



## Experiencia del tratamiento de hipertensión arterial pulmonar persistente en un centro hospitalario

Ramón Antonio González-López,<sup>1,\*</sup> José Iglesias-Leboreiro,<sup>1,2</sup> Isabel Bernárdez-Zapata,<sup>1,2</sup>  
Mario Enrique Rendón-Macías<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; <sup>2</sup> Hospital Español de México; <sup>3</sup> UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar persistente del neonato es una condición frecuente en las terapias neonatales, sobre todo cuando se atienden productos prematuros. **Objetivo:** Describir los esquemas terapéuticos usados según grupos de edad gestacional. **Material y métodos:** Se revisaron los tratamientos recibidos según semanas de edad gestacional (24-31, 32 a 34, 35 a 37 y 38 a 40 SEG). **Resultados:** Se estudiaron 98 neonatos. En 12 (12.2%) el manejo fue sólo con apoyo ventilatorio y metabólico, en el resto requirió al menos un fármaco antihipertensivo. Los fármacos más usados fueron: óxido nítrico, sildenafil y milrinona. 39 (39.8%) requirieron una combinación. El 53.1% (n = 51) egresó con presión arterial pulmonar normal o con hipertensión leve. Hubo 6 muertes (6.1%). Los pacientes con < 32 SEG requirieron más fármacos para el control de la hipertensión pulmonar. **Conclusión:** El control de la hipertensión arterial pulmonar persistente se basa en la mejora de la oxigenación y reclutamiento pulmonar. Ante la diversidad de manejos farmacológicos es necesario realizar ensayos clínicos multicéntricos y elaborar guías clínicas.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar persistente, recién nacido, sildenafil, óxido nítrico, milrinona.

### ABSTRACT

**Introduction:** Persistent pulmonary hypertension (PPH) of the newborn is a common condition in neonatal therapies, especially when products are premature. **Objective:** To describe the therapeutic schemes used in PPH by gestational age groups. **Material and methods:** The treatments received by weeks of gestational age (WGA) groups (24-31, 32-34, 35-37 and 38-40 WGA) were reviewed. **Results:** We studied 98 neonates. In 12 (12.2%) treatment was only with ventilation and metabolic support, the rest required at least one antihypertensive drug. The most commonly drugs used were: nitric oxide, sildenafil and milrinone. 39 (39.8%) required a combination. 53.1% (n = 51) were discharged with normal or mild hypertension pulmonary arterial pressure. There were 6 (6.1%) deaths. Patients with < 32 WGA required more drugs to control pulmonary hypertension. **Conclusion:** Control of PPH is based on improving oxygenation and lung recruitment. Given the diversity of pharmacological treatments conducting multicenter clinical trials and developing clinical guidelines are needed.

**Key words:** Persistent pulmonary hypertension, newborn, sildenafil, nitric oxide, milrinone.

## www.medicgraphic.org.mx INTRODUCCIÓN

\* Correspondencia: RAGL, monchodr@gmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: González-López RA, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Experiencia del tratamiento de hipertensión arterial pulmonar persistente en un centro hospitalario. Rev Mex Pediatr 2017; 84(2):48-53.

[Experience of treatment of neonatal persistent pulmonary hypertension in one medical center]

La hipertensión arterial pulmonar neonatal (PHPN) se caracteriza por la elevación sostenida de las resistencias vasculares pulmonares y trae por consecuencia la posibilidad de flujo de sangre inverso por los canales fetales (conducto arterioso y el foramen oval), falla cardiaca y en casos severos muerte.<sup>1,2</sup>

En condiciones normales, la circulación pulmonar del feto se caracteriza por alta resistencia vascular y bajo flujo pulmonar. Al momento del nacimiento y una vez clausurados los vasos umbilicales y con la entrada de aire en las vías pulmonares, las resistencias arteriales en estos vasos disminuyen a consecuencia, principalmente, del incremento de la tensión de oxígeno. La vasodilatación incrementa la perfusión pulmonar, con lo cual el volumen pulmonar aumenta y se favorece una mayor oxigenación.<sup>3,4</sup> Los cambios en las presiones intracardiacas (aumento de la presión auricular izquierda y reducción de la derecha) favorecen la clausura del foramen oval; y el incremento de oxígeno produce también el cierre paulatino del conducto arterioso.<sup>3</sup>

Aunque la etiología es variada, la mayor frecuencia de anomalías suele asociarse a la prematuridad y a eventos hipóxico-isquémicos.<sup>3</sup> Por ello, ante el aumento de nacimientos de productos cada vez más prematuros y la relación de esta condición con el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente, aunado a la alta frecuencia para generar enfermedad pulmonar crónica o muerte,<sup>5</sup> resulta necesario revisar las estrategias de tratamiento disponibles. En la actualidad no hay un consenso mundial sobre la secuencia de medicamentos en relación a las diversas edades gestacionales; existen diferentes estudios que han utilizado de primera intención el óxido nítrico,<sup>5-7</sup> otros sindenafil<sup>8-10</sup> e incluso milrinona.<sup>11,12</sup>

Por ello, en este estudio informamos sobre nuestra experiencia de tratamiento según la edad gestacional de los neonatos que tuvieron PHPN. En particular se analiza el uso de modos de ventilación, así como farmacoterapia con óxido nítrico, sildenafil y milrinona.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México. Todos los neonatos nacieron en el hospital. Se incluyeron neonatos en quienes se diagnosticó hipertensión arterial pulmonar neonatal por medio de estudio de ecocardiografía que confirmara la presencia de una presión arterial pulmonar media por arriba de 25 mmHg, así como la exclusión de causas asociadas a malformaciones congénitas. Las evaluaciones fueron realizadas como parte del seguimiento de todo neonato en condiciones críticas, realizadas dentro de las primeras 48 horas de vida o en algún momento de deterioro cardiovascular. Se recolectó la información sobre las semanas de edad gestacional (SEG) para agrupar a

los neonatos en: de 24 a 31 SEG, de 32 a 34 SEG, de 35 a 37 SEG y de 38 a 40 SEG, además de su peso al nacimiento y su valoración de Apgar al minuto y a los cinco minutos. Así mismo, se determinó el día de vida en el cual se detectó la hipertensión arterial pulmonar y el valor del mismo. De cada neonato obtuvimos información sobre el tipo de ventilación a la que fue sometido, los medicamentos utilizados para la reducción de la presión arterial pulmonar [oxígeno suplementario, sildenafil, milrinona y óxido nítrico], las combinaciones utilizadas y el resultado en el control o no de la hipertensión arterial pulmonar. Todos los tratamientos fueron indicados por los médicos tratantes de acuerdo con sus criterios; en el presente estudio sólo se describe lo anotado en los expedientes clínicos. La respuesta a cada tratamiento fue evaluada entre las 48 y 72 horas de la implementación y seguida semanalmente como parte de la vigilancia de estos pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.

**Análisis estadístico.** Los datos cualitativos se presentan en frecuencias simples y porcentajes, según grupos de edad gestacional y la comparación entre grupos se realizó con la prueba estadística de chi cuadrada ( $\chi^2$ ). Para las variables cuantitativas se obtuvo su media y desviación estándar, y las comparaciones se realizaron con prueba de análisis de varianza o prueba de Kruskal-Wallis, según la distribución de los datos. Se consideró un nivel de significancia estadística con una  $p < 0.05$ . Los análisis se realizaron con el paquete estadístico de SPSS versión 20.

## RESULTADOS

Como se muestra en el cuadro 1, 98 neonatos cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. Según grupos de edad, el 25.5% (15/98) estuvo en el grupo de 24-31 SEG, un 26.5% en el de 32-34 SEG, 32.7% (32/98) en el de 35-37 SEG y el 15.3% (15/98) en el de 38-40 SEG. Como se esperaba, el peso al nacer fue diferente. El Apgar evaluado en los neonatos mayores de 37 SEG fue en promedio de 8 tanto al minuto como a los cinco minutos. Sólo dos neonatos tuvieron un Apgar al minuto de cinco.

El diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar fue realizado en promedio (mediana) a los dos días de vida, y más del 90% antes de la primera semana de vida. Sólo cinco pacientes fueron diagnosticados después de la primera semana de vida (un paciente de 33 SEG a los 40 días y cuatro pacientes de 24-32 SEG a los 13, 30, 45 y 75 días de vida).

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento recibido para el control de la hipertensión arterial pulmonar, según grupos de edad, se pudo observar que los neonatos con mayor edad gestacional (38-40 SEG) fueron principalmente manejados con oxigenoterapia y ventilación pulmonar asistida convencional, a diferencia de un mayor uso de medicamentos (sobre todo sildenafilo) en los que tenía 37 SEG o menos. La milrinona también fue más usada en los menores de 32 SEG y el óxido nítrico, por el contrario, en los de 38 a 40 SEG.

Respecto al tratamiento recibido, hubo una gran variedad de esquemas (*Cuadro 2*). Lo común fue dar al menos un medicamento, ya que las medidas sólo de apoyo cardiovascular ocurrieron en menos de la mitad de los pacientes, y sobre todo en los neonatos de 38-40 SEG. La mayoría de los pacientes (73/89) fueron manejados con uno o dos antihipertensivos, donde lo más común fue el uso de oxígeno con algún otro fármaco. Por otro lado, 13 neonatos (13.3%) ameritaron tres o cuatro medicamentos, sin diferencia estadísticamente significativa por grupos de semanas de edad gestacional. El tiempo de tratamiento fue muy variable, generalmente el antihipertensivo se mantuvo desde el momento que se inició hasta el egreso del paciente. Asimismo, en los casos que tuvieron más de un antihipertensivo, el segundo o tercero se agregó después de 72 horas, tras no observar el efecto terapéutico deseado.

Al alta, 52 pacientes (53.1%) se egresaron con una presión arterial pulmonar normal, el resto con presión pulmonar menor a la inicial pero aún por arriba de los 25 mmHg (*Figura 1*). Estos últimos atendidos con tratamiento domiciliario. Hubo un total de seis muertes (6.1%), dos en cada grupo con excepción del de 35-37 SEG. Las causas fueron diversas (datos no mostrados) pero en tres de ellos la hipertensión arterial pulmonar aún no se controlaba (uno de 39 SEG y dos de 32 y 33 SEG).

## DISCUSIÓN

La PHPN aún es un problema en las terapias intensivas neonatales en donde se atienden neonatos prematuros, tal como se muestra en esta revisión donde el 84.7% de nuestros pacientes tuvo esta condición. Por otro lado, la hipertensión asociada a hipoxia severa en neonatos de término fue poco frecuente. Por ello, en este estudio analizamos las terapias utilizadas según grupos de edad gestacional. Nuestros datos enfatizaron la diversidad de manejos indicados con una tendencia a mayor uso de fármacos en los neonatos de menos de 34 semanas de gestación. Así mismo, aunque al egreso la normalización sólo se logró en el 53% de los pacientes, en los supervivientes sus presiones fueron mejor controladas al reducirse significativamente. La mortalidad en esta serie fue baja (6%), en cifras dentro de lo informado en la literatura mundial.<sup>13</sup>

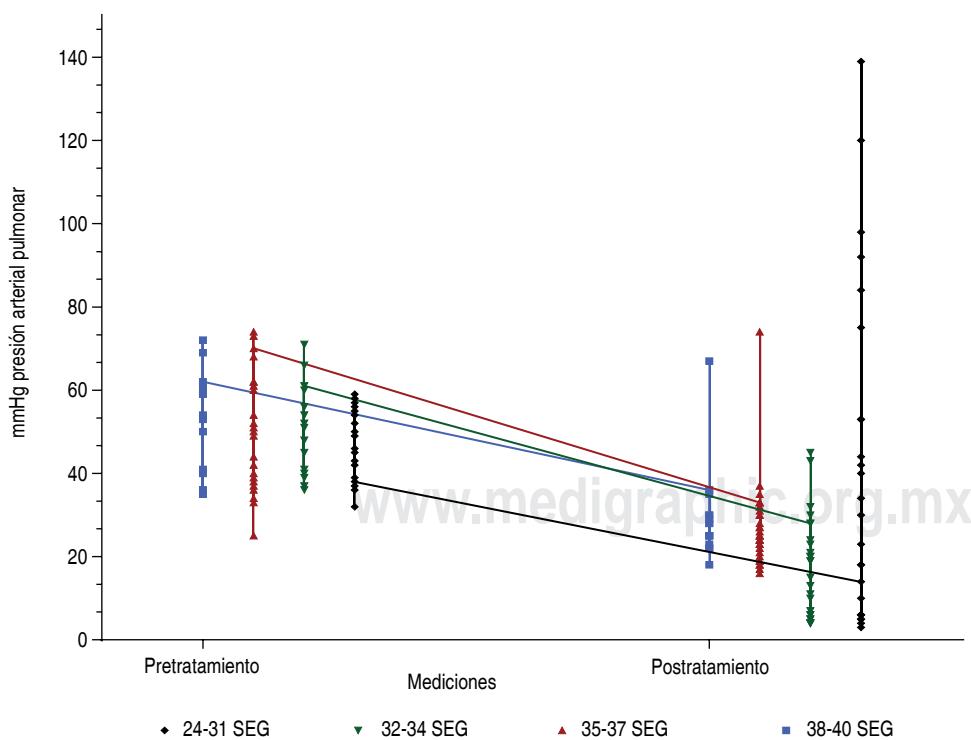
**Cuadro 1. Características de los pacientes con hipertensión pulmonar según edades gestacionales.**

Datos	24-31 SEG n = 25	32-34 SEG n = 26	35-37 SEG n = 32	38-40 SEG n = 15	Valor p
Peso g, media (1DS)	1,040 (760)	1,927 (595)	2,507 (421)	2,685 (231)	< 0.001*
Apgar a 1' mediana (P10-90)	8 (7-9)	9 (7-9)	9 (3-9)	8 (5-9)	0.47**
Apgar a 5' mediana (P10-90)	9 (9-9)	9 (8-9)	9 (4-9)	8 (5-9)	0.30**
Diagnóstico al día, mediana (P10-90)	2 (1-36)	2 (1-6)	2 (1-7)	1 (1-4)	0.34**
HTP al diagnóstico mmHg, media (1DS)	46.3 (8.2)	50.8 (9.2)	47.9 (13)	52.4 (11.7)	0.26*
Ventilación convencional	13 (52%)	18 (69.2%)	10 (31.2%)	7 (46.7%)	0.035 <sup>+</sup>
Ventilación de alta frecuencia	4 (16%)	2 (7.7%)	2 (6.2%)	4 (26.7%)	0.219 <sup>+</sup>
Oxígeno	13 (52%)	11 (42.3%)	20 (62.5%)	9 (60%)	0.452 <sup>+</sup>
Sildenafil	17 (68%)	18 (69.2%)	20 (62.5%)	5 (33.3%)	0.112 <sup>+</sup>
Uso de milrinona	6 (24%)	1 (3.8%)	5 (15.6%)	3 (20%)	0.164 <sup>+</sup>
Óxido nítrico	4 (16%)	3 (11.5%)	4 (12.5%)	4 (26.7%)	0.616 <sup>+</sup>

Nota. \*Prueba ANOVA, \*\*Prueba Kruskal-Wallis, + ( $\chi^2$ ) Chi cuadrada razón de verosimilitudes. HTP = Presión de la arteria pulmonar. DS = Desviación estándar.

**Cuadro 2. Esquemas de tratamiento para la hipertensión pulmonar arterial según edad gestacional.**

Datos	N	24-31 SEG n= 25	32-34 SEG n = 26	35-37 SEG n = 32	38-40 SEG n = 15
Sólo medidas de apoyo cardiorrespiratorio	12 (12.2%)	3 (12%)	4 (15.4%)	8 (25%)	6 (40%)
Un medicamento	47 (48%)	9 (36%)	14 (53.8%)	16 (50%)	8 (53.3%)
Oxígeno		5	4	8	6
Sildenafil		4	10	7	2
Milrinona		0	0	1	0
Dos medicamentos	26 (26.5%)	8 (32%)	6 (23.1%)	9 (28.1%)	3 (30%)
Oxígeno y sildenafil		5	5	8	1
Sildenafil y óxido nítrico		2	1	1	1
Milrinona y óxido nítrico		0	0	0	1
Milrinona y sildenafil		1	0	0	0
Tres medicamentos	8 (8.2%)	5 (20%)	1 (3.8%)	1 (3.1%)	1 (6.7%)
Oxígeno, milrinona y sildenafil		3	1	1	0
Milrinona, sildenafil y óxido nítrico		2	0	0	0
Oxígeno, milrinona y óxido nítrico		0	0	0	1
Cuatro medicamentos	5 (5.1%)	0	1 (3.8%)	3 (9.4%)	1 (6.7%)

Prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) de asociación lineal por lineal, 1.97, 1 gl p = 0.16.**Figura 1.**

Distribución de la presión arterial media pulmonar antes y después del tratamiento según grupos de edad gestacional. La línea inicia en la mediana pretratamiento y termina en la mediana postratamiento. Prueba de Wilcoxon para grupos pareados.  $p < 0.05$ .

Nuestro estudio no fue un ensayo clínico para determinar los tratamientos más eficaces, sino sólo para mostrar que se requieren más estudios multicéntricos para establecer guías según grupos de edad gestacional y factores asociados a la hipertensión pulmonar arterial no asociada a cardiopatía congénita. Lo anterior no invalida que el tratamiento primario de estos pacientes implique mejorar sus condiciones metabólicas y cardiorrespiratorias a través de medidas de apoyo para mejorar la ventilación y la oxigenación.<sup>14,15</sup> Según diversas fuentes, a pesar de las medidas de soporte la mayoría de los pacientes (87.8% en nuestro estudio) requerirán del apoyo farmacológico para el control de la hipertensión.<sup>5,8,16</sup> Nuestros datos muestran que a más del 50% de los neonatos se les indicó al menos un fármaco. Dentro de éstos, los más indicados fueron el óxido nítrico, el sildenafilo y la milrinona. El uso de óxido nítrico ha sido el medicamento más estudiado para esta condición y actualmente el único aceptado por la FDA para su uso en neonatos; su respuesta ha sido aceptable pero sólo en menos de la mitad de los pacientes que la reciben.<sup>7</sup> En esta revisión pudimos constatar que éste se usó combinado con algún otro antihipertensivo, siempre y cuando no hubiera respuesta inicial a la monoterapia con alguno de ellos. Revisiones recientes han sugerido que el óxido nítrico debería sólo iniciarse en neonatos pretérmino tardíos o de término con severa falla respiratoria e hipoxemia.<sup>17</sup> Estas condiciones fueron poco frecuentes en nuestros pacientes, por lo que en sólo tres de los 15 neonatos de 38 a 40 SEG se utilizó, siempre en combinación con otros medicamentos antihipertensivos pulmonares.

La terapia combinada de agentes antihipertensivos pulmonares ha sido considerada como una propuesta potencialmente útil al actuar los fármacos en diferentes sitios. Los resultados parecen promisorios pero aún no son concluyentes.<sup>3,8,16</sup> En nuestros pacientes, la combinación de fármacos se observó en poco menos de la mitad. Las combinaciones fueron sobre todo con el óxido nítrico y más como una adición de este último a la terapia inicial con sildenafilo o milrinona.<sup>1,16</sup>

El sildenafilo, inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, ha sido el medicamento más aceptado en su uso en los últimos años, tal como se indica en nuestro estudio. Algunos autores han considerado su uso sólo en pacientes con rechazo a la suspensión del óxido nítrico, pero cada vez se acepta más su uso de forma individual.<sup>18</sup> Nuestros datos muestran que tiene amplia aceptación entre los neonatólogos al ser un medicamento oral y con pocos efectos secundarios, de los cuales la hipotensión sistémica es el evento más grave.<sup>9</sup> Este último

efecto es controlable con una buena vigilancia y apoyo terapéutico.

El segundo fármaco más utilizado fue la milrinona. Este medicamento, inhibidor de la 3 fosfodiesterasa, tiene un efecto tanto inotrópico-lusitrópico como de vasodilatación. Suele indicarse cuando hay datos de disfunción ventricular izquierda. No hay ensayos clínicos aleatorizados en neonatos, pero estudios individuales han mostrado su utilidad en casos de hipertensión severa y con falla en la respuesta al óxido nítrico.<sup>8,11,19</sup> Como se mostró en nuestros resultados, sólo en un paciente se usó como monoterapia; en el resto como adyuvante para el control en los casos con escasa respuesta.

Por último, es necesario comentar que el objetivo de este estudio no fue definir cuál tratamiento o combinación es más eficaz en el control de la hipertensión pulmonar arterial del neonato, sino describir el tratamiento que habitualmente se otorga a este grupo de pacientes. Los resultados del estudio muestran la necesidad del uso de diferentes fármacos para alcanzar el control de la presión arterial pulmonar, lo cual ya ha sido reportado en otras series.<sup>1,2,20</sup> Lo anterior obliga a hacer una reflexión sobre la urgencia de realizar ensayos clínicos multicéntricos para establecer mejores criterios, además de la elaboración de guías de tratamiento.

## CONCLUSIONES

El manejo de la hipertensión arterial pulmonar neonatal en este centro hospitalario se realiza utilizando uno o más fármacos antihipertensivos, particularmente en recién nacidos prematuros. Se requieren estudios con mayor solidez metodológica, o bien, guías clínicas para determinar qué fármacos son los más apropiados para esta entidad clínica.

## REFERENCIAS

1. Sharma V, Berkelhamer SK, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015; 1: 14.
2. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16(3): 157-161.
3. Steinhorn RH. Advances in neonatal pulmonary hypertension. *Neonatology*. 2016; 109(4): 334-344.
4. Lakshminrusimha S, Konduri GG, Steinhorn RH. Considerations in the management of hypoxic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. *J Perinatol*. 2016; 36(Suppl 2): S12-19.
5. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20: 262-271.

6. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Sem Perinatol.* 2014; 38(2): 78-91.
7. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Sys Rev.* 2006; 18(4): CD000399.
8. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Sem Perinatol.* 2015; 40(3):160-73. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.004.
9. Sola A, Baquero H. Sildenafil oral en medicina neonatal "investigado para adultos, usado también por neonates". *An Pediatr.* 2007; 66(2): 167-176.
10. Pérez KM, Laughon M. Sildenafil in term and premature infants: a systematic review. *Clin Ther.* 2015; 37(11): 2598-2607.
11. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(1): 74-84.
12. Jame AT, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, EL-Khuffash AF. Effect of milrinone on right and left ventricular dysfunction when use as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young.* 2015; 25(1): 90-99.
13. Van Loon RL, Roofthooft MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhass T et al. Pediatric pulmonary hypertension in the netherlands epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation.* 2011; 124: 1755-1764.
14. Al Dabbagh M, Banjar H, Galal N, Kouatli A, Kandil H, Chehab M. Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Pulmonary hypertension in children. *Ann Thorac Med.* 2014; 9(Suppl 1): S113-120.
15. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, Hanna BD et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015; 132(21): 2037-2099.
16. Filan PM, McDougall PN, Shekerdemian LS. Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42(2): 219-220.
17. Abman SH. Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2013; 218: 257-276.
18. Sayed A, Bisheer N. Outcome of oral sildenafil in neonatal persistent pulmonary hypertension of non-cardiac causes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015; 8(3): 215-220.
19. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neoreviews.* 2015; 16(12): e680-e692.
20. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49(12): 1205-1213.