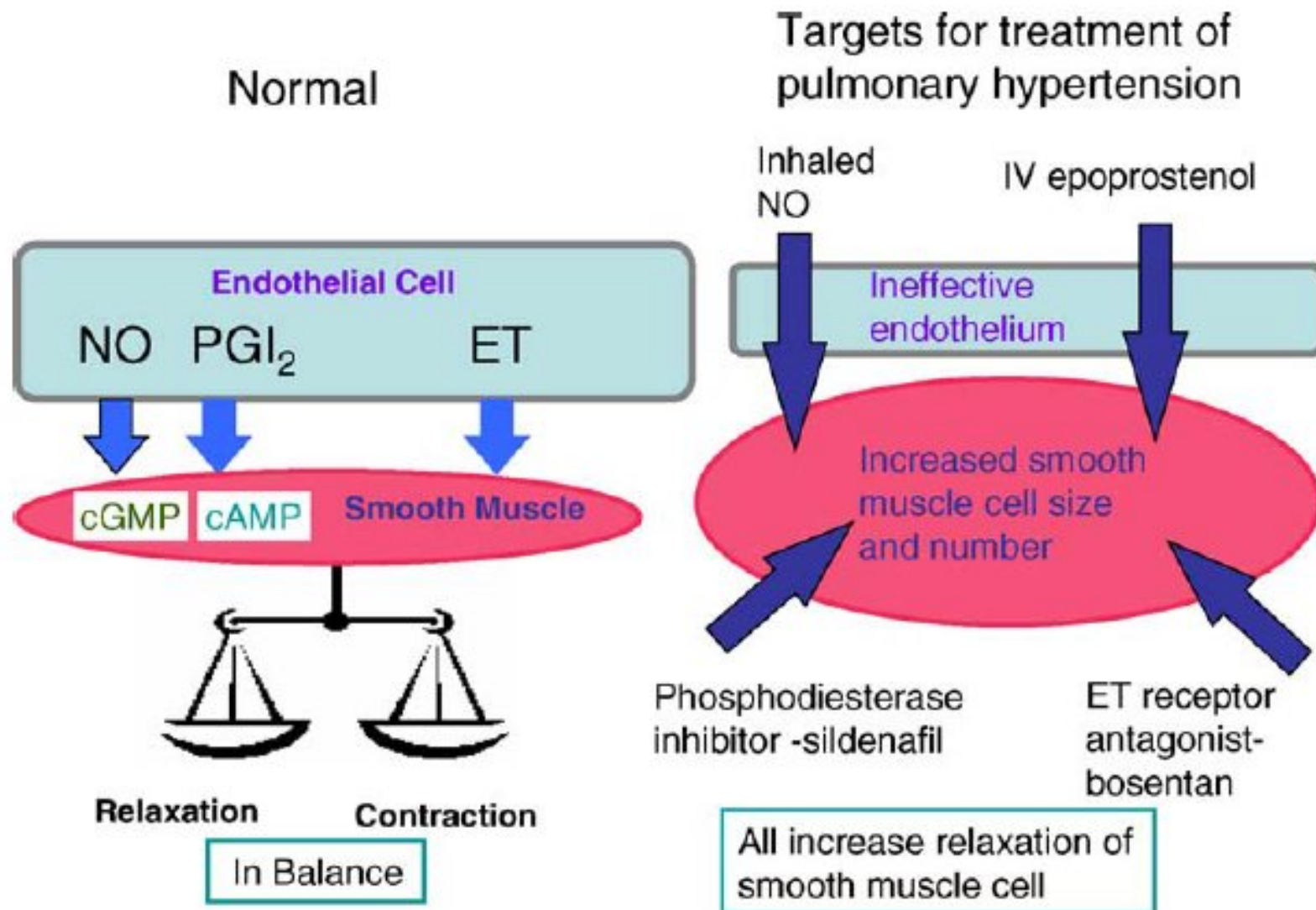
ON i y Prostaciclina (PGI₂)



Endotelina , ON i y PG I2



Endotelina , ON i y PG I2



TRAS EL NACIMIENTO

- Al nacer, respiración de aire → remodelación de pared vascular arteria pulmonar y dilatación.
- Drenaje del líquido pulmonar fetal, distensión de pulmón y elevación de PaO₂ en alvéolos → caída de RVP .
- Inicio respiración → aumento mediadores como NO y prostaciclina y disminución de ET-1 y angiotensina .
- Resultado final → todo el gasto cardíaco pase a través de pulmones por primera vez , agregando "shear stress" ó estrés de cizallamiento en el endotelio que promueve la liberación adicional de estos mediadores.

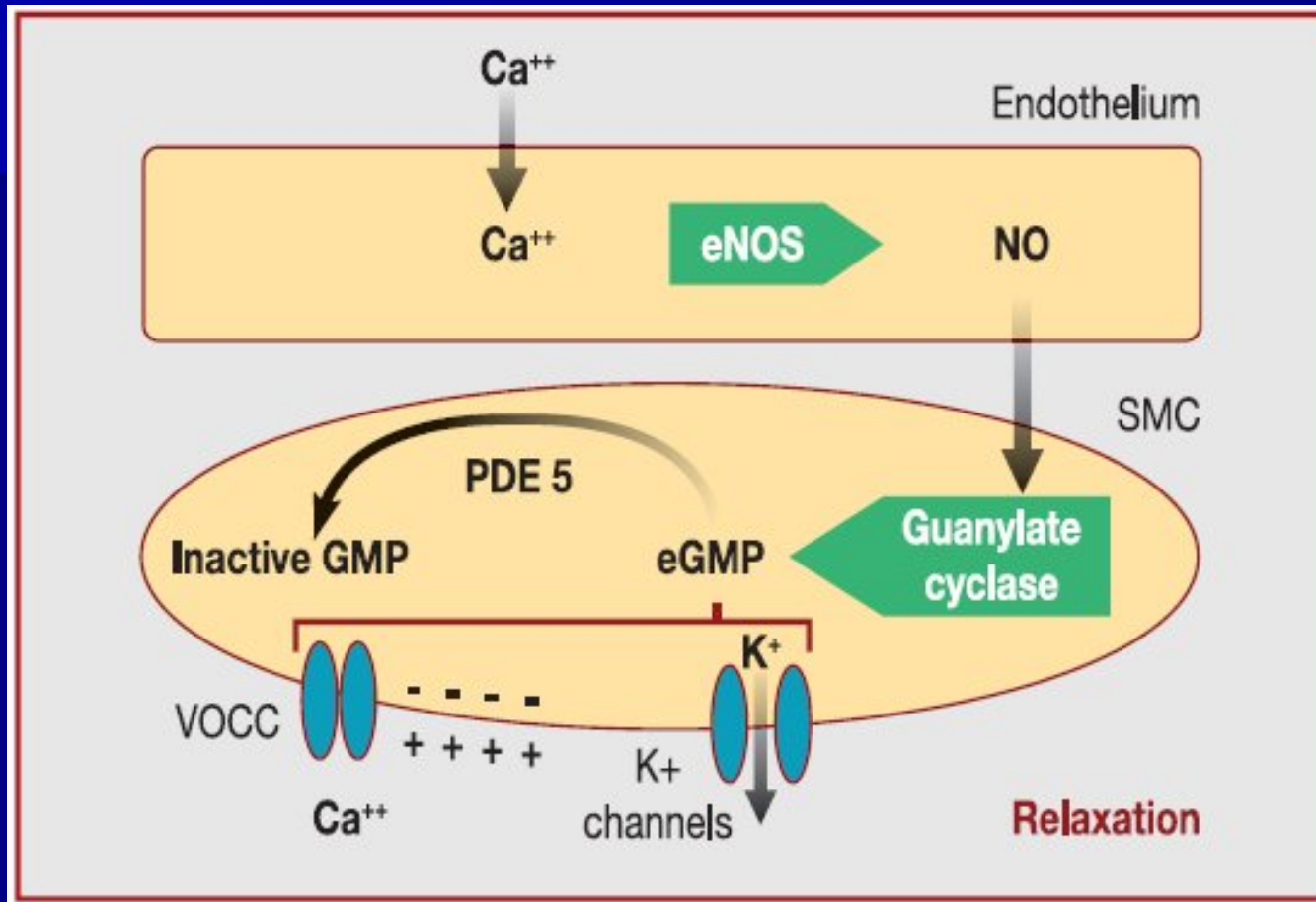
TRAS EL NACIMIENTO (2)

■ Cambios en Ventilación / Oxigenación :

- Aclaramiento líquido pulmonar.
- Establecimiento CRF. - Interfase líquido-gas.
- Vasodilatación lecho pulmonar.
- Aumento flujo sanguíneo pulmonar (8-10 veces) .
- Aumento retorno venoso pulmonar.
- Aumento gasto cardiaco izquierdo.
- Disminución flujo DAP - Cierre funcional FOP
- Aumento de PaO₂ - Disminución de PaCO₂

■ Clampeo Cordón → Aumento resistencias vasculares sistémicas.

TRAS EL NACIMIENTO (3)

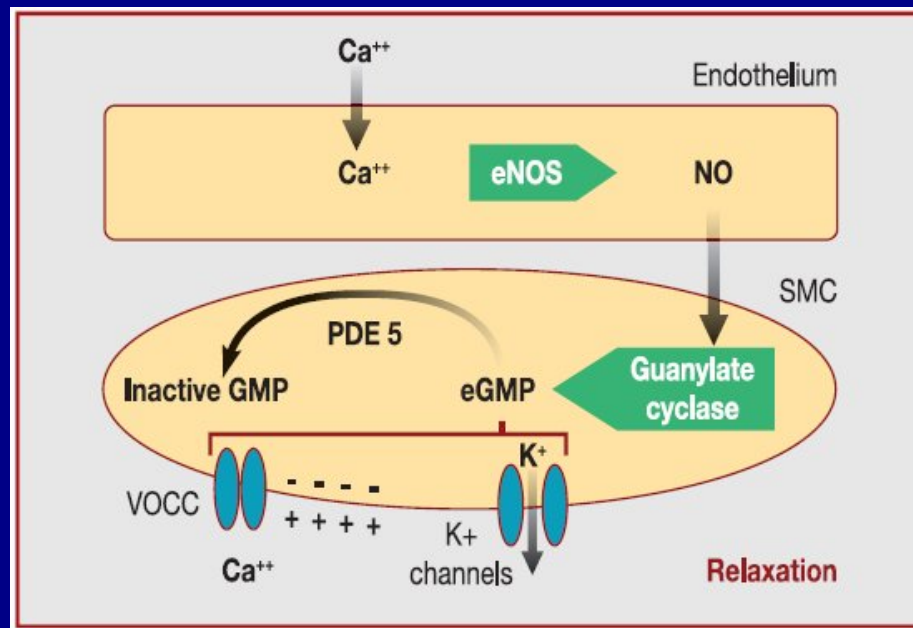


NO → vasodilatación por estímulo de producción de monofosfato de guanosina (cGMP) ó GMP cíclico inducido por guanilato ciclase .

TRAS EL NACIMIENTO (4)

GMPc aumentado → activación de canales de K^+ → hiperpolarización de membrana de células del músculo liso e inactivación de VOCC (canales de Calcio operados por voltaje) .

Cierre de VOCC → disminución de concentración de Ca^{++} citosólico → relajación vascular.



Storme. Archives of Cardiovascular Disease (2013)

Mala adaptación transicional

■ Rol de la hipoxia

- Disfunción endotelial y reducción de producción NO.
- Disfunción de miocitos → cambio en equilibrio entre contracción y relajación → vasoespasmo.
- Modifica involución de muscularización de vascular pulmonar .
- Proliferación celular capa media arterial pulmonar.

■ Rol de inflamación (SAM)

- Aumento de TNF- α , interleukina 1- β , interleukina-6, → contracción y proliferación de fibra muscular lisa.
- Alteración de actividad de NO-sintetasa

Mala adaptación transicional

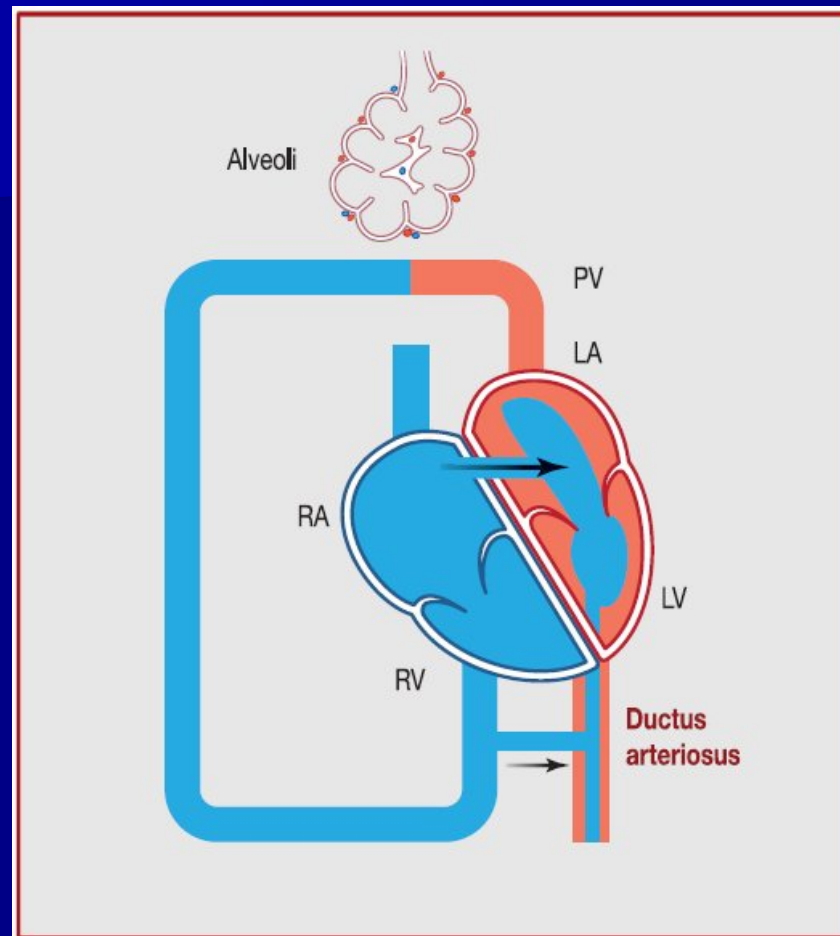
■ Rol de la disfunción ventricular.

- Principal factor de mal pronóstico en niños HPPN.
- Papel de la ecocardiografía funcional.

■ Rol de la alteración en ventilación-perfusión.

- Muchos niños hipóxicos no tienen un verdadero shunt intra ó extracardíaco, sino una alteración en cuociente ventilación-perfusión.

Circulación Neonatal



Elevación mantenida RVP → bajo flujo sanguíneo pulmonar y alta presión pulmonar → shunt extrapulmonar derecha a izquierda por Dap ó FOP e hipoxemia severa.

Causas

Causas HPPN nemotecnia : **DIAPHRAGMATIC :**

- **Diafragmática hernia** (pulmones hipoplásicos)
- **Infección** (incluyendo neumonía), especialmente EGB
- **Aspiración** síndromes (ej; meconio, líquido amniótico)
- **Postmaduridad**
- **Hiperviscosidad** (policitemia, hiperfibrinogenemia)
- **Respiratorio distress** síndrome (ej; enfermedad por déficit de surfactante)
- **Asfixia**

Causas (2)

- **G**rowth retraso (de crecimiento) (insuficiencia placentaria)
- **M**aterna ingestión de fármaco antiinflamatorio no esteroidal
- **A**ire ruptura
- **T**aquipnea transitoria de recién nacido
- **I**diopatica (“black lung” HPPN)
- **C**ongenitas anomalías del pulmón, displasia alvéolo capilar.

Causas (3)

Normal pulmonary vascular development

Functional vasoconstriction:

1. Acute perinatal hypoxia
2. Aspiration syndromes
3. Infection or pneumonia
4. Respiratory distress syndrome

Functional obstruction:

1. Polycythemia
2. Hyperfibrinogenemia

Abnormal pulmonary vascular development

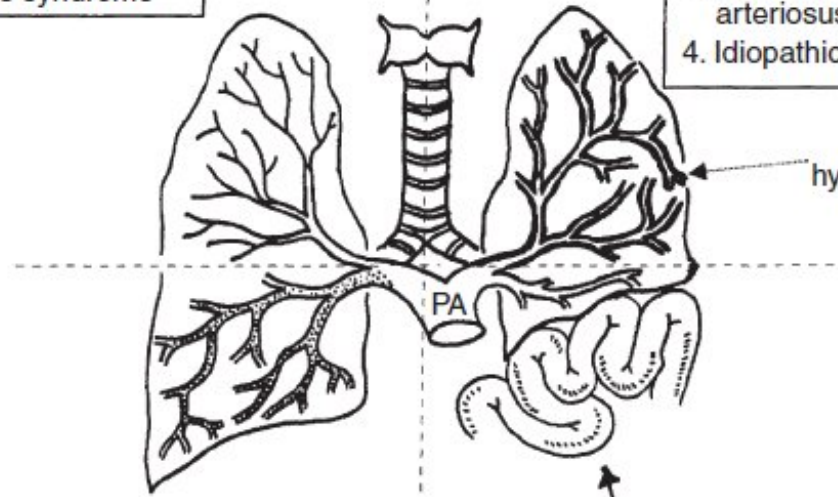
Maldevelopment of pulmonary vasculature:

1. Placental insufficiency
2. Postmaturity
3. Prenatal closure of ductus arteriosus
4. Idiopathic

Abnormal extension and hypertrophy of distal pulmonary vascular smooth muscle

Underdevelopment of pulmonary vasculature:

1. Diaphragmatic hernia
2. Lung hypoplasia
3. Congenital malformations



CLÍNICA (1)

- Gravedad extrema.
- RN con HPPN nacen habitualmente a término ó postérmino
- A menudo nacen con líquido amniótico con meconio.
- Hipoxemia lábil ó cianosis desproporcionada con nivel de dificultad respiratoria.
- RN extremadamente sensibles a estímulos ambientales

CLÍNICA (2)

- RN con shunt ductal significativo tienen $SpO_2 >$ en mano derecha (preductal) que en piernas (postductal).
- RN con shunt predominante por foramen oval tienen niveles similares de O_2 preductal y posductal .

Fisiopatología HPPN (1)

Remodelación vascular :

En niños que mueren debido a HPPN hay hipertrofia del músculo liso de arteria pulmonar desde arterias pre - acinares hasta arterias intra - acinares normalmente no musculares , incluso al nivel de alvéolos .

Músculo engrosado invade luz del vaso → obstrucción mecánica al flujo sanguíneo.

Fisiopatología HPPN (2)

Alteraciones funcionales de vasos pulmonares (disminución de sintetasa de óxido nítrico, disminución de guanilato ciclasa soluble y aumento de niveles de vasoconstrictores tales como endotelina).

RV pulmonar elevada → aumento postcarga del ventrículo derecho y demanda de oxígeno e → hipertrofia ventricular derecha .

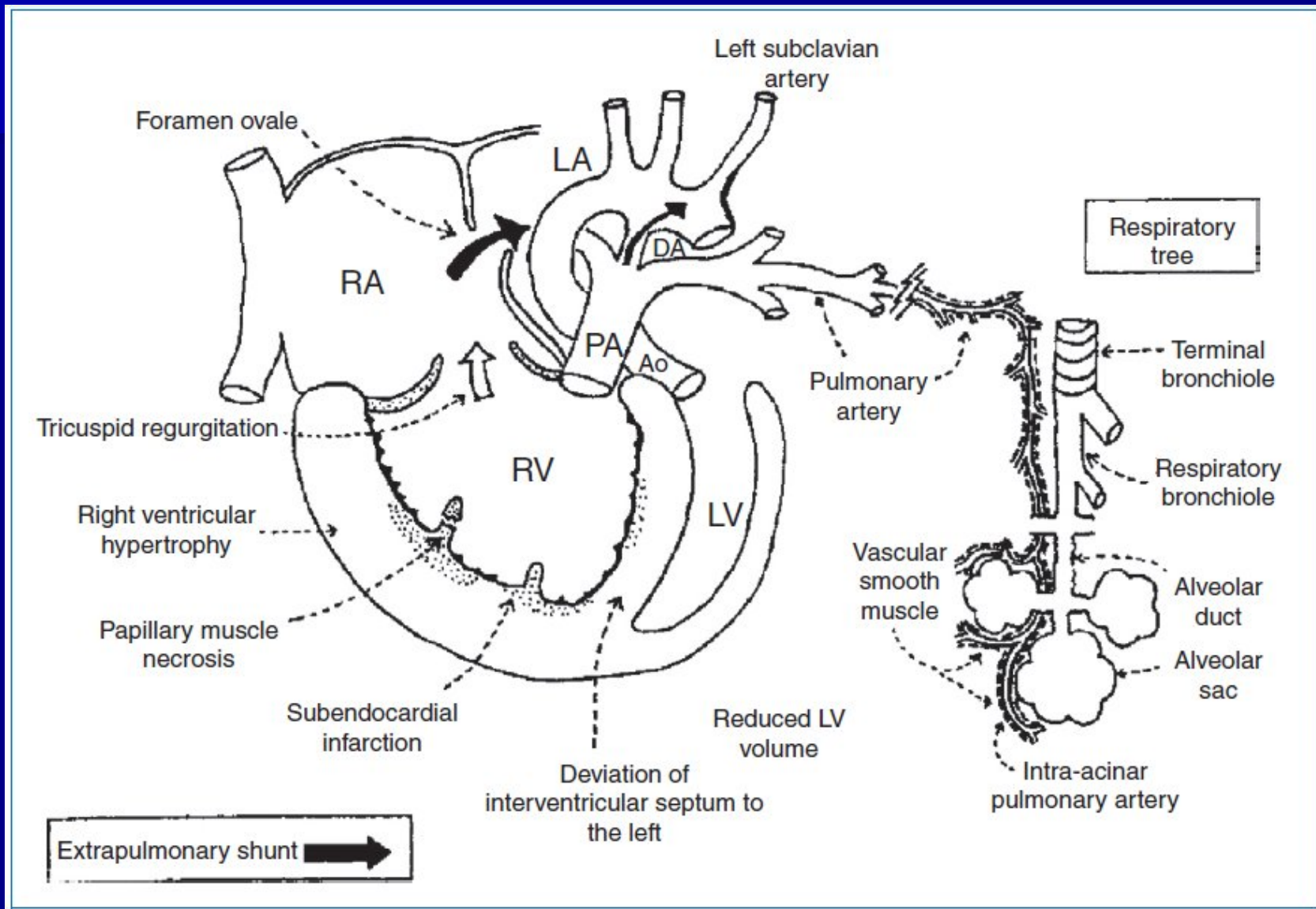
Fisiopatología HPPN (3)

Se puede producir daño isquémico al miocardio, necrosis del músculo papilar y regurgitación tricuspídea.

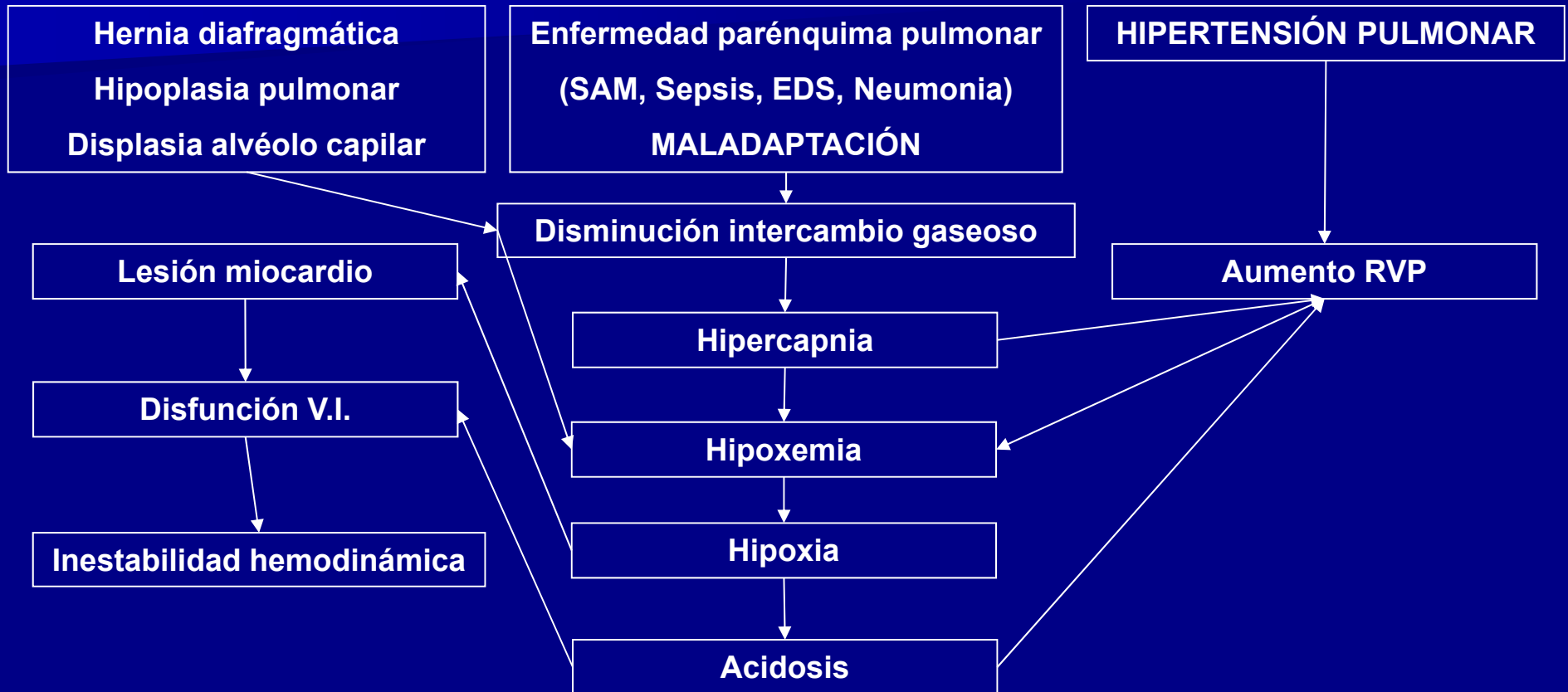
Presión ventricular derecha aumentada desplaza tabique hacia interior del ventrículo izquierdo → disminuye llene ventricular izquierdo y disminuye gasto cardiaco .

La disfunción miocárdica es una causa importante de mortalidad en HPPN.

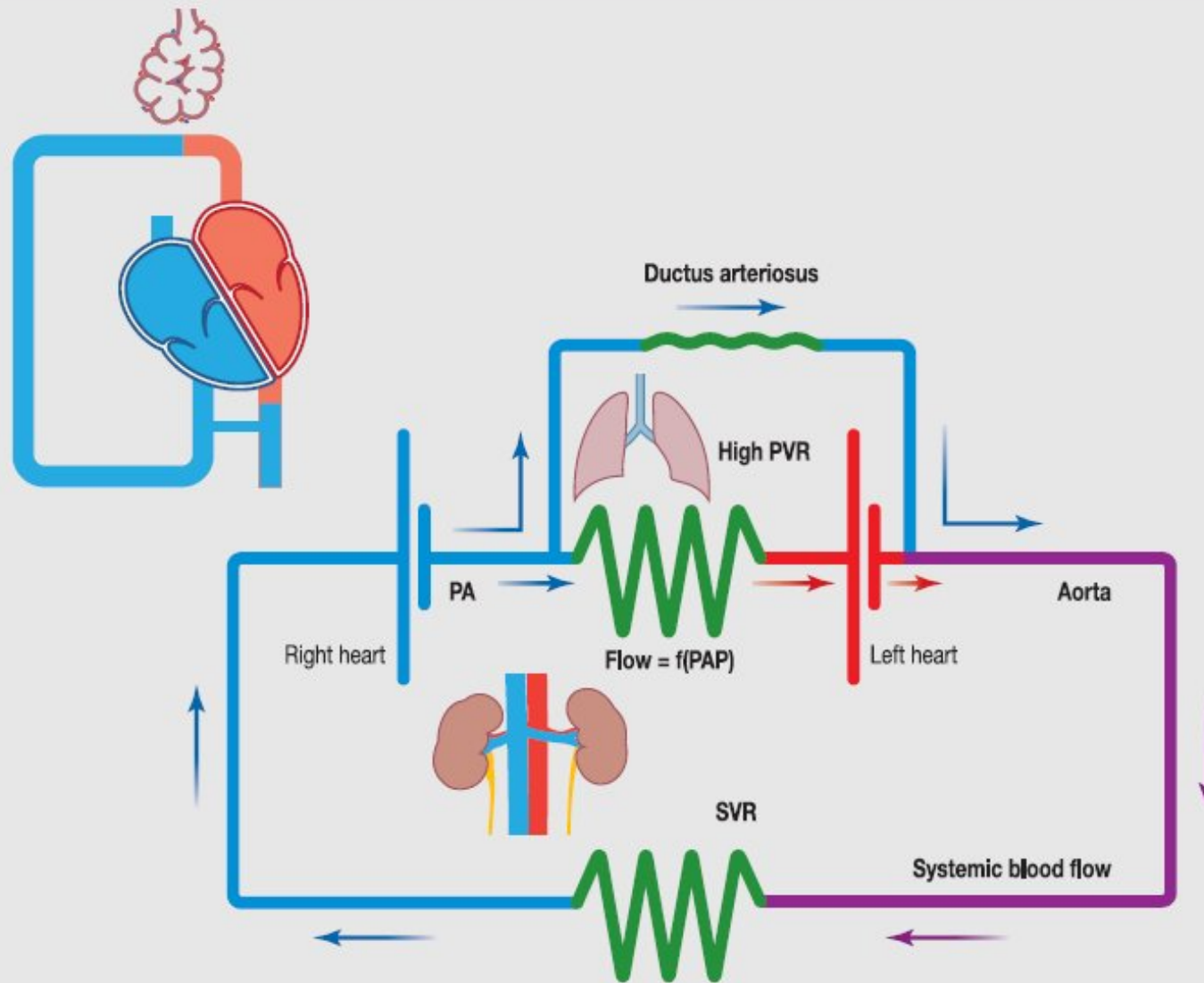
Fisiopatología HPPN (4)



Fisiopatología (5)



Fisiopatología (6)



Prevención

Prevención :

- Adecuado control del embarazo y manejo del feto de alto riesgo
- Monitoreo continuo del parto
- Pesquisa precoz de sufrimiento fetal y resolución oportuna.

Sospecha diagnóstica:

- SDR en paciente con antecedente de riesgo.

DIAGNÓSTICO (1)

Historia clínica:

- Frecuentemente se ve en un RN cercano al término ó post maduro (habitualmente > 34 semanas EG)
- **Considerar los siguientes antecedentes :**
 - Evidencias de sufrimiento fetal agudo, hipoxia perinatal con o sin aspiración de meconio.
 - Evidencias de infección (Madre SGB + y/o > 18 hrs membranas rotas)
 - Antecedentes uso prenatal de antiprostaglandínicos (Indometacina, aspirina, ibuprofeno u otros)
 - Diagnóstico prenatal de malformaciones (HDC).

DIAGNÓSTICO (2)

Examen Físico:

- Cianosis, que no mejora c/ O₂ en concentraciones altas.
- **Disociación grado SDR / cianosis.**
- Soplo cardíaco compatible con insuficiencia tricúspide.
- **Signos de dificultad respiratoria de diferente magnitud**
- Importante labilidad frente a estímulos con cianosis y caídas de saturación de oxígeno difícil de recuperar.
- **Diferencias en oxigenación de saturación preductal vs. postductal > 10% (presente cuando existe shunt por DAP, pero puede no existir si shunt a través de FOP).**
- Puede haber shock con pulsos, PA y perfusión periférica disminuída y signos de insuficiencia cardiaca.

Diagnóstico (3)

Exámenes .

- Hemograma, PCR, hemocultivo.
- Prueba de hiperoxia (aumento de PaO₂ más de 20 mmHg ó de SpO₂ > 10 % con FiO₂ = 1)
- **Ecocardiografía** : descarta cardiopatía congénita. shunt derecha - izquierda , insuficiencia tricuspídea.
- **No esperar a ecocardiografía para iniciar tratamiento ante fuerte sospecha clínica.**

DIAGNÓSTICO (4)

■ Rx de tórax :

- **Cardiomegalia (hipertrofia ventricular derecha)**
- **Infiltrados y/o imágenes características de su patología de base (EDS,SAM, HDC).**
- **Hipoperfusión pulmonar, con pulmón hiperlúcido.**
- **Campos pulmonares y poco vascularizados ("pulmón negro") .**

DIAGNÓSTICO (5)

■ Gases en sangre:

- Hipoxemia refractaria a pesar de FiO_2 100%
- pO_2 preductal 20 mm Hg sobre la post-ductal, sugiere HPPN con shunt ductal pero la ausencia de estas diferencias no descarta el diagnostico.

■ Índice de Oxigenación :

- $\text{IO} \geq 20$ ($\text{IO} = \text{PMA} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$ postductal)

■ PaO_2 postductal < 80 con $\text{FiO}_2 = 1$

DIAGNÓSTICO (6)

■ Ecocardiografía :

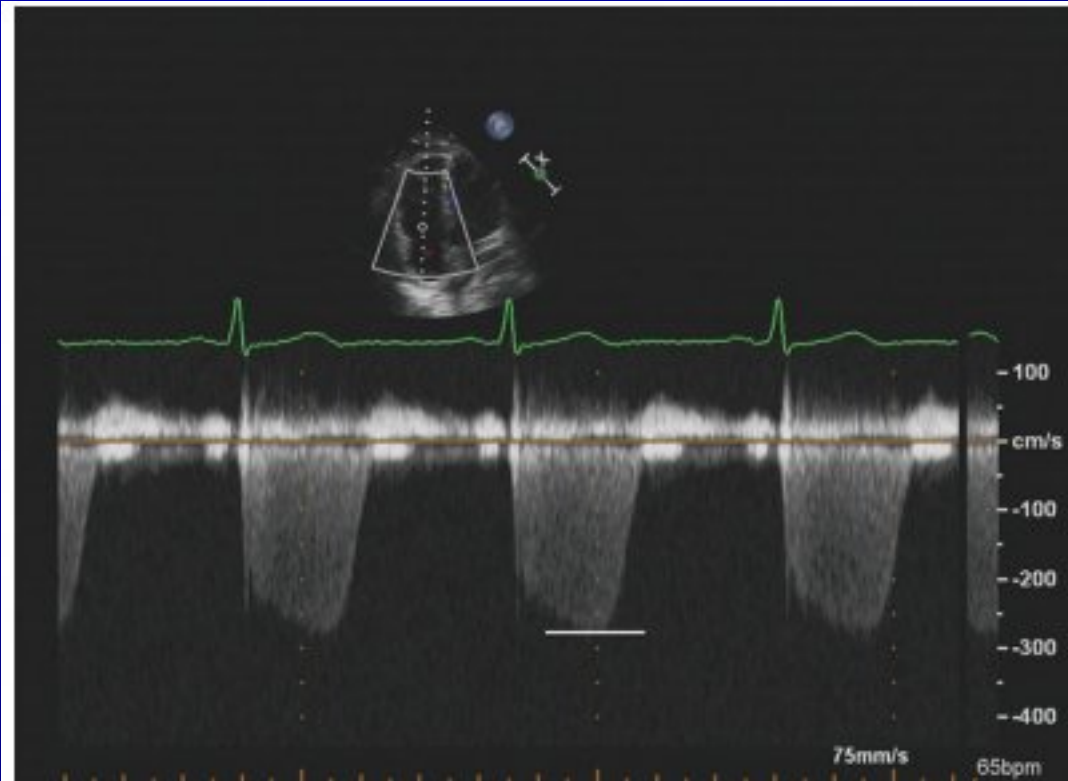
Permite confirmar diagnostico y diferenciar con cardiopatía congénita estructural.

Signos de hipertensión pulmonar

- Presencia shunt D → Izqda por FOP y/o DAP
- Hipertrofia ventrículo derecho
- Insuficiencia tricuspídea

También es importante evaluar la contractilidad y descartar otras anomalías estructurales cardíacas como drenaje venoso pulmonar anómalo total.

Jet tricuspídeo



Válvula tricúspide : Velocidad peak = 2.7 m/seg → gradiente

Presión VD y AD = 29 mmHg. Ecuación Bernoulli $4v^2$

Cálculo Presión Pulmonar

Esto sumado a presión estimada AD = 5 mm Hg → Presión arteria pulmonar = 34.

Se compara con Presión arterial sistémica media (PAM).

Idealmente diferencial PAM – PAP debiera ser de 20.

Si está muy cerca → controlar .

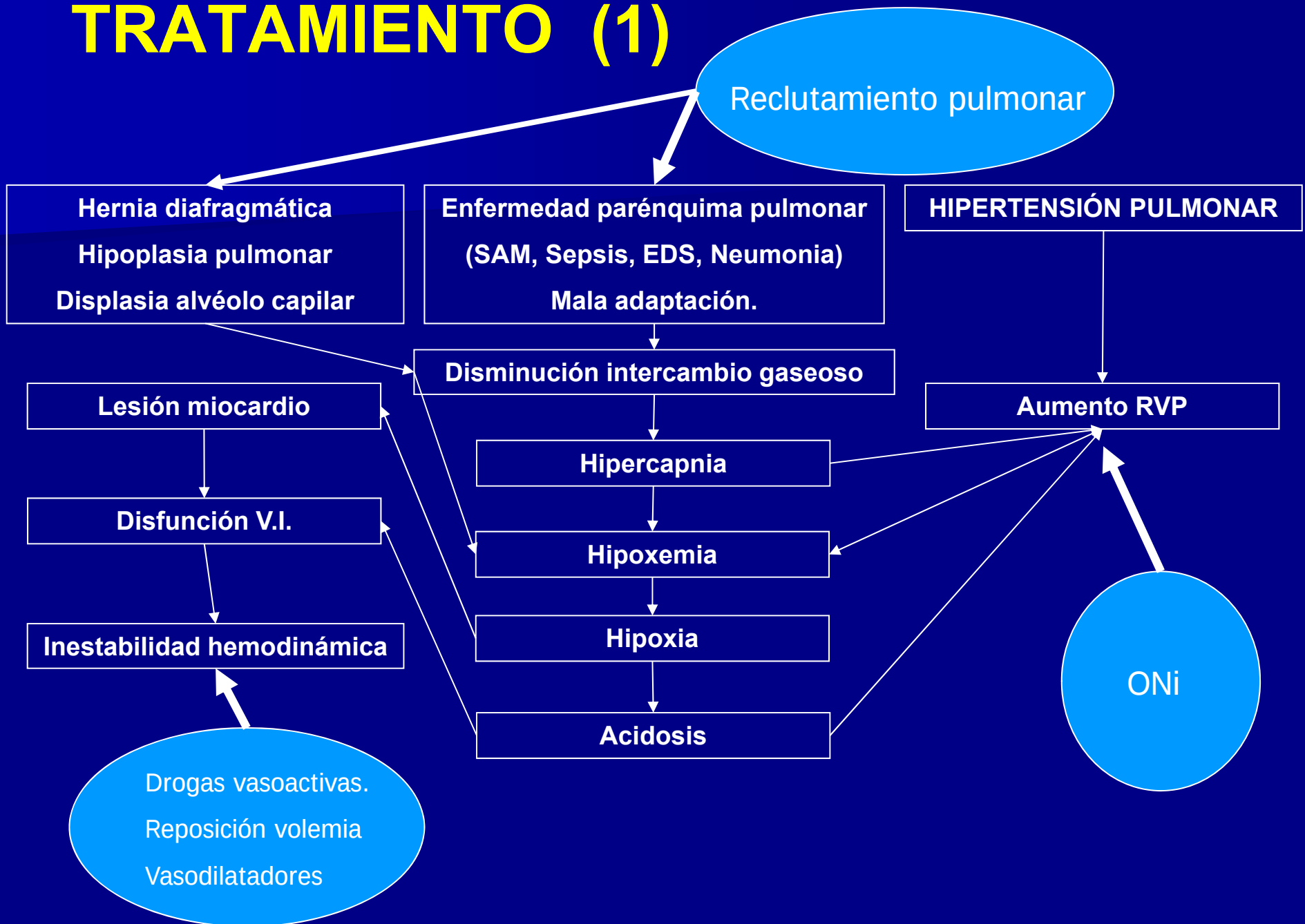
Signos HPPN : presión de VD estimada por jet de regurgitación tricuspídea > a 2/3 de presión arterial sistólica media . **Si PAP > suprasistémica → HPPN.**

TRATAMIENTO (0)

Manejo General (ante sospecha dentro de 2 horas):

- Hospitalización en UCI - Medidas generales
- **Realizar cateterismo arterial y venoso umbilical**
- Oxigenoterapia en halo con FiO₂ hasta 0.7.
- **Considerar conexión a V. Mecánica si SDR aumenta, requiriendo > 0.7 FiO₂, para saturar ≥ 90 ó más precozmente en caso de deterioro respiratorio, acidosis ó compromiso hemodinámico. (Recomendación expertos)**
- Exámenes Laboratorio: Rx Tórax, GSA, Hemograma, Hemocultivos
- **Confirmación Diagnóstica: Ecocardiografía bidimensional Doppler, antes de las 12 horas.**

TRATAMIENTO (1)



TRATAMIENTO (2)

1ª Etapa : Corregir y/o evitar factores que alteran balance Resistencia Vascular Pulmonar / Resistencia Vascular Sistémica (RVP/RVS) :

- **Corrección de la hipoxia e hipercapnia alveolar :**
 - O₂ para PaO₂ 60 a 80 mm Hg
 - Ventilación mecánica
 - VAFO si no hay respuesta a ventilación convencional. (I.O. mayor de 20)
- **Corregir y/o evitar acidosis.**
 - Mantener un pH normal (7.3-7.45)

TRATAMIENTO (3)

■ Corregir ó evitar la hipotensión sistémica:

- Llevar presión arterial media a > 50 mm Hg
 - * Aportar volumen
 - * Drogas vasoactivas
- Mantener volemia optima (perfusión, diuresis) .
- Estrecho monitoreo hemodinámico, línea arterial con monitoreo presión arterial continua.

■ Sedación y analgesia

■ Evaluación de gravedad :

- IO > 15 , en 2 GSA separados por 30 minutos → considerar óxido nítrico inhalatorio y VAFO.

TRATAMIENTO (4)

2ª Etapa: Disminuir RVP y Optimizar Ventilación .

■ **Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) :**

**IO > 20 y/o que requieren PIM > 30 para ventilar
/ oxigenar adecuadamente y/o con escape aéreo
→ VAFO.**

■ **Oxido Nítrico Inhalatorio (NOi) : IO > 25**

TRATAMIENTO (5)

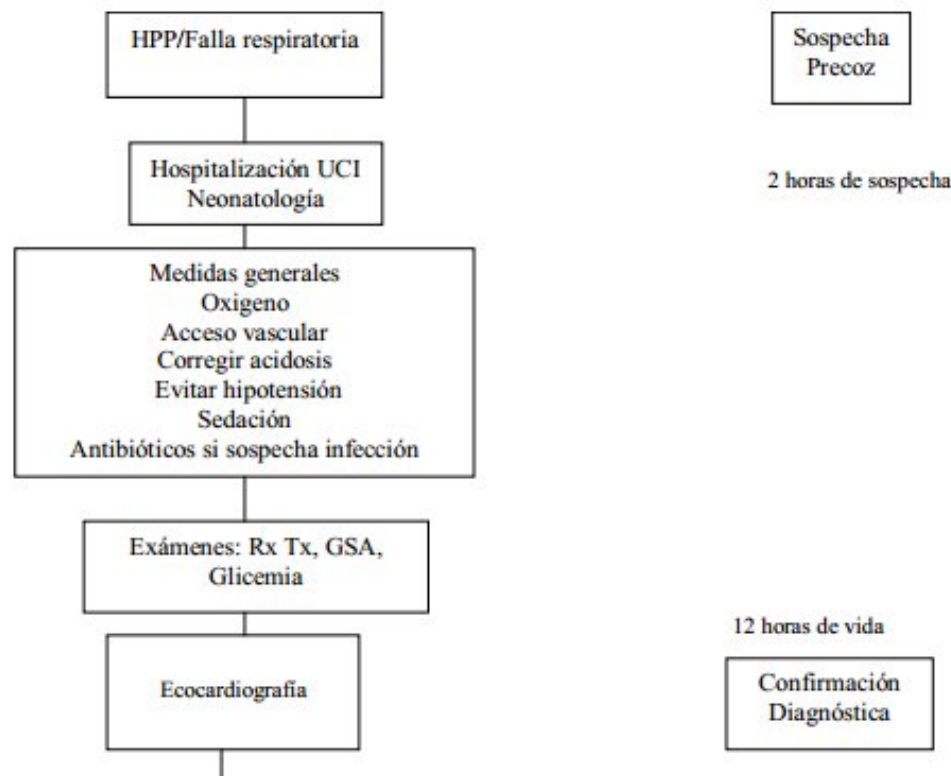
3ª Etapa ECMO:

- Si persisten $IO > 30$ en 2 gases arteriales separados por 30 minutos, después de 4 horas de terapia máxima (Oxido Nítrico y / o VAFO), se debe considerar el traslado a centro ECMO .
- **Criterios de ingreso a ECMO** en pacientes con HPP :
 - Edad gestacional ≥ 34 semanas
 - Peso de Nacimiento ≥ 2 kg
 - Ventilación mecánica < 14 días
 - Falla al manejo médico máximo (VAFO, i No)

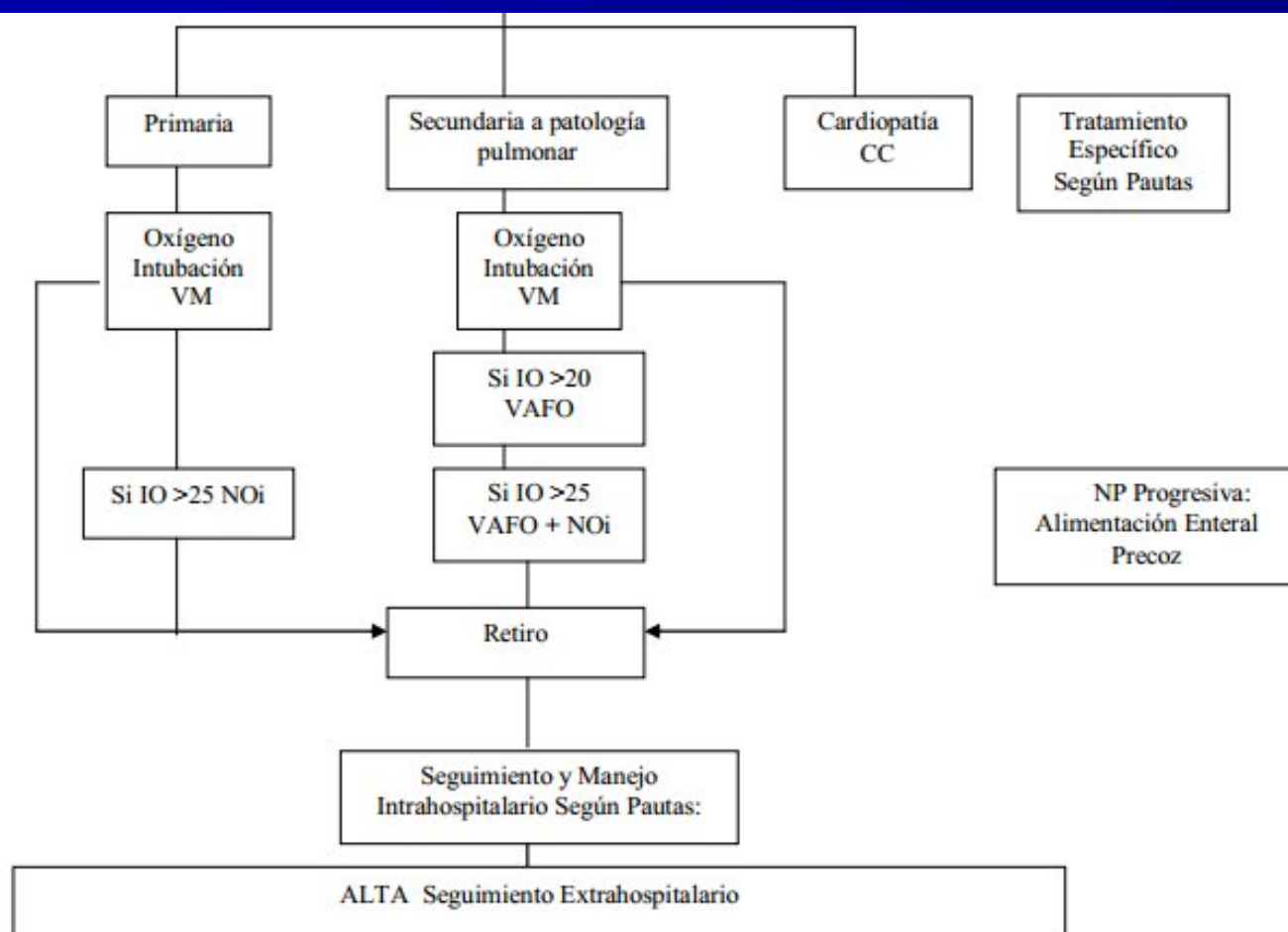
Flujograma HPPN (1)

FLUJOGRAMA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Flujograma: 4



Flujograma HPPN (2)



OXIDO NÍTRICO INHALADO



¿QUÉ ES? (en la naturaleza)

- Gas ambiental. Incoloro. Corrosivo.
- Producido en la naturaleza a través de combustibles fósiles. Se oxida rápidamente (óxido nitroso).
- Molécula carente de carga, lo que le permite difundir libremente a través de las membranas celulares.



¿QUÉ ES? (endógeno)

- Molécula sintetizada por múltiples células (la más importante es la célula del endotelio vascular)
- Enzima oxido nítrico sintetasa sintetiza el NO a partir de transformación de L-Arginina en L-citrulina e → relajación de fibras musculares, regulando el tono vascular vía vía guanilato ciclasa) .

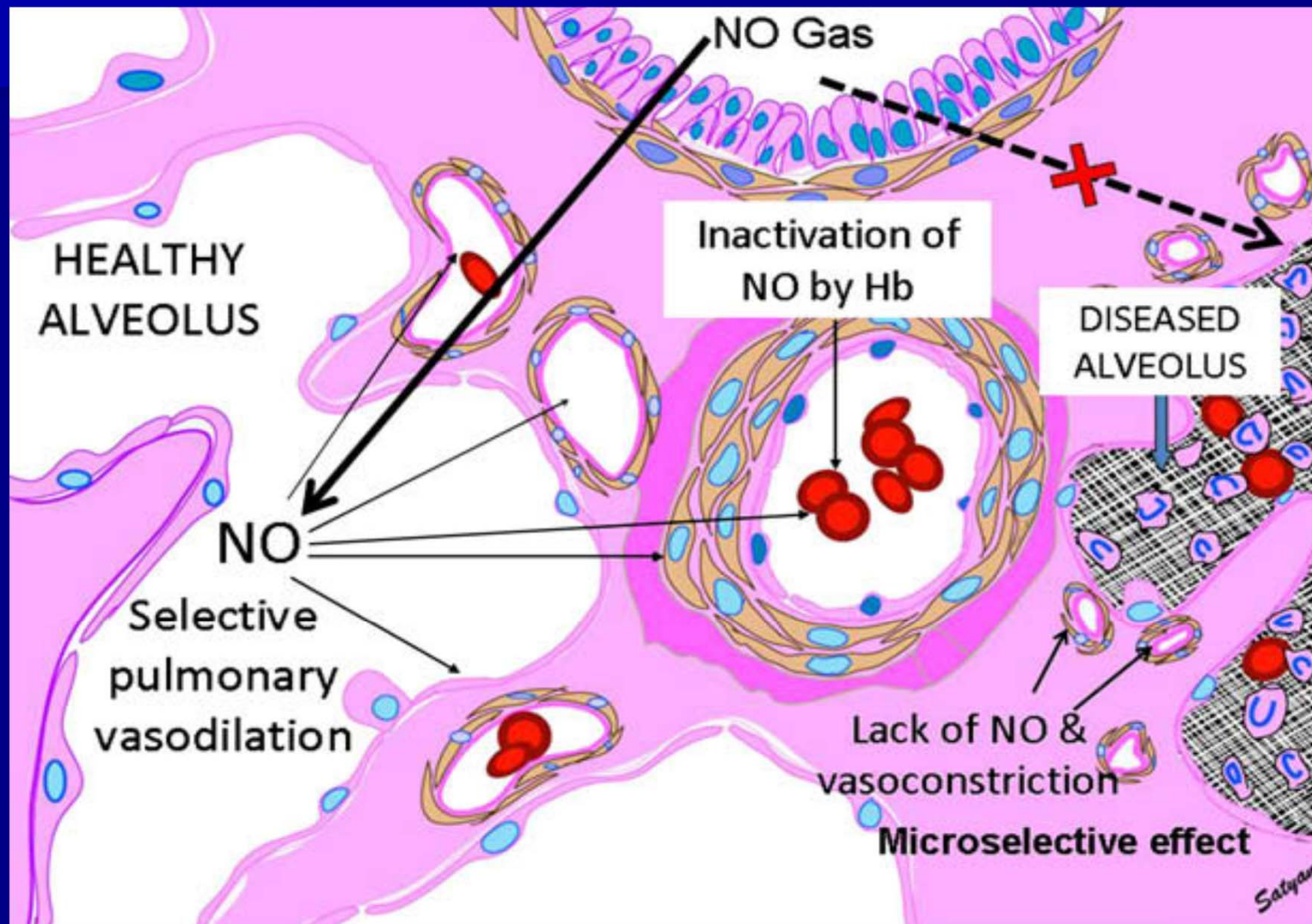
FARMACOCINÉTICA

- Imposible su administración sistémica (se **inactiva rápidamente por la hemoglobina**).
- Al ser un gas se puede administrar por vía inhalatoria difundiendo fácilmente a la circulación pulmonar e induciendo una vasodilatación selectiva de los vasos pulmonares.

Y UNA VEZ INHALADO...

- Difunde desde el lado alveolar al músculo liso vascular.
- Cuando llega al espacio intravascular rápidamente se une a hemoglobina y forma nitrosilhemoglobina (ONHb) que es oxidada a metahemoglobina, con producción de nitratos.
- Así se evita Hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del ON a la circulación pulmonar.

MECANISMO DE ACCIÓN



¿ Es eficaz (1)

Recomendación	Nivel	Grado
Los niños nacidos de término o cercanos al término con falla respiratoria <u>hipoxémica</u> (IO>20), que no responden a la terapia habitual, se benefician del uso de óxido nítrico inhalado (<u>DiBlasi RM 2010</u>) (R18).	1a	A
En RN con enfermedades difusas del parénquima pulmonar (<u>BNM</u> , <u>SAM</u> y <u>SDR</u>) con <u>HPP</u> secundaria e IO > 25 el uso conjunto <u>VAFO</u> y <u>NOi</u> es superior que usarlos por separado (<u>Kinsella JP 1997</u>). (R19).	1a	A
En aquellos RN con insuficiencia respiratoria <u>hipóxica</u> grave que no han respondido a Oxido Nítrico y/o <u>VAFO</u> se benefician del uso de <u>ECMO</u> (<u>UK CETG 1996</u>) (R 20).	1a	A

¿ Es eficaz ? (2)

- **RN $\geq$ 34 semanas con HTPP ó Insuficiencia respiratoria hipoxémica :**

Table 1

Summary of the large, multicenter, randomized trials of iNO in term newborns with hypoxemic respiratory failure or PPHN, showing the effect of iNO on ECMO use, mortality, and neurodevelopmental impairment

Study	N	Initial Oxygenation Index	% ECMO		% Mortality		% Neurodevelopmental Impairment	
			Control	iNO	Control	iNO	Control	iNO
Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group ¹⁹	235	44	55	39*	17	14	30	35
Roberts et al ⁷⁵	58	44.4	71	40*	7	7	—	—
Clark et al ^{76,77}	248	39	65	48*	8	7	14	19
Davidson et al ²²	155	24.7	34	22	2	8	20	18
Konduri et al ^{15,16}	299	19.2	12	10	9	7	25	28

* $P < .05$; significant reduction.

ON i en Prematuros

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants

Praveen Kumar and COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN

Pediatrics 2014;133;164; originally published online December 30, 2013;

DOI: 10.1542/peds.2013-3444

No evidencia científica utilidad y seguridad RNPT < 34 s

→ No usar de rutina : - Hipoxemias graves - Dosis bajas.

INDICACIONES (1)

- Recién nacidos de edad gestacional ≥ 34 semanas con evidencia de HTPP diagnosticada por PaO_2 postductal < 60 mmHg, con gradiente de PaO_2 pre-postductal superior a 15 mmHg (SpO_2 superior a 5%) y / o Ecocardiografía doppler.
 - Previa estabilización del recién nacido.
 - Asegurar un buen volumen pulmonar (VAFO)

INDICACIONES (2)

- Recién nacidos de edad gestacional ≥ 34 semanas con hipoxemia grave refractaria (**Indice de oxigenación > 25**) en dos controles sucesivos separados 30 min.

- $$IO = \frac{PMVA \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$$

- **¿Utilización más precoz? (IO = 15 – 25)**

- No recomendación sistemática.
 - Reduce progresión del indice de oxigenación, sin evidencia de mejoría en tasas ECMO ó Mortalidad.

INDICACIONES (3)

- RN $\geq$ 34 semanas y $<$ 15 días de vida con SDR
- Hipertensión pulmonar persistente diagnosticada con Ecocardiografía realizada por Cardióloga infantil que descarte Cardiopatía Congénita
- PAM $>$ 60 mmHg (Dopamina : 10 - 20 ug/kg/minuto)
- Sedación con Fentanyl
- Ventilación mecánica convencional ó VAFO que asegure PaCO₂ 35-45 mmHg.

Administración iNO



1.- Inomax

2.- Inomax DS/DSIR ó Inovent

3.- InoBlender

ADMINISTRACIÓN (1)

- **Gas sanguíneo arterial previo, Metahemoglobina ; Cálculo IO .**
- **Iniciar con 20 ppm hasta conseguir mejoría en SpO2.**
- **Una vez conseguida mejoría en SpO2 (> 92%) y oxemia en GSA dentro de rangos normales, mantener esa dosis por 4 a 6 horas.**
- **Si paciente desarrolla hiperoxia ($PO_2 > 100$) ó SpO2 > 98% durante este período , disminuir progresivamente FiO2 en rangos no mayores de 5.**

ADMINISTRACIÓN (2)

- Luego disminuir de a 5 ppm cada 2 a 4 hrs hasta llegar a 5 ppm. Controlar GSA luego de esta disminución.
- Si el paciente está estable, esta dosis se mantendrá por las próximas 12 - 24 hrs.
- Si el paciente se deteriora con la reducción, la dosis se aumentará tratando de obtener la dosis mínima necesaria para mantener la saturación de oxígeno sobre 90%.

ADMINISTRACIÓN (3)

- Esta nueva dosis se mantendrá por al menos 24 hrs.
- Deberán controlarse GSA al menos cada 12 hrs mientras esté con NOi y metahemoglobinemia cada 24 hrs, con NOi sobre 10 ppm.
- Si paciente continúa mejorando disminuir parámetros de Ventilación mecánica.

ADMINISTRACIÓN (4)

- Posteriormente se harán intentos por suspender el NOi si el paciente ha permanecido más de 24 hrs estable con una dosis ≤ 5 ppm y con un IO < 10 .
- Para ello disminuir de 1-2 ppm cada 1-2 hrs hasta suspender. Habitualmente es necesario subir transitoriamente la FiO₂ un 10- 20%. Si esto no es posible, el NOi se mantendrá por otras 24 horas.
- Aproximadamente 30 - 40% de pacientes no responden a NOi.

ADMINISTRACIÓN (5)

- Si luego de 30-60 min. de iniciado con 20 ppm la saturación no mejora y se han corregido otros factores (acidosis, hipercarbia, hipotensión) aumentar progresivamente dosis hasta 40 ppm.
- En pacientes que no responden a 40 ppm luego de 20-30 min, disminuir a 20 ppm y considerar traslado a ECMO.
- Pacientes con falla ventricular izquierda grave no se benefician de NOi, considerar su traslado para ECMO.

Retiro O N i

- Para el retiro del paciente de iNO el paciente debe estar con :
 - **FiO2 menor ó igual a 0.50.**
 - **I.O < 20**
 - **Ecocardio sin HPPN**
 - Tomar gas sanguíneo arterial (calcular IO) y ecocardiografía 4 - 6 horas post suspender óxido nítrico.

FALLOS EN LA RESPUESTA

- Administración incorrecta : Hipoinsuflación pulmonar.
- Dosis escasa o excesiva.
- Neumopatía grave : Hipoplasia pulmonar, atelectasia progresiva o lesión pulmonar por NO₂
- Alteración hemodinámica grave.
- Shock séptico con disfunción miocárdica o hipotensión sistémica.
- Alteración vascular pulmonar.



Bomba atómica de Nagasaki,
transportada hacia el avión que la
lanzaría días después. 1945.

