

HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO

DR. ARTURO VARGAS ORIGEL

HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO

- ▶ Se le ha denominado: Circulación fetal o transicional persistente, Vasoespasmo pulmonar, obstrucción vascular pulmonar persistente, isquemia neonatal pulmonar
- ▶ Fue descrita por primera vez en 1969 por Gersony
 - **Gersony WM, et al, “PFC” syndrome (persistence of fetal circulation), Circulation, 1969; 40:111.**
- ▶ No es una sola enfermedad, mas bien son varios padecimientos que se presentan con un cuadro clínico similar

Epidemiología de la HPPRN

- ▶ **Estudio de NICHD en 12 centros**
 - **1.9 casos/1000 RNV**
 - **VE 0.43–6.82/1000 RNV**
 - **Un 10% de los neonatos con IR cursan con algún grado de HPP***
 - **58% hombres**
 - **39 ± 2 SDG (VE: 34 – 43)**
 - **Edad al ingreso: 12 horas**
 - **Mortalidad 11 % (VE: 4-33%)**
 - **Mortalidad actual 5% a 10%***
- Walsh–Sukys MC et al. Pediatrics 2000; 105:14–20
- *Steinhorn RH. Pediatr Crit Care Med 2010; 11 (Supl): S79–84

Factores de riesgo

▶ 385 neonatos con HPP*

- 49% Trazo cardíaco fetal anormal
 - Bradicardia, taquicardia, ambos
- 50% Líquido amniótico meconial
- Calificación baja de Apgar
 - 54% Apgar al minuto de 5 o menos
 - 21% Apgar a los 5 min de 5 o menos

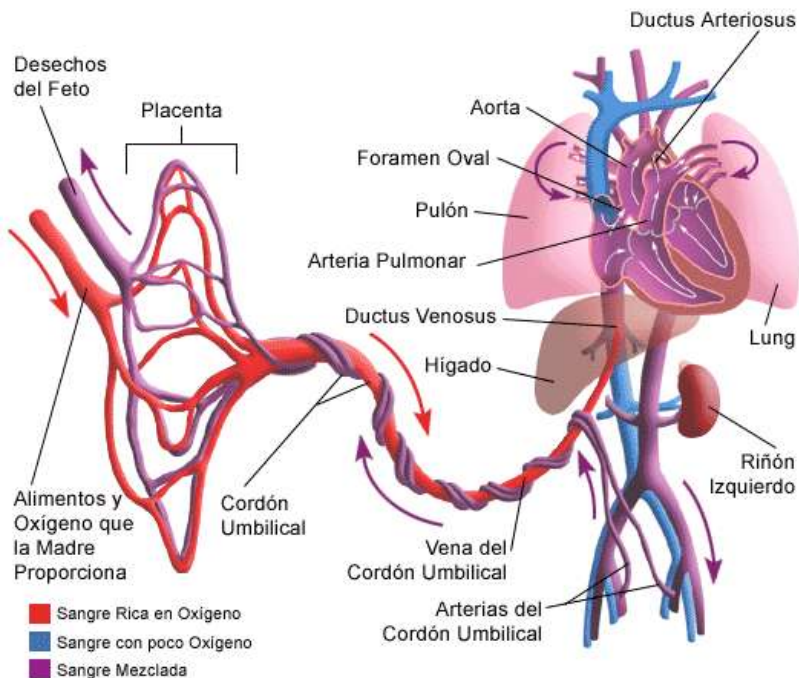
▶ 377 neonatos con HPP**

- Nacidos por cesárea, PT tardío y post-término, grande para la edad, raza negra o amarilla, sobrepeso, diabetes o asma en la madre.

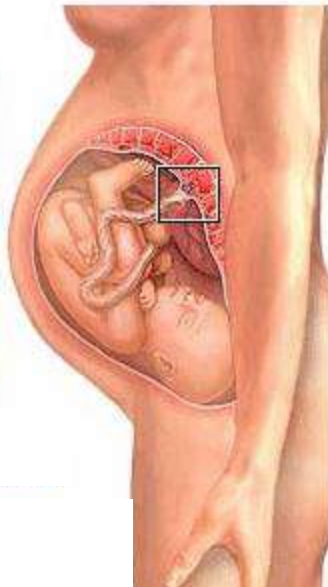
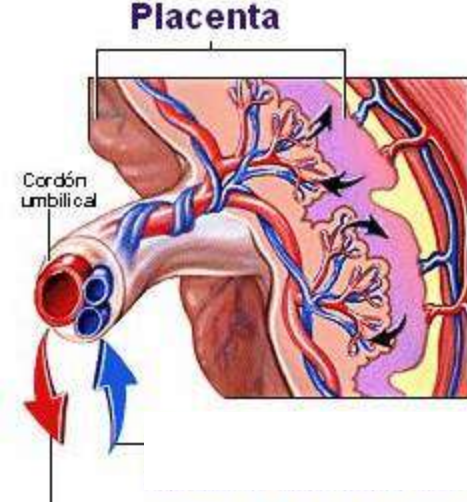
• *Walsh-Sukys MC et al. Pediatrics 2000; 105: 14-20

• **Hernández-Díaz S et al. Pediatrics 2007; 120: e272-82

Circulación en el Feto



Placenta



CARACTERISTICAS DE LA CIRCULACION FETAL

- ▶ **GRAN RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR**
- ▶ **BAJA RESISTENCIA SISTEMICA (PLACENTA)**
- ▶ **CANALES CIRCULATORIOS TRANSITORIOS**
 - DUCTO VENOSO, DUCTO ARTERIAL Y FORAMEN OVAL
- ▶ **FLUJO SANGUINEO EN DA Y FO DE DERECHA A IZQUIERDA**
- ▶ **PULMON RECIBE 10% DEL GC**

Fisiología transicional

► Aereación de los pulmones

◦ Cambios mecánicos

- Expansión de los alvéolos por el gas inspirado
- Dilatación de los capilares

◦ Ventilación

- Aumenta la $P_AO_2 \rightarrow$ Eleva la P_aO_2
- Al aumentar la P_aO_2 disminuye la resistencia vascular pulmonar (RVP), por lo que desciende la presión tanto en el ventrículo como en la aurícula del lado derecho
- Al aumentar la P_aO_2 comienza el cierre del conducto arterioso

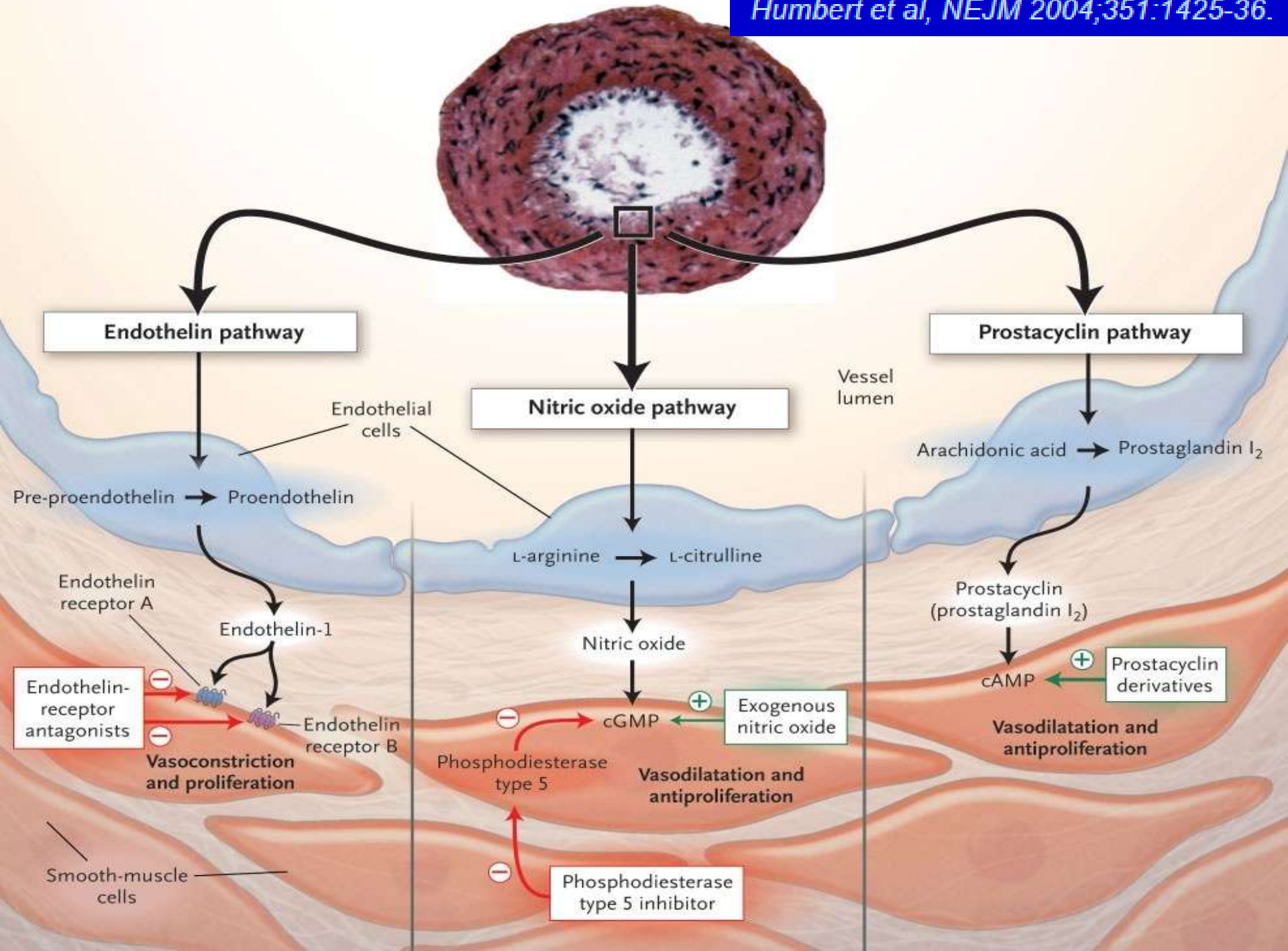
Fisiología transicional

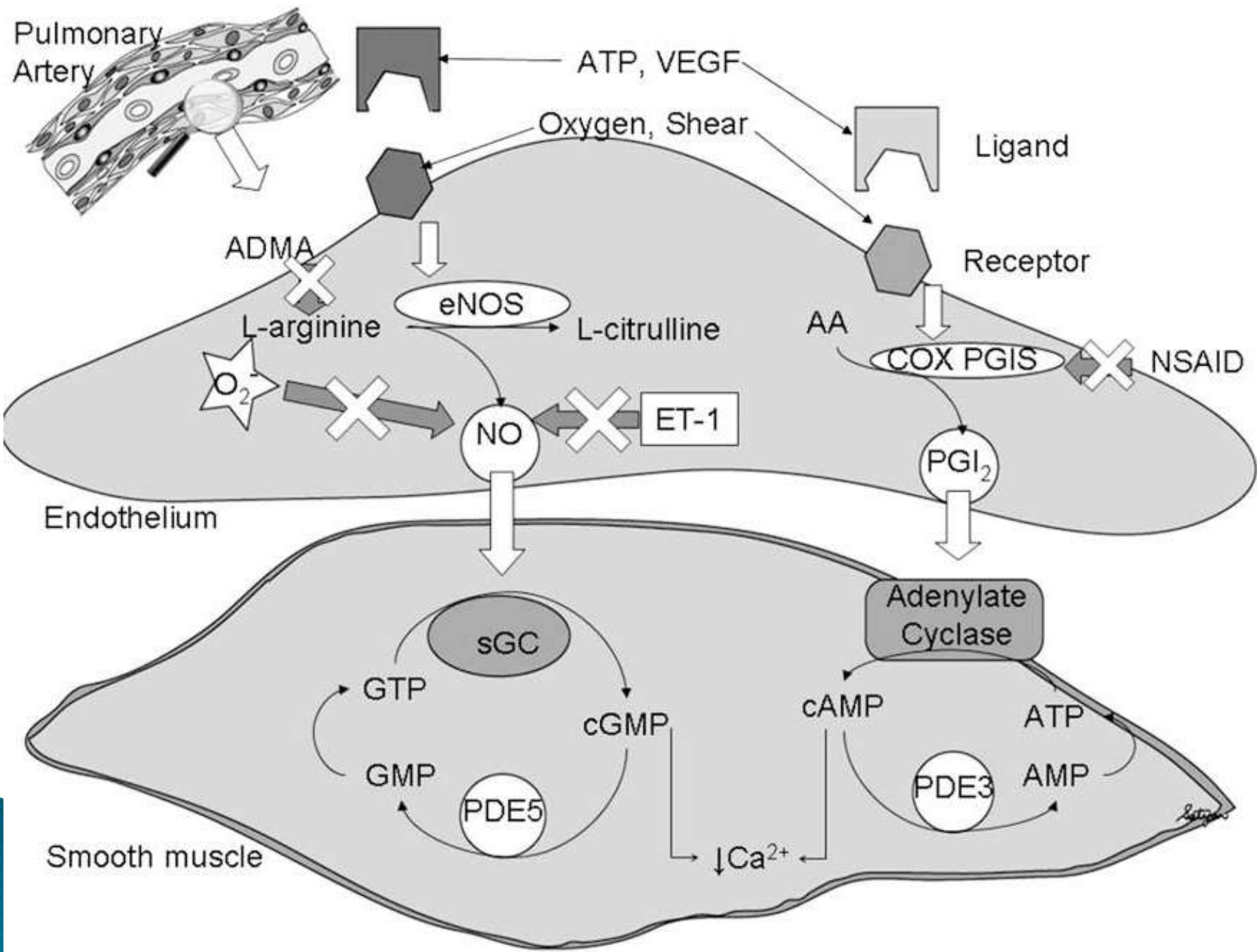
▶ Disminución de la RVP

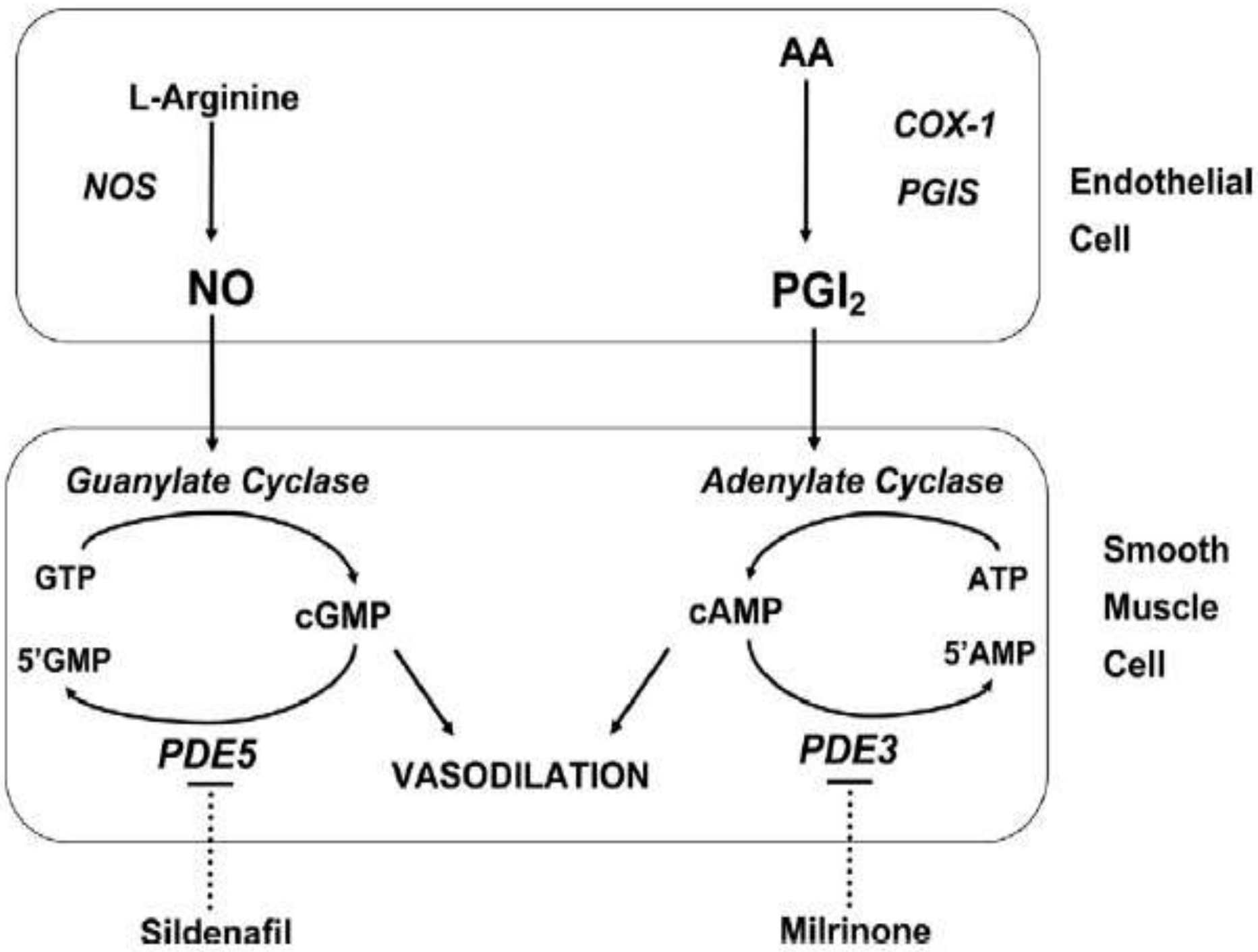
- 80 % de disminución en las primeras 12-24h
 - Depende de mediadores locales vasoreguladores
- La resistencia continúa su descenso en las dos primeras semanas de vida
 - Esta disminución se asocia a remodelación vascular pulmonar

▶ Remoción de la circulación placentaria

- Aumenta la resistencia vascular sistémica (RVS)
- Aumenta la presión en el ventrículo izquierdo (VI) y, por tanto, en la aurícula izquierda (AI)
- El aumento en la presión de la AI por arriba de la presión de la AD condiciona el cierre funcional del Foramen oval

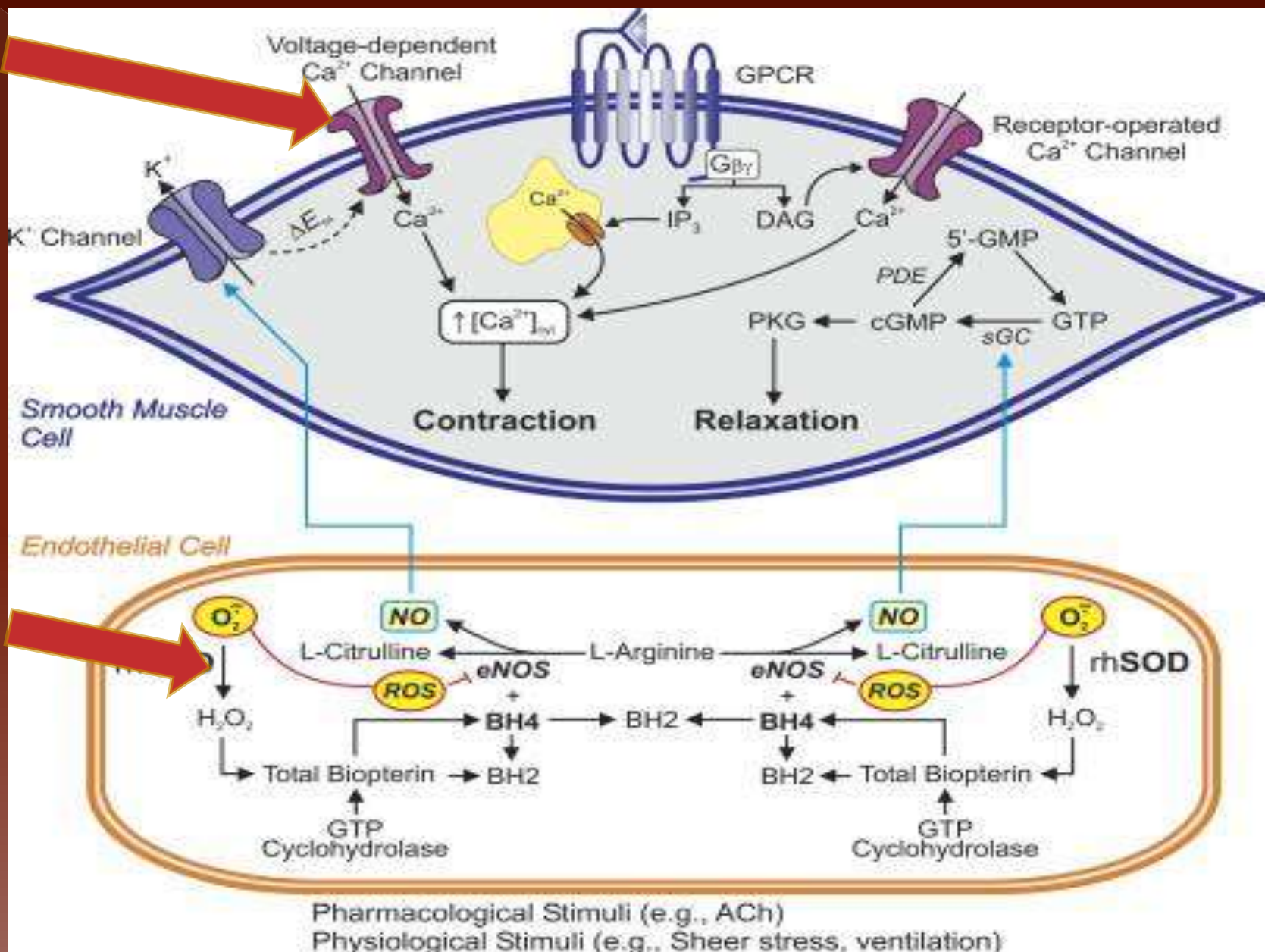






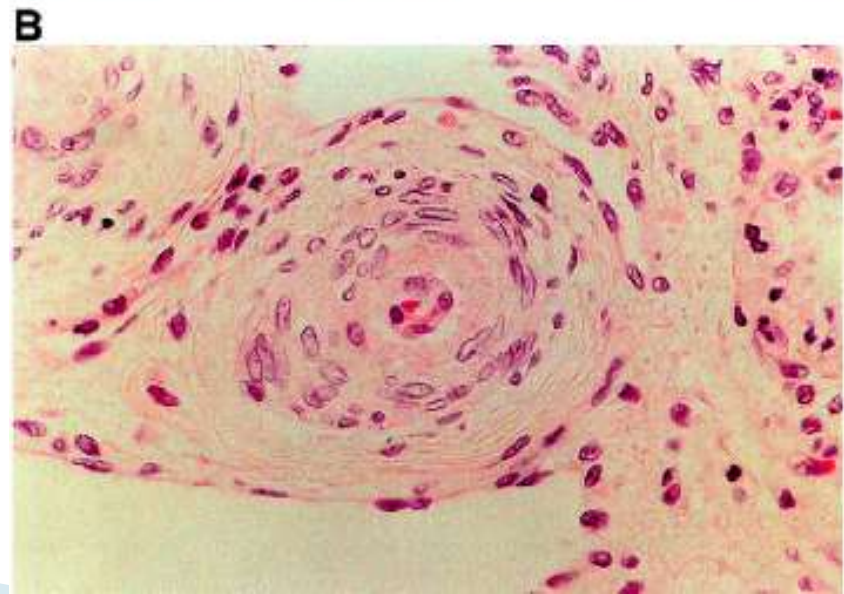
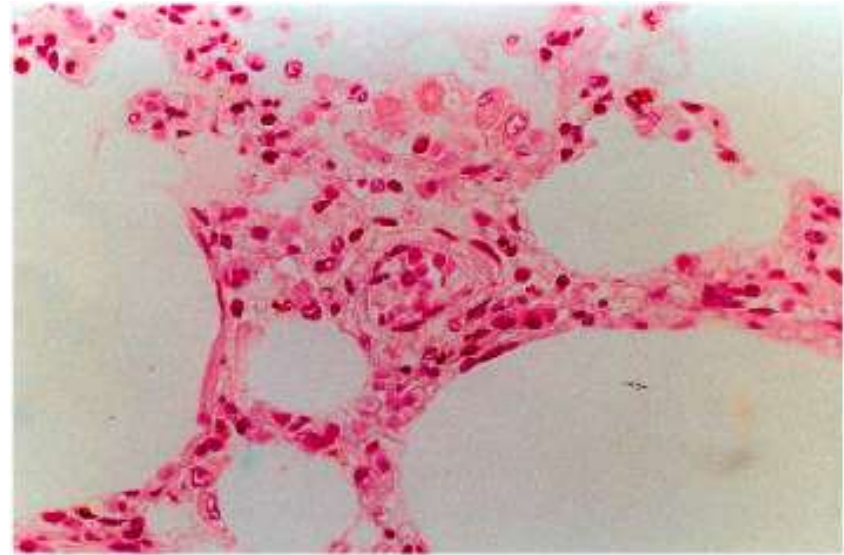
REGULACION DEL TONO VASCULAR PULMONAR

MgSO₄

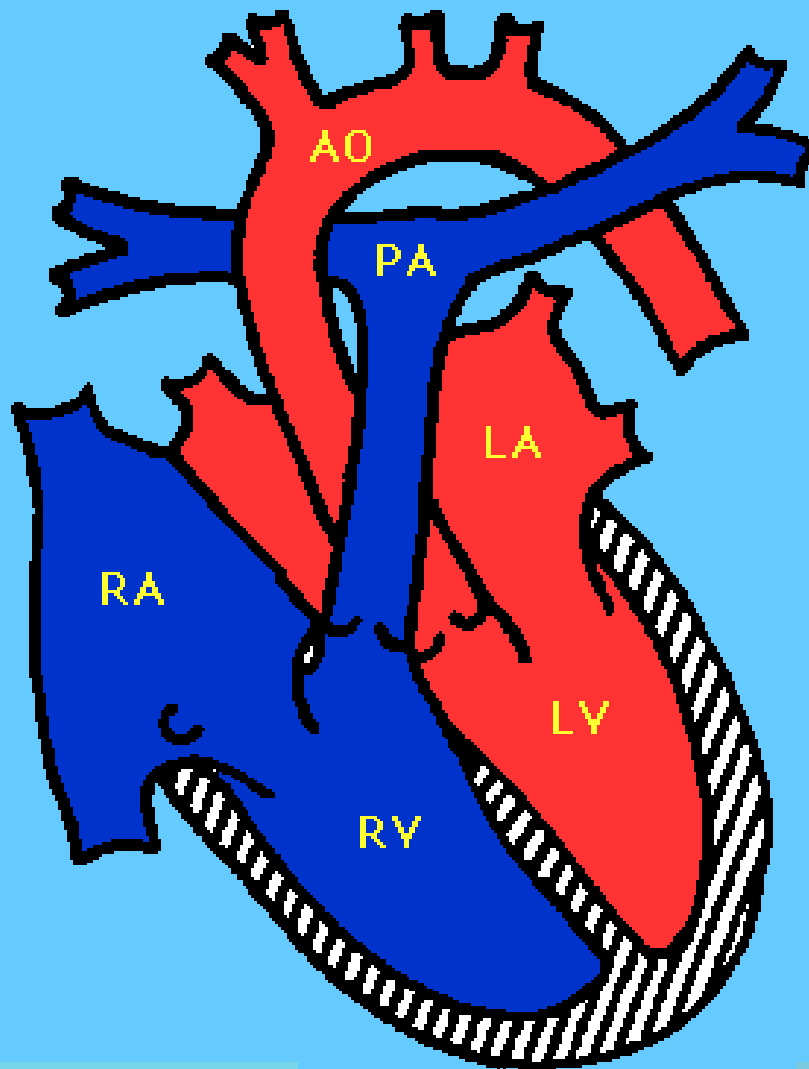


HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO

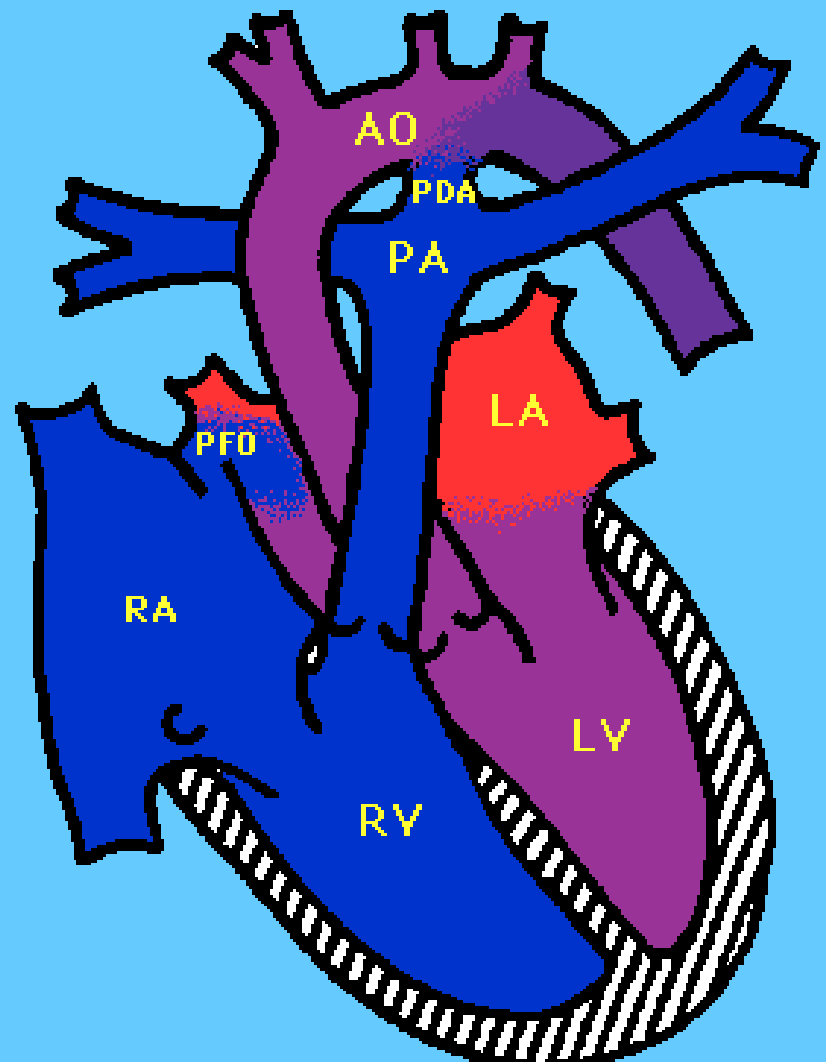
- ▶ La falla en la relajación de vasos pulmonares ocasiona un aumento en la presión de la Art Pulm, VD y AD
- ▶ Si la RVP es bastante alta, los corto-circuitos permanecen abiertos y la dirección será de derecha a izquierda a nivel del FO y del CA.



HIPERTENSION PULMONAR RN



Normal



Hipertensión pulmonar persistente

Mecanismos Potenciales de la HPPRN

- ▶ **Falla para liberar o mantener los niveles de vasodilatadores endógenos**
 - Óxido nítrico, Prostaciclina, otros
- ▶ **Mayor producción de vasoconstrictores**
 - Endotelina-1, Factor activador de plaquetas, otros
- ▶ **Respuesta alterada de la musculatura lisa vascular**
- ▶ **Remodelación estructural hipertensiva**
 - Hiperplasia e hipertrofia de la musculatura lisa

Tipos de HPPRN*

1. **Vasculatura pulmonar con constricción anormal debida a problemas pulmonares**
 - a) SAM, SDR, TTRN, Neumonía
2. **Pulmón con parénquima normal pero con remodelación de la vasculatura**
 - a) HPPRN idiopática (10-20%)
3. **Vasculatura hipoplásica**
 - a) HDC, Hipoplasia pulmonar, DAC, Enfermedad quística adenomatoidea
4. **Asociada a Cardiopatía congénita****
 - a) DVPA, VIH, Enf. Miocárdica, Obstrucción a la salida del VI

• *Steinhorn RH. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (Supl): S79-84

• **Ostrea EM y cols. *Pediatr Drugs* 2006; 8: 179-88.

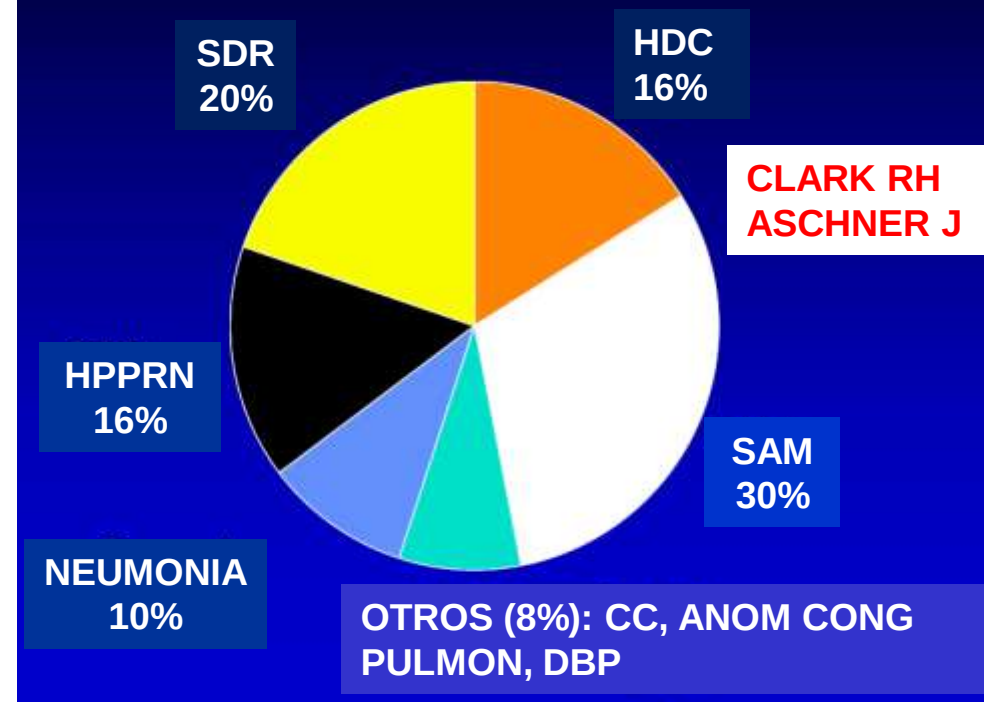
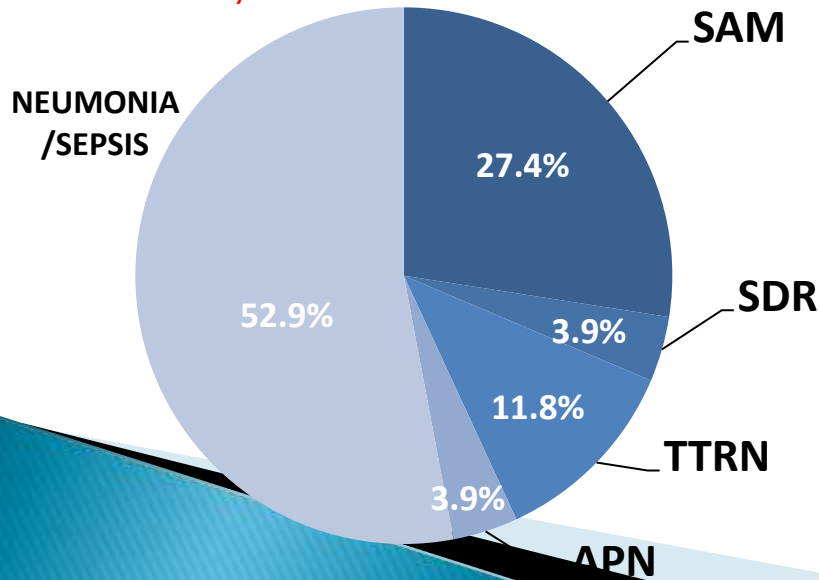
Etiología

▶ PRIMARIA

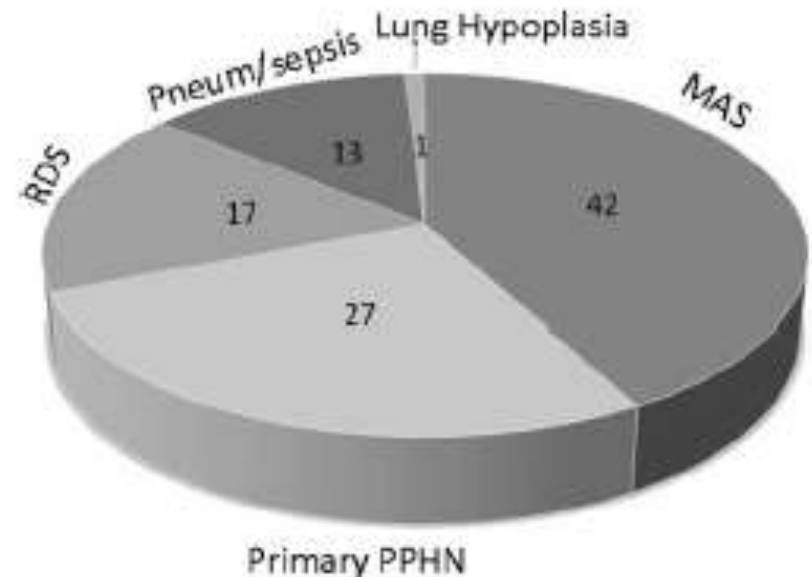
▶ SECUNDARIA

- SAM, SDR, Septicemia
- Neumonía, APN
- Hernia diafragmática
- Hipoplasia pulmonar
- Deficiencia Prot Surf
- Displasia alveolo-capilar
- AINES o Antidepresivos
- Otros

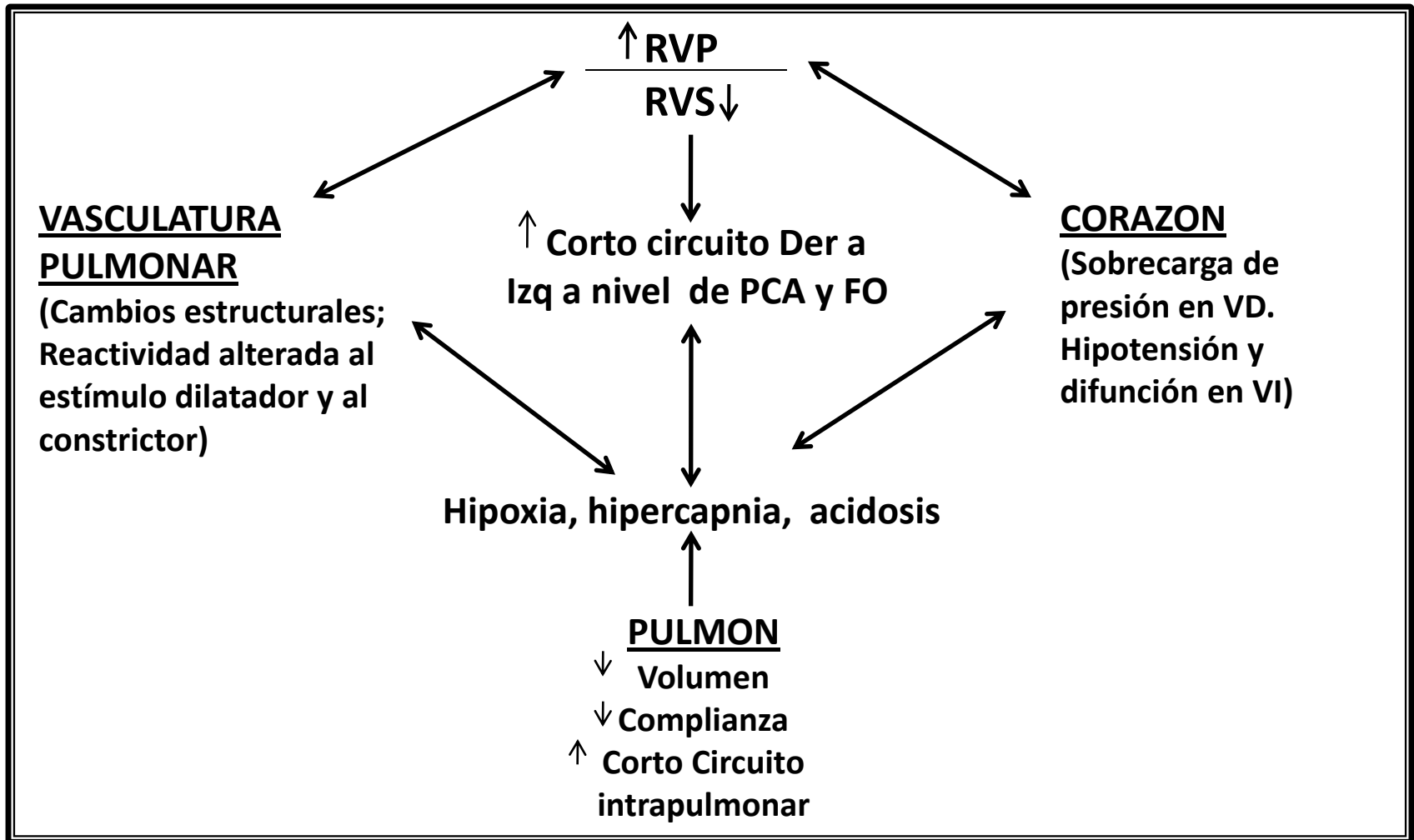
J Perinatol 2010; 27: 225-30



Konduri GG et al. Pediatrics 2004; 113: 559-64



INTERACCIONES CARDIOPULMONARES EN HPPRN



RVP = Resistencia vascular pulmonar; RVS = resistencia vascular sistémica ; PCA = Persistencia de conducto arterioso; FO = foramen oval; VD = Ventrículo derecho ; VI = Ventrículo izquierdo

Diagnóstico

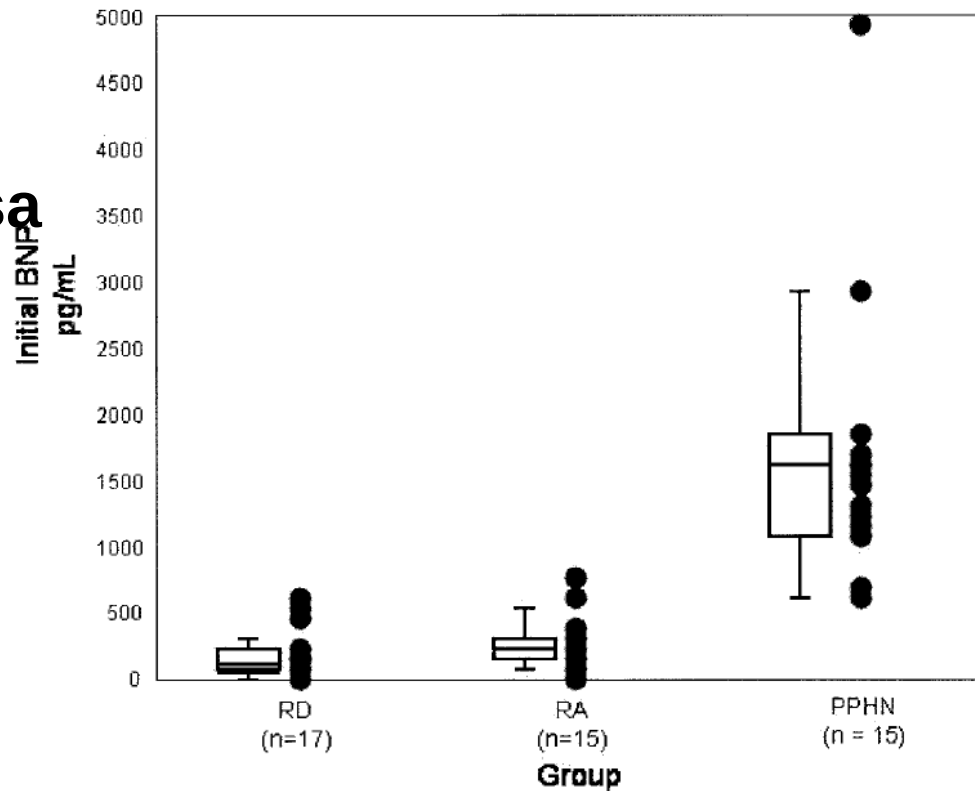
- ▶ **Exploración física**
 - Cianosis (cianosis diferencial – rosa arriba y azul abajo)
 - Un S2 fuerte o doble
 - Murmullo sistólico → Regurgitación tricuspídea
- ▶ **Oxigenación muy lábil**
- ▶ **Diferente saturación de oxígeno pre y postductal** (mas grande cuando el corto circuito es a nivel del ducto)

Diagnóstico

▶ Radiografía de tórax

- Normal
- SDR, SAM, Neumonía
- Disminución de la vasculatura pulmonar
- HDC
- Enfermedad adenomatosa quística
- Hipoplasia pulmonar

▶ BNP (Brain-type natriuretic peptide)



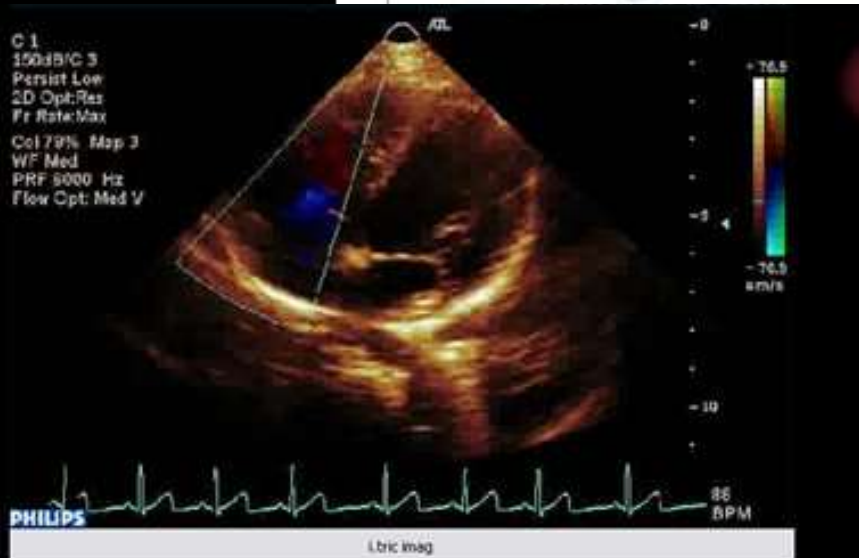
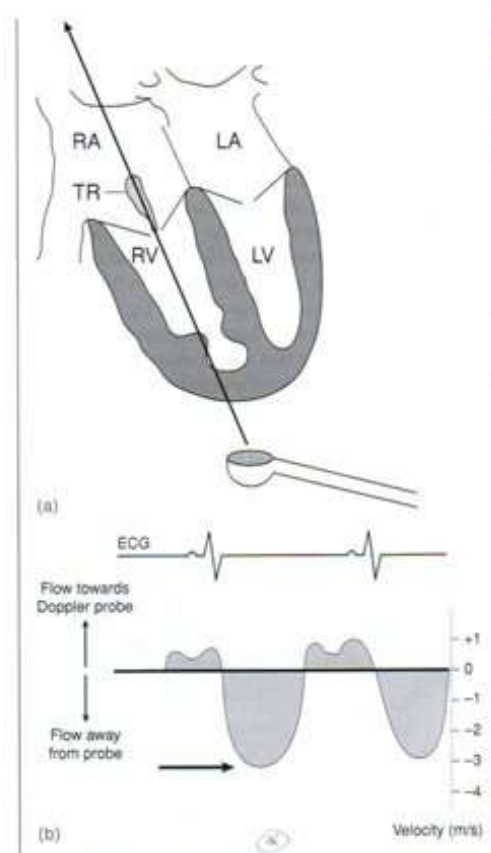
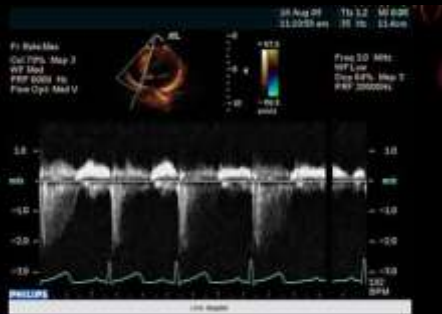
PRUEBAS DE HIPEROXIA E HIPERVENTILACION EN LA HPPRN*

FiO ₂ y otras variables	Estado ventilatorio	Objetivo PaCO ₂ (mm Hg)	Valores de PaO ₂ (mmHg)		
			HPPRN	Problema pulmonar	Cardiopatía Shunt D I
21%– Aire ambiente	Espontánea	40	40	40	40
100% o Hiperoxia	Espontánea o VM	40	40	>100	40
100% – Diferencia en shunt Pre y post-ductal	Espontánea o VM	40	>10–15	<5	<5
100% Hiperoxia / hiperventilación	VM	20–25	>100	>150	40

Inconvenientes:
Efectos colaterales de hiperoxia/hipercapnia
RN con cardiopatía ducto-dependiente

ESTIMAR PRESION PULMONAR EN TRICUSPIDE

$$PS_{VD} = 4(RT)^2 + PS_{AD}$$



Diagnóstico

► Ecocardio Doppler color BD

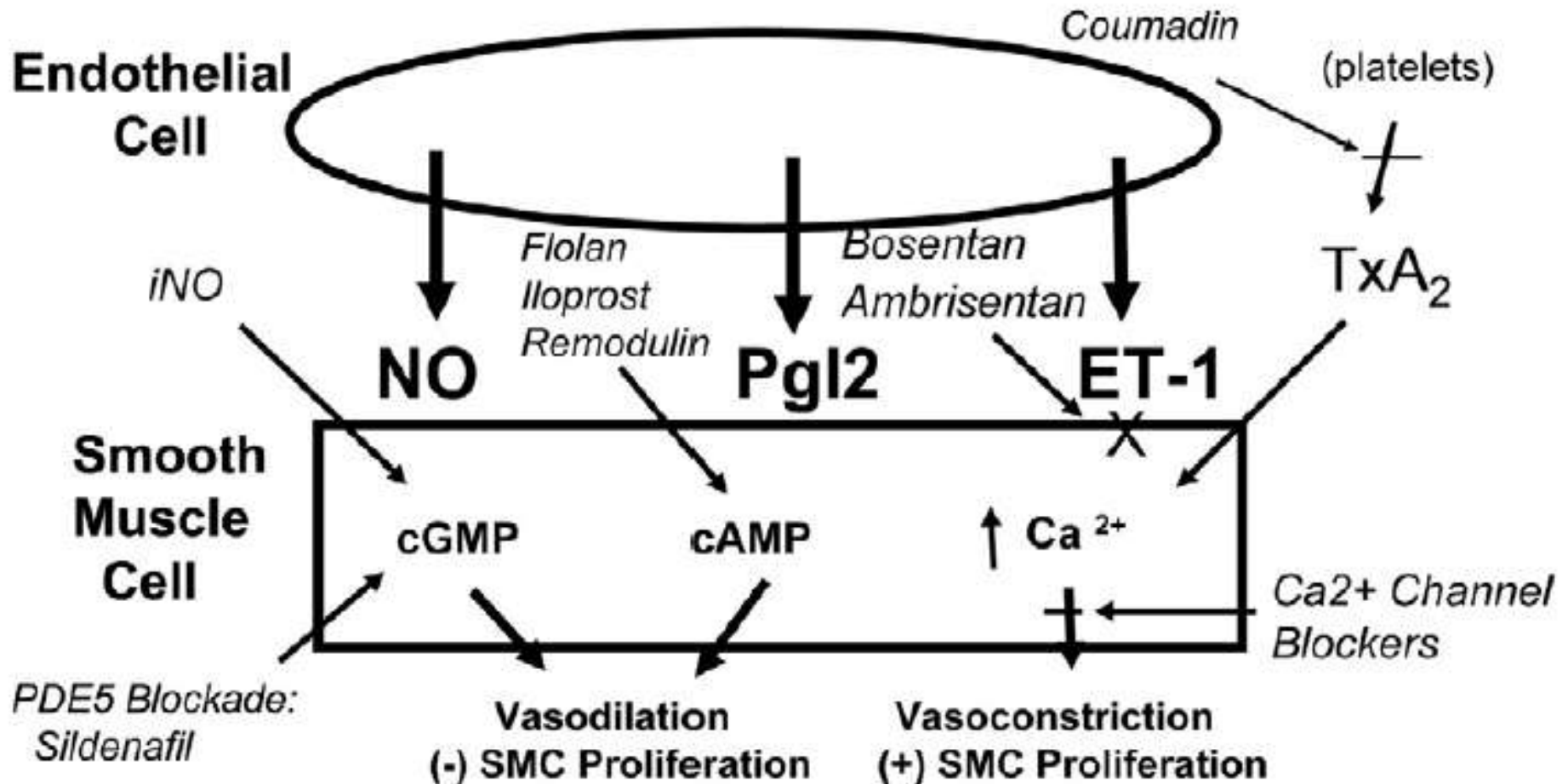
- Estándar de oro
- El Doppler determina el nivel y la magnitud del corto-circuito
- Flujo PCA
- Flujo FO
- Regurgitación tricuspídea
- Estima la presión de la pulmonar, respecto a la presión sistémica

http://www.prematuros.cl/webfebrero06/hipertensionpulmonar/hipertension_pulmonar_neonatal.htm

Opciones terapéuticas

- ▶ **Oxígeno**
 - ▶ **Hiperventilación**
 - ▶ **Ventilación gentil**
 - ▶ **Ventilación de alta-frecuencia**
 - ▶ **Infusión de álcali**
 - ▶ **Vasodilatadores**
 - ▶ **Inotrópicos**
 - ▶ **Surfactante**
 - ▶ **Óxido nítrico inhalado**
 - ▶ **Sildenafil**
 - ▶ **ECMO**
- 

ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR



Opciones terapéuticas comprobadas

▶ Oxígeno

▶ Óxido nítrico inhalado

- Aumenta la PaO₂ en 46 mmHg (34-59 mmHg)
- El IO disminuye 10.7 (7-14)
- Riesgo relativo de muerte o ECMO 0.72 (0.6-0.87)

▶ Sildenafil

▶ ECMO

- Sobrevida
- En SAM: 93%
- En septicemia: 76%
- En HPPRN idiopática 83%
- En HDC ~ 60%

Opciones terapéuticas no comprobadas

- ▶ **Hiperventilación**
- ▶ **Ventilación gentil**
- ▶ **Ventilación de alta frecuencia**
- ▶ **Infusión de álcali***
- ▶ **Vasodilatadores endovenosos**
- ▶ **Inotrópicos**
- ▶ **Surfactante****
- ▶ **Medicamentos: Dipyridamol, Adenosina, Prostaciclina, MgSO_4 , Milrinona, Bosentan, Rh SOD, Beraprost, Otros**

***Se asocia a una mayor mortalidad**

****Disminuye la necesidad de ECMO**

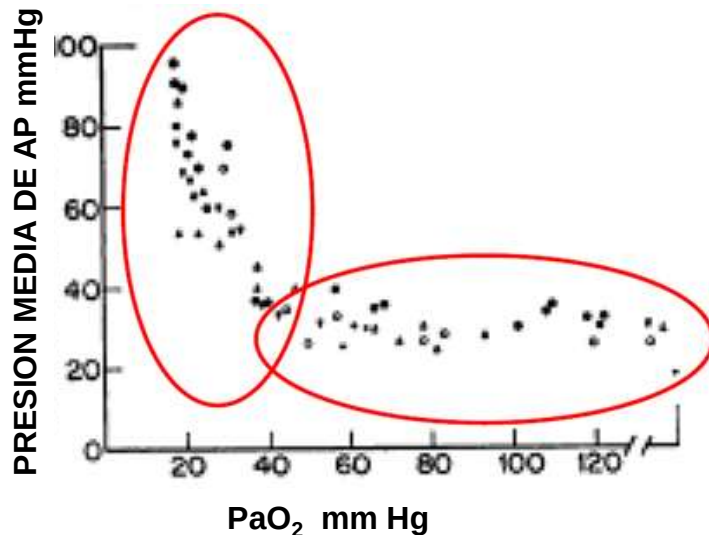
TRATAMIENTO CON OXIGENO

- La PaO_2 es determinante básico de la RVP

- El O_2 suplementario es la base fundamental del Tx de la IR hipoxémica y de la HPPRN

- Los datos apoyan que debe evitarse la hipoxemia

- Se desconoce el nivel o rango óptimo para la PaO_2

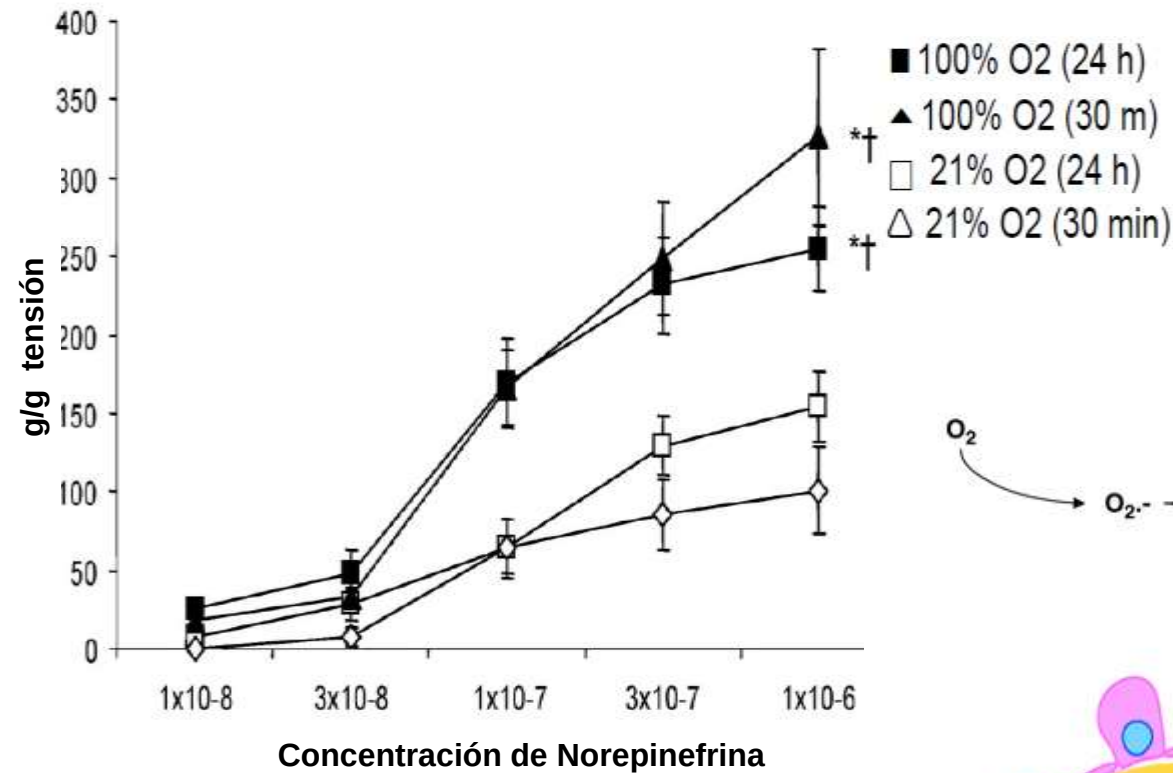


Rudolph AM, Yuan S. J Clin Invest 1966; 45:399-411

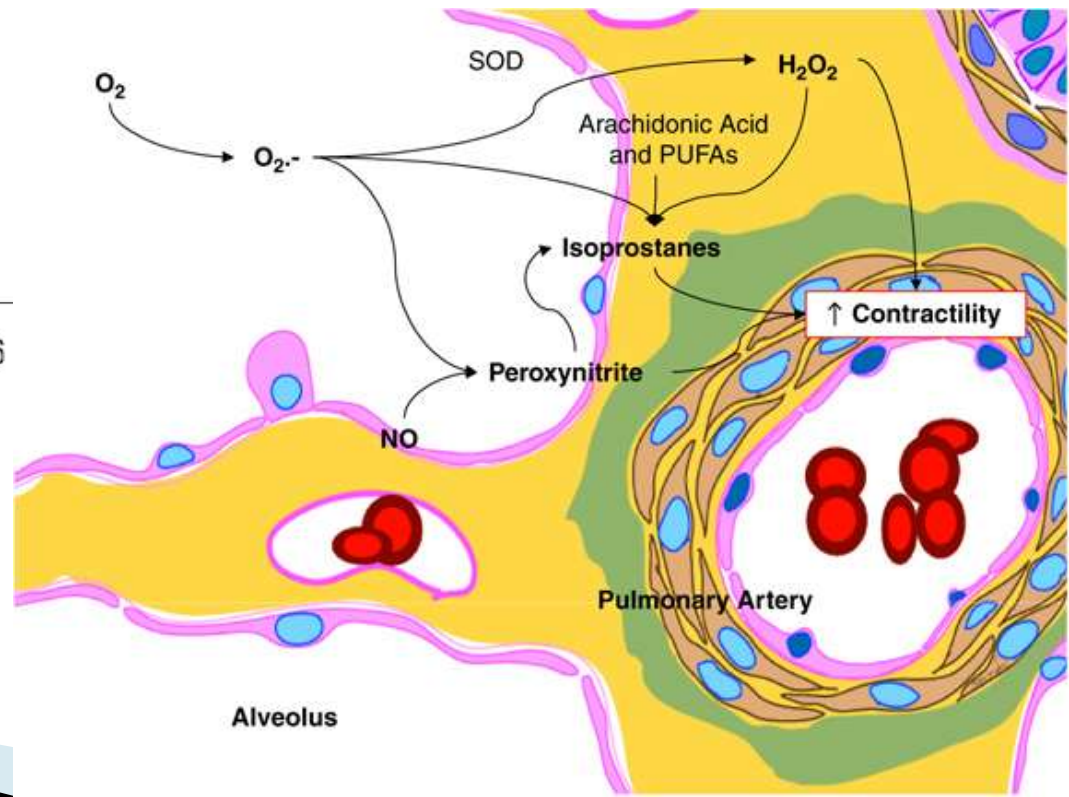
TRATAMIENTO CON OXIGENO

- ♦ **Era Pre-ONi: Eran frecuentes los niveles de PaO_2 suprafisiológicos**
 - Actitud complaciente ante la tolerancia de los neonatos a la hiperoxia
 - Miedo al pH lábil y a la HPIV aguda*
- ♦ **Era actual: Mayor reconocimiento de los efectos potencialmente dañinos de la hiperoxia así como de la lesión inducida por radicales super oxidos.**

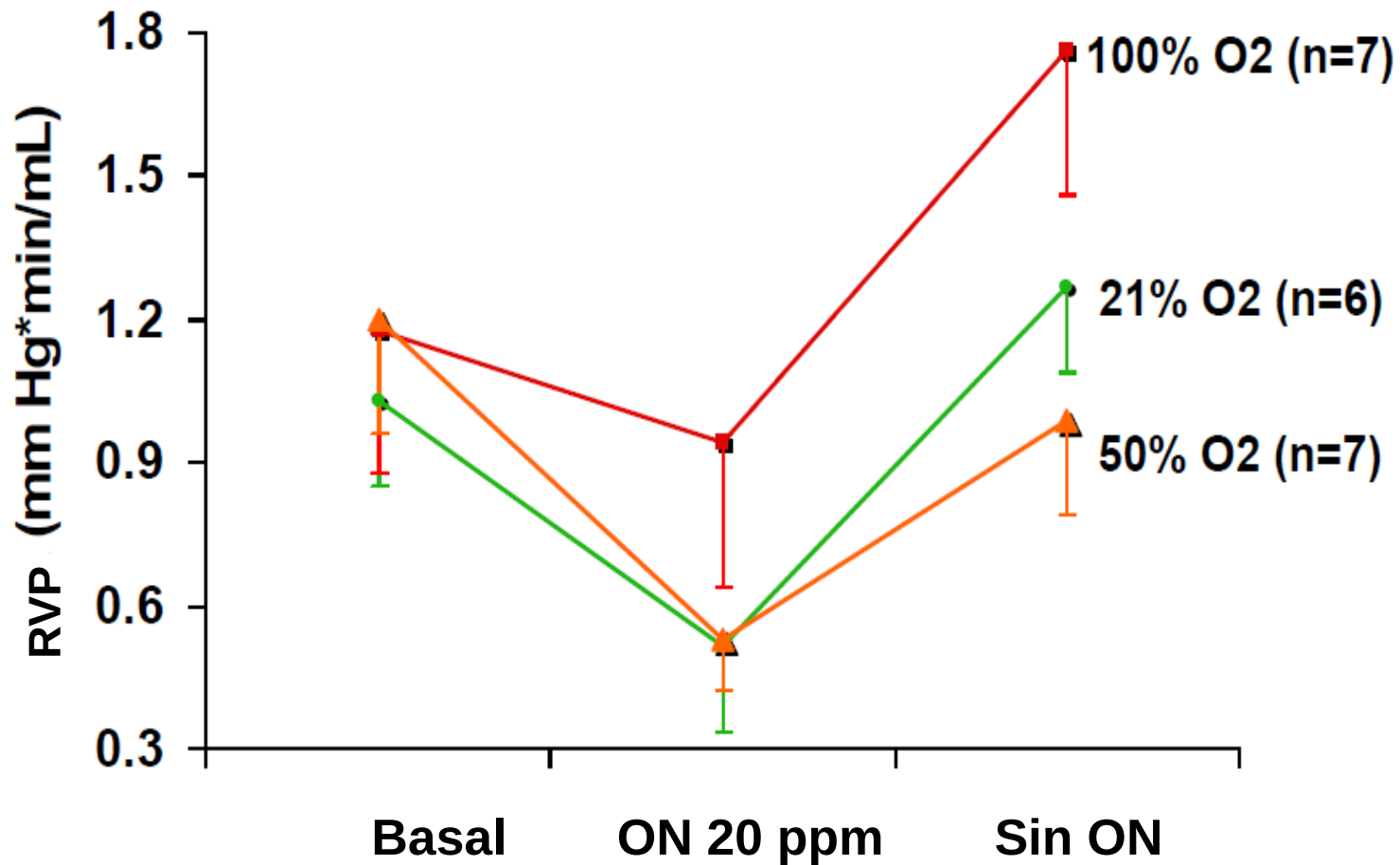
El oxígeno al 100% aumenta la contractilidad de la arteria pulmonar



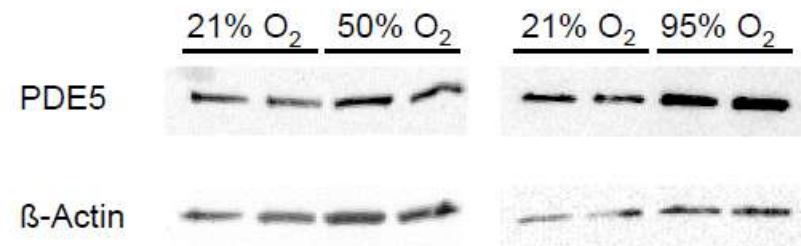
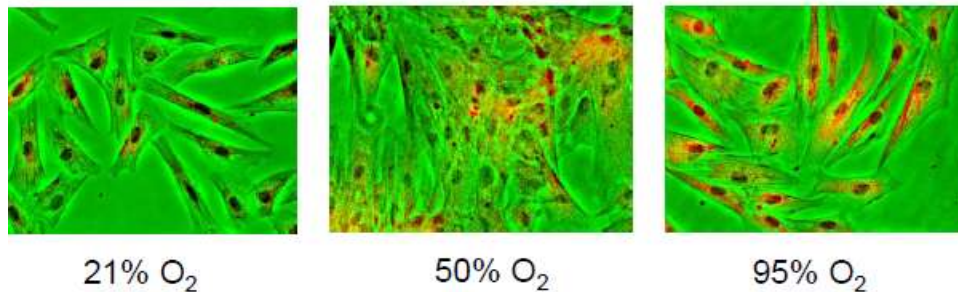
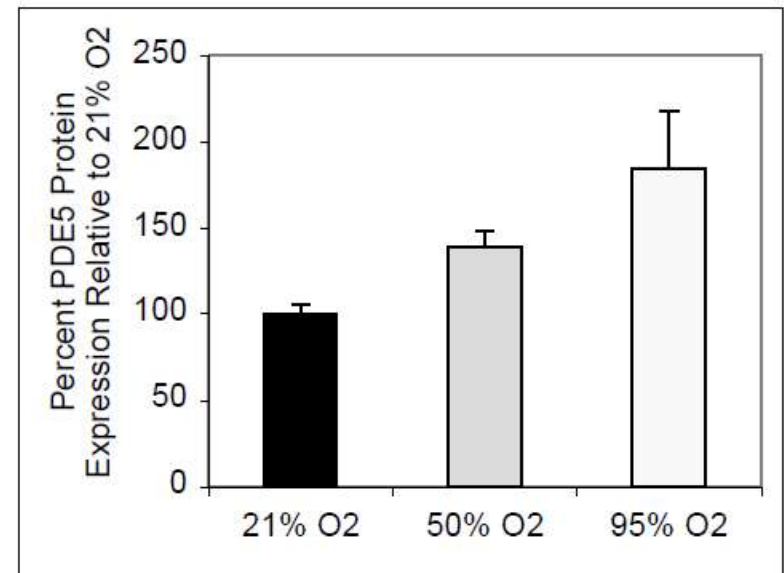
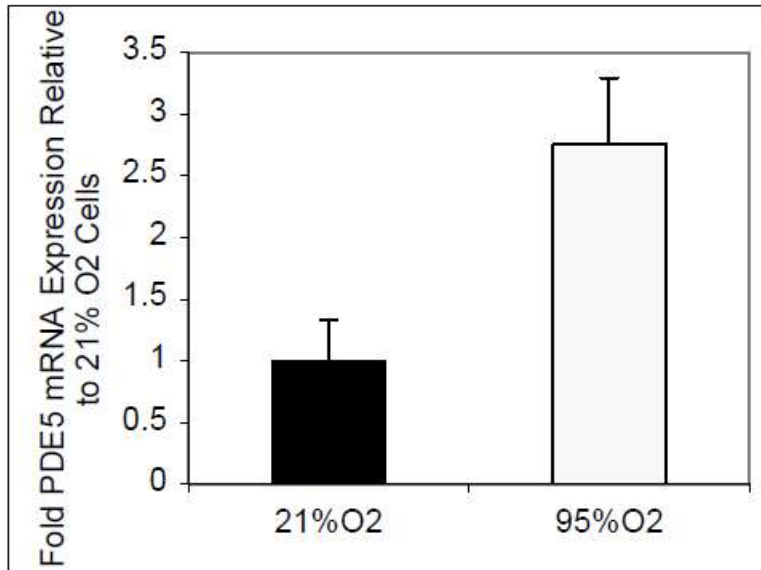
Lakshminrusimha S et al. Pediatr Res 2006; 59: 137-41

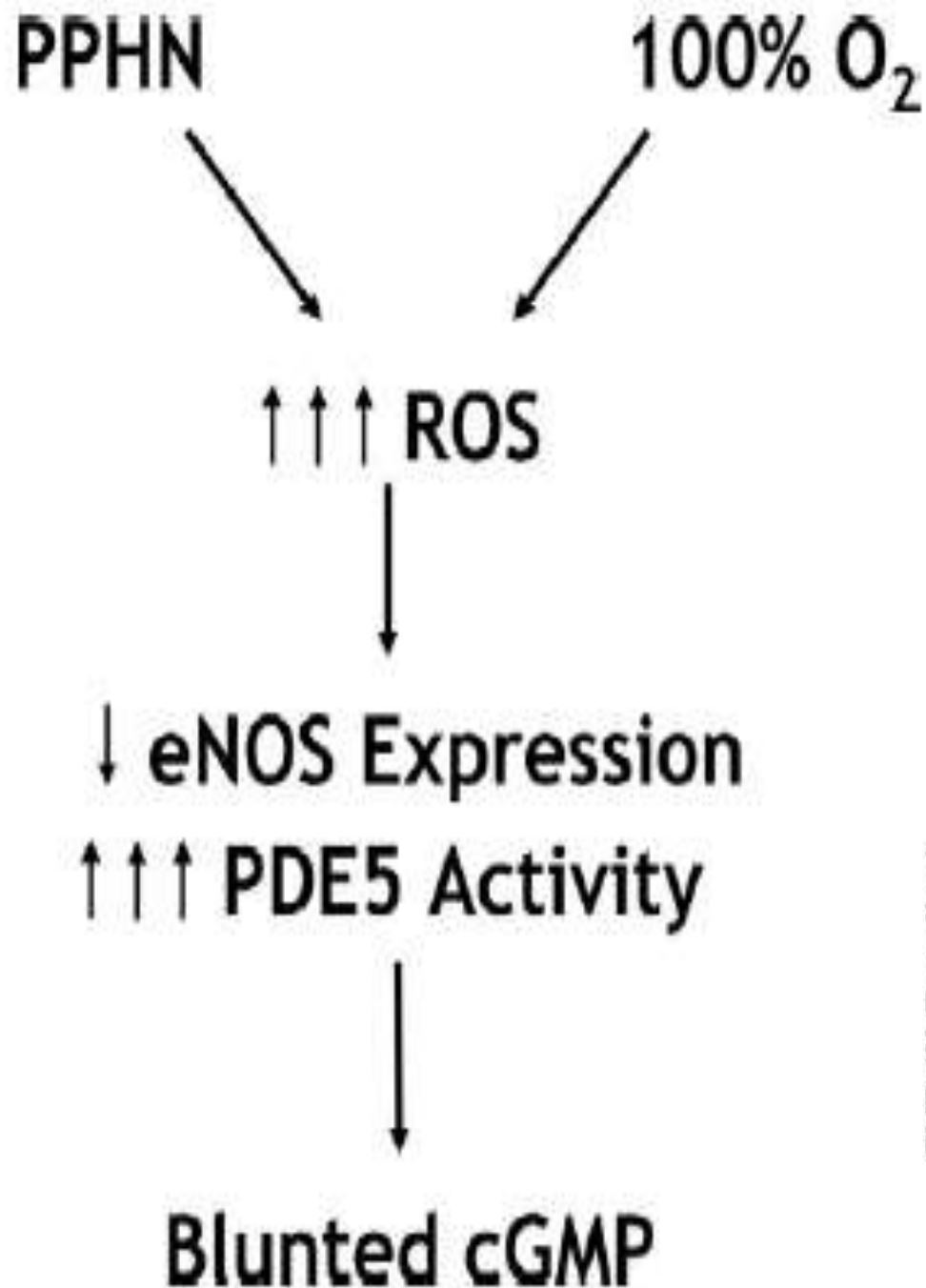


Efectos de la exposición al 100% de Oxígeno: Respuesta al Óxido Nítrico

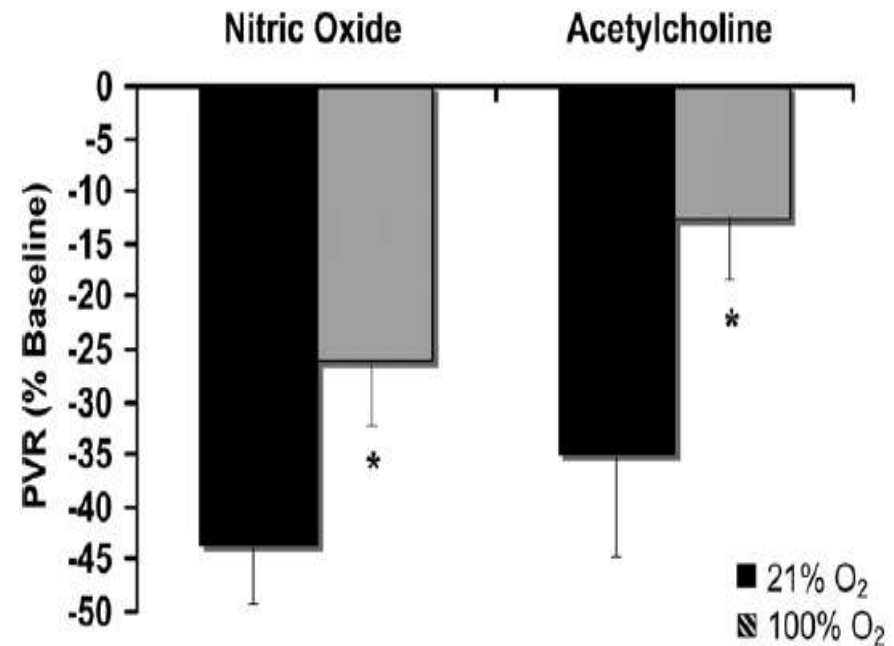


Hiperoxia aumenta la expresión de la PDE5





**EFFECTOS DEL O₂ AL
100% EN LA
VASODILATACION
PULMONAR**

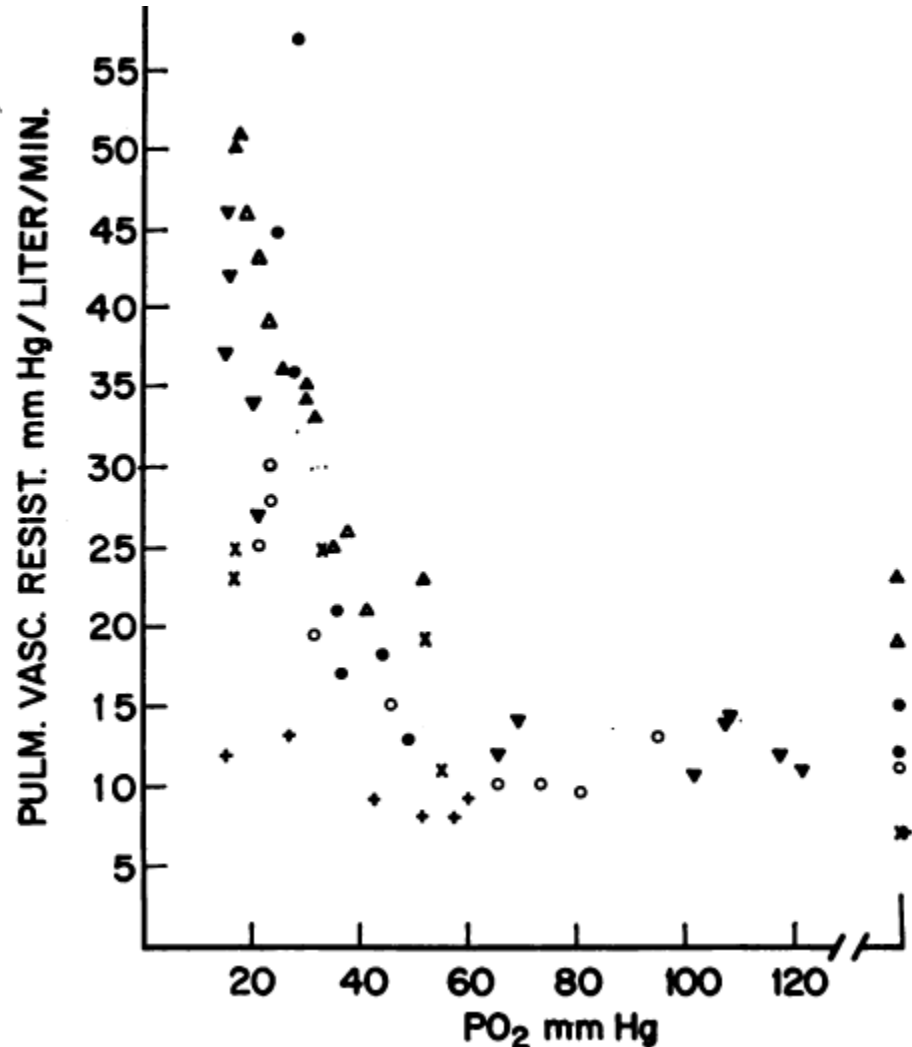


EN LA HIPERTENSION PULMONAR, QUE HACER CON LA FiO_2 ?

**-EVITAR TANTO HIPOXIA
COMO HIPEROXIA**

**-Poca mejoría adicional
con $PaO_2 > 60$ mmHg**

**-Destetar de FiO_2 antes
que del ONi**



Relación entre la RVP calculada y la PaO_2
Rudolph AM, Yuan S. 1966

ANTES DEL OXIDO NITRICO

“Antes de que se contara con el óxido nítrico, la terapia convencional incluía parálisis, sedación y la inducción de alcalosis por hiperventilación y/o el bicarbonato de sodio.

Ninguno de estos tratamientos se ha comprobado, con estudios prospectivos aleatorizados, que disminuya mortalidad o la necesidad de ECMO.”

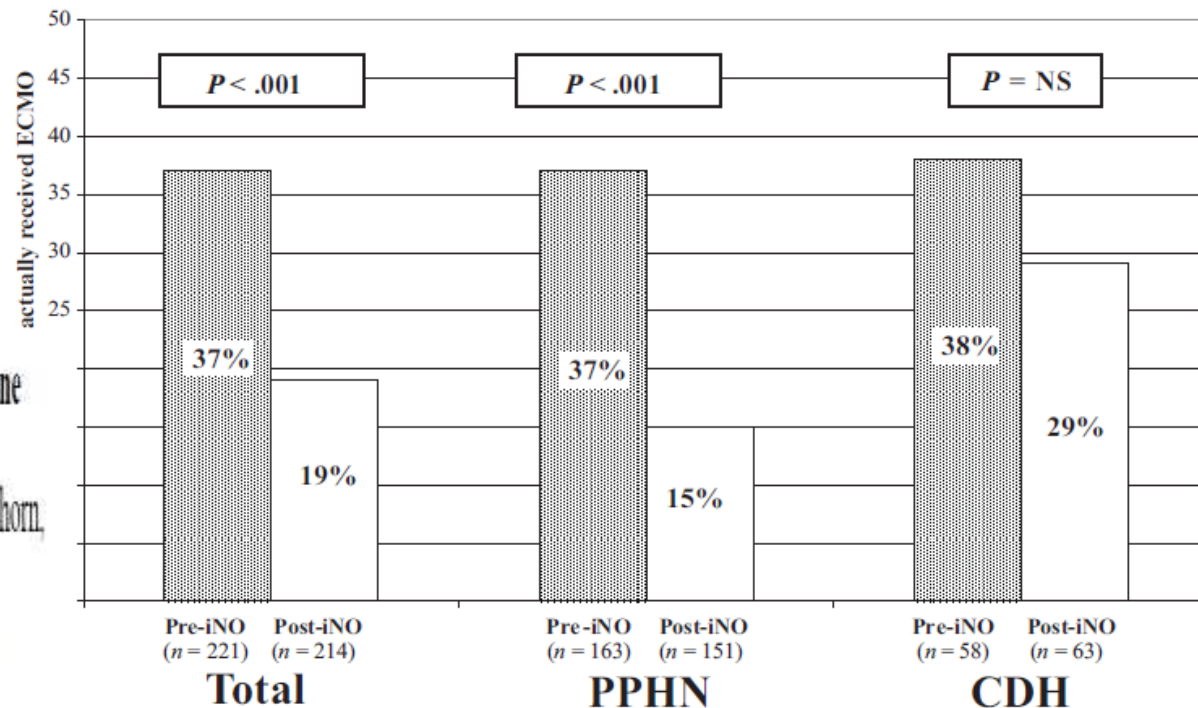
Table 1
Summary of the large, multicenter randomized trials of inhaled NO (iNO) in term newborns with hypoxemic respiratory failure and/or PPHN, showing the effect of iNO on ECMO utilization and mortality.

	n	Initial OI	% ECMO		% Mortality	
			Control	iNO	Control	iNO
NINOS [84]	235	44	55	39*	17	14
Roberts [85]	58	44.4	71	40*	7	7
Clark [86]	248	39	65	48*	8	7
Davidson [87]	155	24.7	34	22	2	8
Konduri [31]	299	19.2	12	10	9	7

Adapted from [83]. OI, oxygenation index. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

* $p < 0.05$; significant reduction.

UTILIDAD DEL OXIDO NITRICO EN HPPRN



Medical and Financial Impact of a Neonatal Extracorporeal Membrane
Oxygenation Referral Center in the Nitric Oxide Era
Theodore David Pawlik, Nicolas Francisco Marcos Porta, Robin Heise Steinhorn,
Edward Ogata and Raye-Ann Odegaard deRegnier
Pediatrics 2009;123:e17-e24; originally published online Dec 8, 2008;
DOI: 10.1542/peds.2007-3566

Sedación y parálisis

- **Los datos son limitados, muchos anecdóticos**
 - En el estudio NINOS > 90 % de los RN recibieron parálisis neuromuscular y sedación antes de la aleatorización
 - En el estudio abierto de Wessel de 1996: Todos los RN recibieron sedación y bloqueo neuromuscular
 - En el estudio del NICHD de las 12 UCIN, en 1993-1994, la sedación se usó en el 94% de los niños (VE 77-100%) y la parálisis en el 73% VE: 33-98%)
 - El uso de la parálisis se asoció a una mayor mortalidad (OR de 2.84 (IC 95%: 1.12 – 7.16)

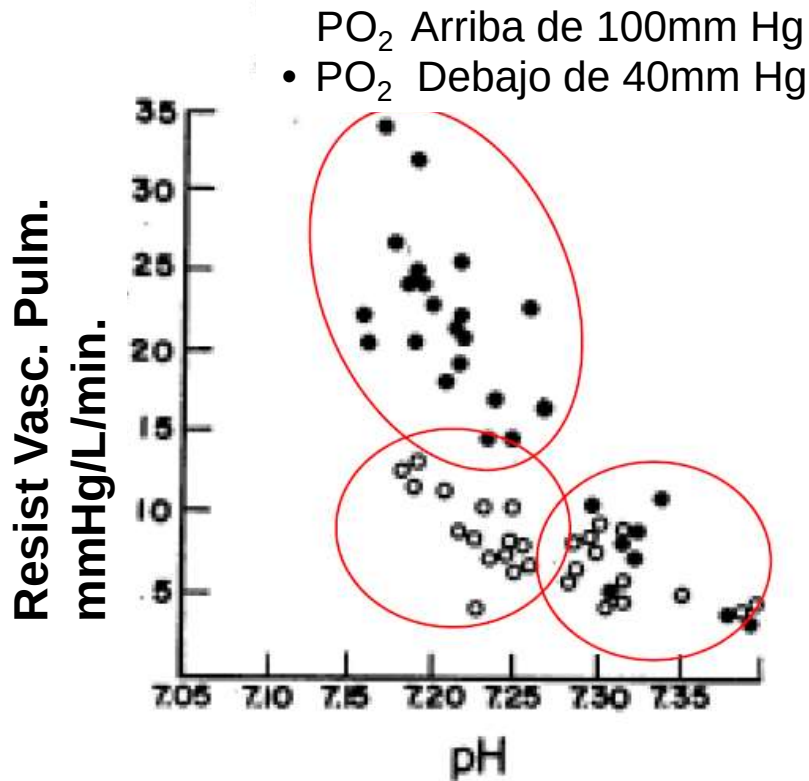
(Walsh, Pediatrics 2000)

- **No hay ningún ensayo clínico aleatorizado acerca de la eficacia y seguridad de la parálisis y sedación en HPPRN**

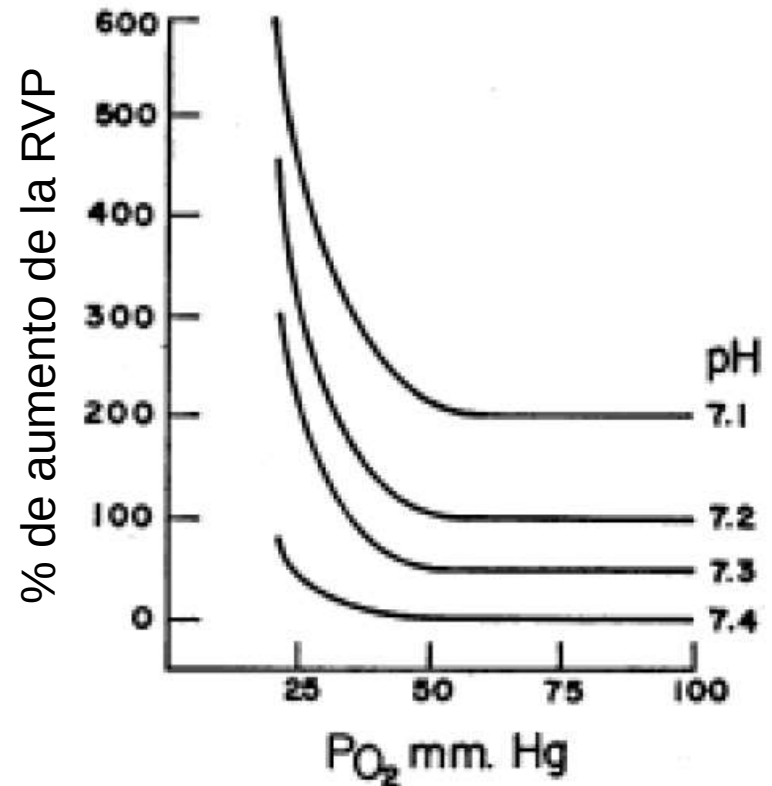
Alcalosis e HPPRN

- En varias especies animales, la alcalosis disminuye la vasoconstricción pulmonar condicionada por hipoxia o la causada por infusión de Tromboxano o de estreptococo B-hemolítico
- Los resultados también se vieron en neonatos con HPPRN Tx con hiperventilación y vigilados con un catéter en arteria (Peckham and Fox, 1978)
- La alcalosis a través de ventilación mecánica se volvió uno de los pilares del tratamiento de niños con HPPRN (Walsh-Sukys 1994)
- Para lograr una vasodilatación pulmonar adecuada, a menudo fue necesario hiperventilar hasta un $\text{pH} > 7.6$ y $\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg (Drummond 1981)
- También se emplearon las infusiones con álcali para lograr y mantener un pH alcalino en estos niños.

La RVP se eleva en forma dramática por la hipoxia, cuando el pH es < 7.3



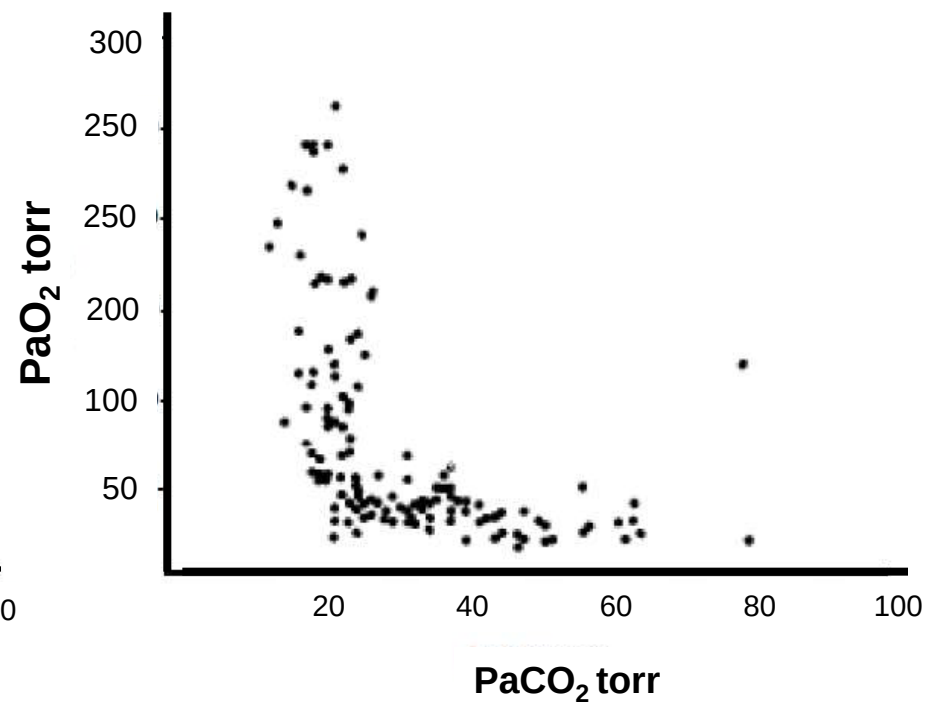
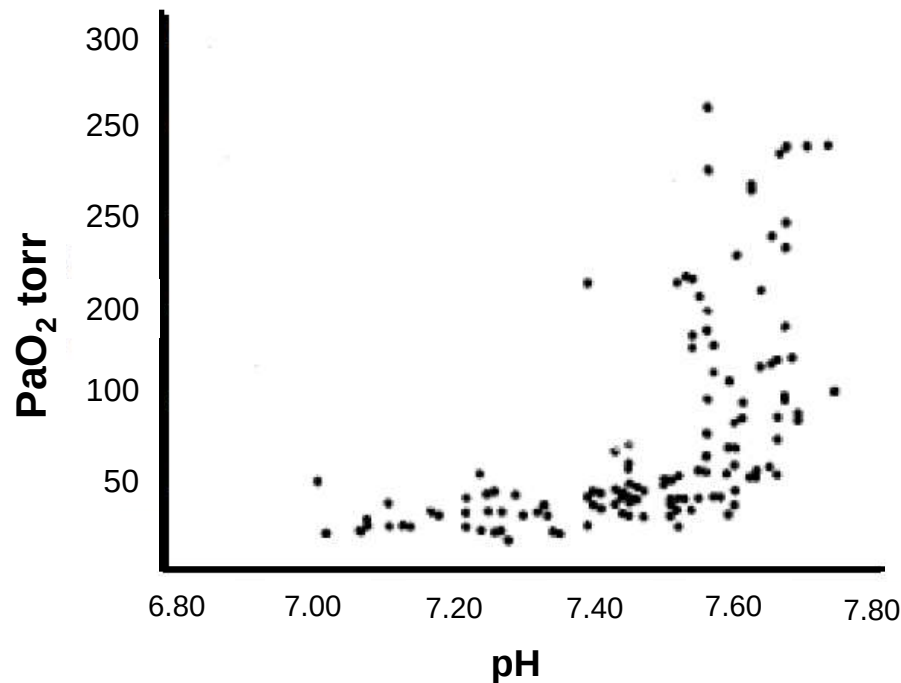
Solo cambios menores cuando el pH > 7.3



A menor pH mayor es la respuesta de la presión pulmonar a la hipoxia

Rudolph, Yuan. JCI 1966

Efectos de la hiperventilación en la oxigenación en niños con HPPRN



Drummond J Pediatr 1981

La HPPRN antes de la era del Óxido Nítrico

Variaciones en el Tx y sus resultados

- 385 neonatos con HPPRN, de 12 centros de la red del NICHD entre 1993-94.
- La hiperventilación se usó en 66% (VE: 33-92%)
 - El pH promedio fue 7.6 ± 0.9 (VE: 7.58-7.85)
 - La hiperventilación (13%) redujo el riesgo (13%) de ECMO sin aumentar el uso de oxígeno a los 28 días
- La infusión continua de álcali se usó en un 75% (27-93%)
 - El bicarbonato solo se asoció con un aumento (21%) en el uso de oxígeno a los 28 días
- En los cuatro centros con la mayor sobrevida, hubo una tendencia a un menor uso de hiperventilación y del álcali.

Efectos adversos de la hipocapnia a nivel pulmonar y sistémico

■ Efectos en pulmón

- Broncoespasmo
- Aumento de la permeabilidad de las vías aéreas
- Surfactante disfuncional
- Disminución de la complianza pulmonar

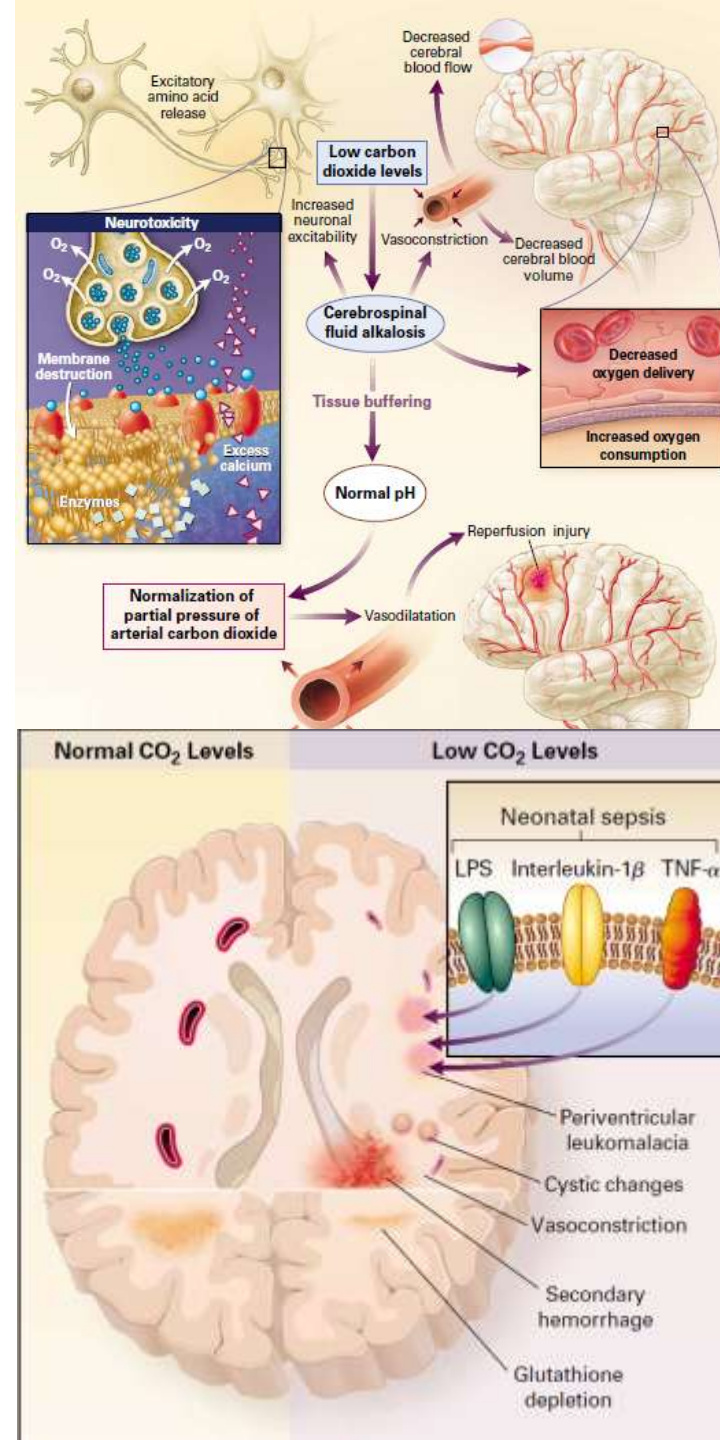
■ Consecuencias sistémicas

- Aumento de la lesión isquémica del cerebro
- Aumenta la isquemia en miocardio
- Agrava o disminuye la oxigenación sistémica

Hiperventilación y pronóstico en SNC

- En el recién nacido, la hipocapnia aumenta el riesgo de secuelas neurológicas.
- En RNT con HPPRN, la duración de la hiperventilación se correlaciona con mal resultado en el desarrollo.
- La hiperventilación en niños con HPPRN se asocia a un mayor pérdida neurosensorial de la audición.
- En los RN < 28 SDG, la hipocapnia en el primer día se asocia a un mayor riesgo de LMPV.

•Laffey. NEJM 2000



Audición en sobrevivientes de ECMO

	<u>Normal</u>	<u>Pérdida de audición</u>
N	34	12
pH mas bajo	7.16	7.19
PaO ₂ mas baja	30	28
PaCO ₂ mas baja	23	14 (P<0.001)

Graziani, J Child Neurol 1997; 12: 415-22

Tratamiento alcalinizante

Resumen

- Tanto la alcalosis metabólica como la hipocápnica disminuyen en la vasoconstricción pulmonar.
 - La hiperventilación puede causar o potenciar la lesión aguda pulmonar.
 - La hiperventilación se ha asociado con mas malos pronósticos en RN a término con HPPRN, HDC, en neonatos pretérmino con SDR, en adultos con SDRA o en pacientes con trauma craneano.
- 

Sildenafil para RN con HPP

?Porque no iniciar con ONi?

- 1)Muy caro y difícil de obtener
- 2)Un 30 a 40% no muestra respuesta sostenida
- 3)No se ha mostrado que disminuya mortalidad o días de estancia
- 4)El ONi en pacientes con IO de 15-25 no baja la mortalidad o ECMO ni mejora otros resultados
- 5)Sin seguimiento a largo plazo

El Sildenafil se ha usado

- 1)En pacientes sin respuesta a ONi
- 2)Para tratar HPP de rebote al suspender ONi
- 3)Como un solo vasodilatador cuando no se dispone de ONi

Spillers J: PPJHN: Is sildenafil de new nitric?. Adv Neonatal Care 2010; 10: 2: 69-74

ENSAYO CLINICO DE SILDENAFIL

- ▶ No se dispone de ONi ni alta frecuencia
- ▶ 24 RNT con HPP y un IO > 25, aleatorizados a placebo (n=11) o Sildenafil (13) a 2 mg/kg c/ 6h
- ▶ El IO disminuyó en ambos grupos, mas en el de Sildenafil y desde la primera hora
- ▶ La PaO2 fue significativamente mejor a las 72 h con Sildenafil
- ▶ La PMVA fue menor en el grupo de Sildenafil, desde las 6 h de tratamiento
- ▶ Sin cambios en TAM o PaCO2
- ▶ Los días de ventilación fueron menores con Sildenafil
- ▶ La sobrevida fue 8/11 con placebo y 13/13 con Sildenafil

ESTUDIOS CLINICOS

Oral Sildenafil in Infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study

Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A
Pediatrics 2006; 117: 1077-1083

- RNAT o cercanos al termino
- Hipoxemia severa e HPPRN por Eco
- Menores de 72 horas
- Indice de Oxigenación MAYOR 25
- Sin anomalías congénitas

ESTUDIOS CLINICOS

Oral Sildenafil in Infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study

Características de los pacientes, parámetros respiratorios y gases al momento del ingreso al estudio

Variable	Sildenafil = 7	Control = 6
Género (Femenino/Masculino)	3/4	3/3
Edad Gestacional en Semanas	38,4 ($\pm$ 2,6)	37,2 ($\pm$ 1,9)
Peso al nacimiento	2803 ($\pm$ 617)	2710 ($\pm$ 554)
Operación Cesárea	5	5
SAM	4	2
SDR	3	4
MAP	19,2 ($\pm$ 4,2)	18,1 ($\pm$ 2,6)
FIO2	1,0	1,0
PaO2	34,2 ($\pm$ 12,5)	42,7 ($\pm$ 11,3)
HC03	19,1 ($\pm$ 2,9)	18,2 ($\pm$ 3,9)
IO	56 ($\pm$ 16,8)	46 ($\pm$ 9,5)

Oral Sildenafil in Infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study

Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A
Pediatrics 2006; 117: 1077-1083

- Mejoró IO
- Mejoró SpO₂
- No causó hipotensión sistémica
- No causó eventos adversos notificables
- Su sugiere mejoría de supervivencia en sitios donde NO cuenten con ECMO y/o iNO
- Se necesitan más estudios

The Use of Sildenafil in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Arturo Vargas-Origel, M.D., Sc.M.,¹ Guadalupe Gómez-Rodríguez, M.D., Sc.M.,¹ Carlos Aldana-Valenzuela, M.D.,¹ Ma Martha Vela-Huerta, M.D., Sc.M.,¹ Salvador Benjamín Alarcón-Santos, M.D., Sc.M.,¹ and Norma Amador-Licona, M.D., Sc.M.²

Table 1 General Characteristics of the Two Study Groups*

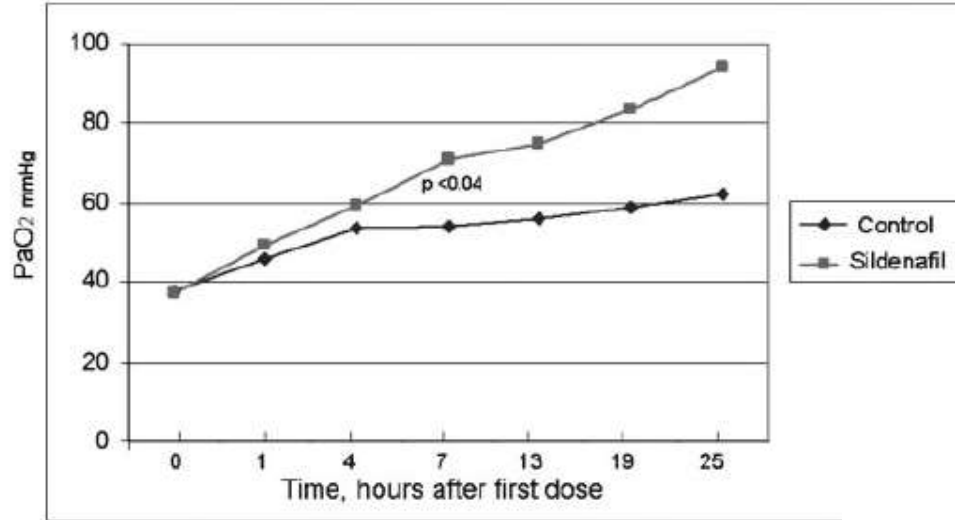
Variable	Control (<i>n</i> = 20)	Sildenafil (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
Gender (F/M)	7/13	15/16	NS
Gestational age (wk)	38.8 ± 1.9	37.8 ± 1.6	NS
Birth weight (g)	3043 ± 563	2993 ± 532	NS
Postnatal age (h)	24.5 ± 17.3	24.1 ± 20.8	NS
Apgar scores			
1 min	5 (4–8)	7 (6–7)	NS
5 min	7 (6–8)	8 (7–8)	NS
Mode of delivery, <i>n</i> (%)			
Cesarean section	12 (60.0)	25 (80.6)	NS
Vaginal	8 (40.0)	6 (19.3)	NS
Underlying diagnosis, <i>n</i> (%)			
Meconium aspiration syndrome	6 (30.0)	8 (25.8)	NS
Pneumonia	8 (40.0)	17 (54.8)	NS
Respiratory distress syndrome	0 (0)	2 (6.4)	NS
Transient tachypnea	3 (15.0)	3 (9.6)	NS
Perinatal asphyxia	2 (10.0)	0 (0)	NS
Sepsis	1 (5.0)	1 (3.2)	NS

*Mean and standard deviation. Apgar score in median and range.

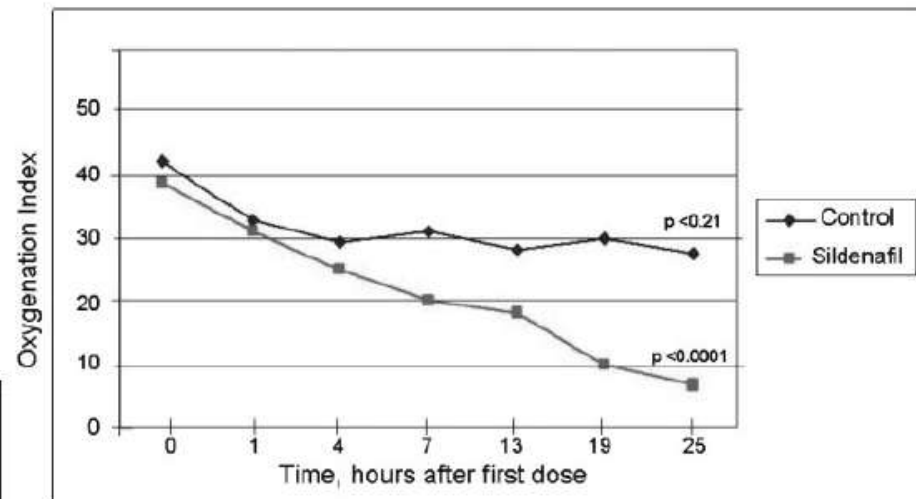
Table 2 Initial Blood Gas Values and Respiratory Insufficiency Indexes*

Variable	Control (n=20)	Sildenafil (n=31)	p
pH	7.25 ± 0.14	7.32 ± 0.12	NS
PaCO ₂ (mm Hg)	50.4 ± 18.2	40.5 ± 13.9	0.03
PaO ₂ (mm Hg)	37.7 ± 10.2	37.0 ± 9.8	NS
HCO ₃ (mEq/L)	20 0.4 ± 4.8	19.1 ± 4.0	NS
MAP (cm H ₂ O)	15.5 ± 3.1	14.4 ± 2.4	NS
OI	38.8 (22.5–80.0)	42.3 (24.0–84.0)	
20–29	5 (25)	5 (16.1)	NS
≥30–39	4 (20.0)	13 (41.9)	NS
≥40	11 (55.0)	13 (41.9)	NS
FiO ₂	1	1	NS
A-aDO ₂ (mm Hg)	469.1 ± 22.2	481.7 ± 18.4	NS
a/A RO ₂	0.06 ± 0.01	0.08 ± 0.09	NS
SPAP* (mm Hg)	64.3 ± 13.6	65.4 ± 14.7	NS

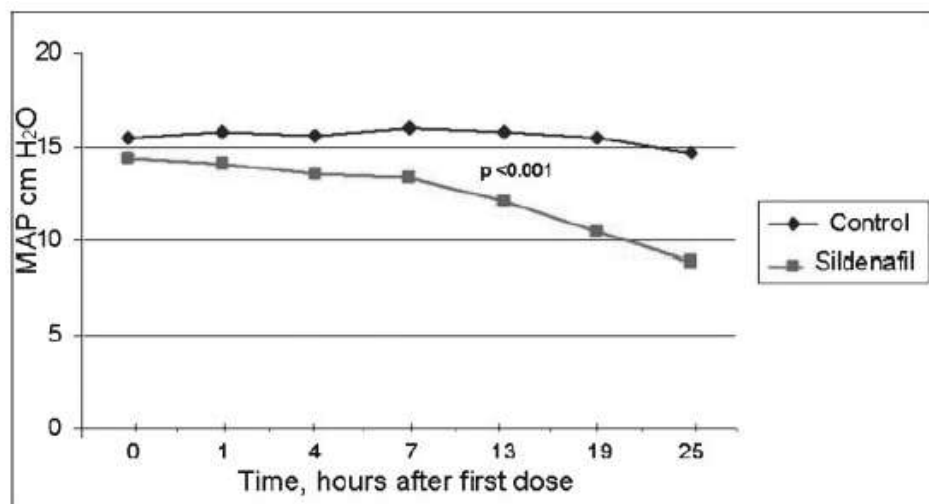
*Mean and standard deviation, except OI in median and range, and (%).
MAP, mean airway pressure; OI, oxygenation index; A-aDO₂, alveolar-arterial oxygen difference; a/A RO₂, arterial/alveolar oxygen tension ratio; SPAP, systolic pulmonary arterial pressure.



Changes in PaO_2 in treated (sildenafil) and untreated (control) infants.



anges in oxygenation index in treated (sildenafil) and untreated (control) infants.



Changes in mean airway pressure (MAP) in treated (sildenafil) and untreated (control) infants.

SILDENAFIL EN RN CON HPPRN (N=51)

- MAYOR ENSAYO CLINICO A LA FECHA
- 20 RN CON PLACEBO, 31 CON SILDENAFIL (40 RN aleatorio)
- MAYOR DOSIS EMPLEADA: 3 mg/kg/dosis c/ 6h, VO (2-16 DOSIS)
- EDAD <48 H; IO >20; HPPRN CONFIRMADA POR ECO
- MEJORIA EN PaO₂ DESPUES DE 7 H DE TRATAMIENTO
- MEJORIA EN LA SOBREVIVENCIA: 69% VS 93.5% (P=0.004)

SILDENAFIL EN PACIENTES CON HDC

Neonatos tratados de hernia diafragmática congénita.
Glasgow, 2000 a 2006

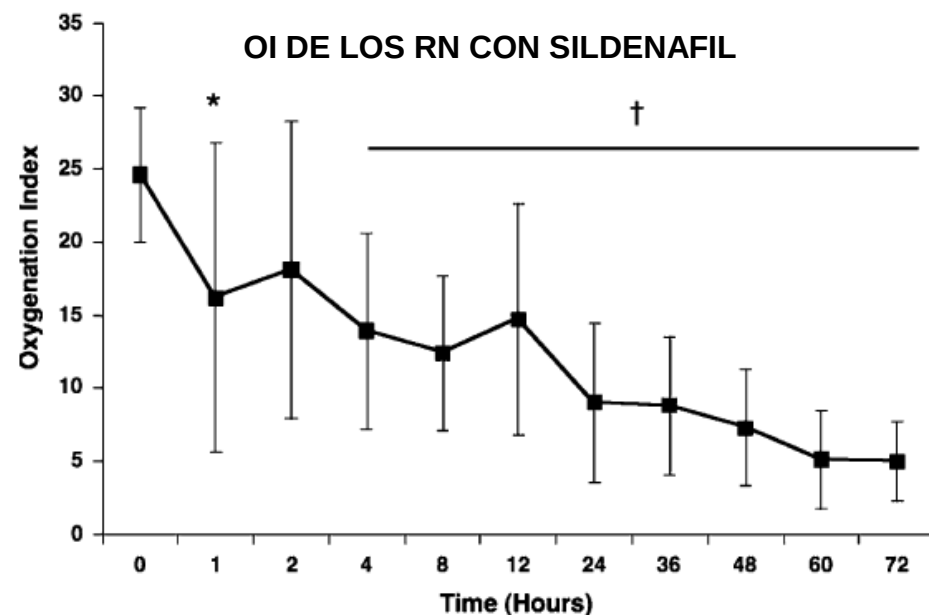
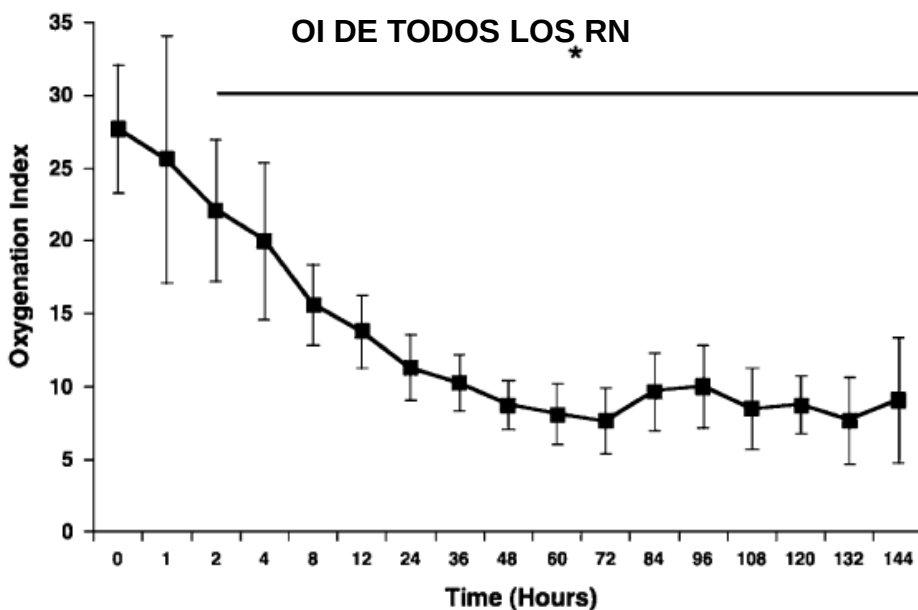
Año	Total	Sildenafil (%)	ECMO (%)	Sobrevida Total (%)
2000	11	0 (0)	2 (18)	5 (45)
2001	9	0 (0)	1 (11)	6 (67)
2002	8	2 (25)	3 (37)	6 (75)
2003	12	4 (33)	6 (50)	9 (75)
2004	17	6 (35)	2 (12)	14 (82)
2005	12	5 (41)	3 (25)	9 (75)
2006	11	5 (45)	3 (27)	8 (73)
Total	80	22 (28)	20 (25)	57 (71)

“El sildenafil se ha vuelto un Tx establecido en su centro”

Intravenous Sildenafil in the Treatment of Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension

J Pediatr 2009;155:841-7

Robin H. Steinhorn, MD, John P. Kinsella, MD, Christine Pierce, MD, Ghazwan Butrous, MB, PhD, Maria Dilleen, MSc, Michael Oakes, MSc, PhD, and David L. Wessel, MD



(5 centros: 36 RN, EG 39 sem, Peso: 3.43 kg, Edad: 34 ± 17 h; IO >15, ONi: 29/36; IO: 28.7 a 19.3 después de 4 h de infusión, $p=0.0002$, bien tolerado)

Recomendación de dosis de Sildenafil IV para los estudios: Dosis de carga: 0.4 mg/kg iv, a pasar en 3 h, seguida de 1.6 mg/kg/d de sostén.

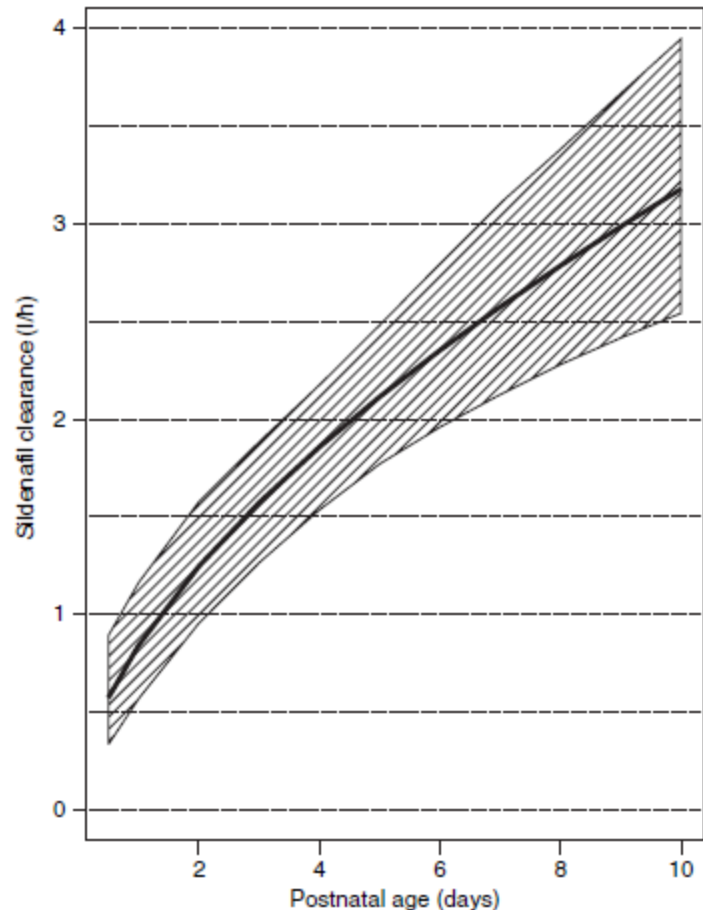


Figure 7 Predicted relationship between sildenafil clearance and postnatal age for a typical neonate. The bold line represents the mean, and the shaded region represents the 90% confidence interval.

Population Pharmacokinetics of Sildenafil in Term Neonates: Evidence of Rapid Maturation of Metabolic Clearance in the Early Postnatal Period

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 85 NUMBER 1 | JANUARY 2009

A Mukherjee¹, T Dombi¹, B Wittke¹ and R Lalonde¹

Intratracheal Sildenafil in the Newborn With Pulmonary Hypertension
Miguel Martell, Fernanda Blasina, Fernando Silvera, Salvador Tellechea, Carolina Godoy, Lucía Vaamonde, Luana Benenatti and Walter Olivera
Pediatrics 2007;119:215-216
DOI: 10.1542/peds.2006-2567

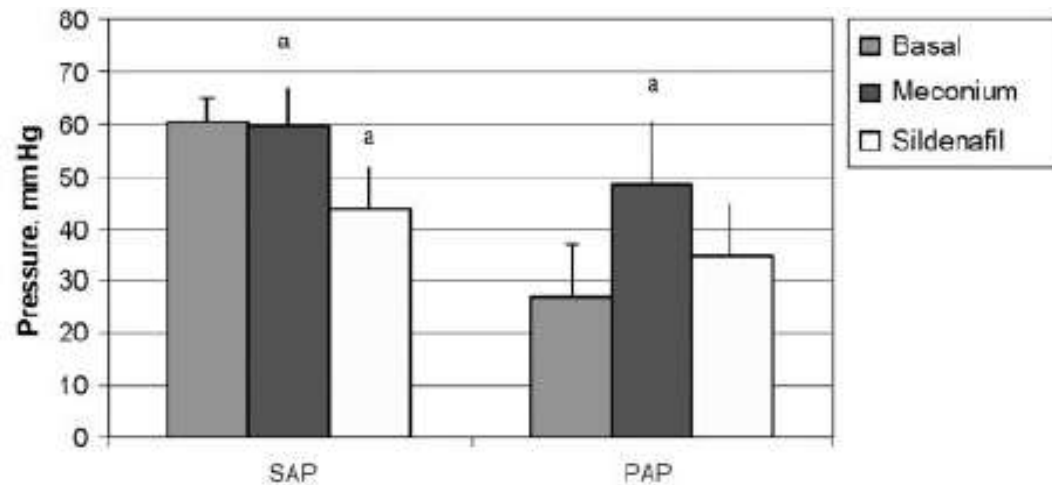


FIGURE 1 Systemic arterial pressure (SAP) and PAP after treatment with sildenafil (0.75 mg/kg per dose intratracheally) after meconium aspiration in 2-day-old piglets. ^a $P < .01$.

Sildenafil exposure in neonates with pulmonary hypertension after administration via a nasogastric tube.

Ahsman MJ, Witjes BC, Wildschut ED, Sluiter I, Vulto AG, Tibboel D, Mathot RA.

- Se estudiaron 11 RN (2 a 5 kg / 2 a 121 días)
- ECMO y Sildenafil para HPPRN
- 0.5 a 2.5 mg/kg, cada 6 h (2 a 10 mg/kgd)
- Farmacocinética

Indian doctor in protest after using Viagra to save "blue babies"

Sanjay Kumar *New Delhi*

BMJ VOLUME 325 27 JULY 2002 bmj.com

A doctor who gave the anti-impotence drug sildenafil (Viagra) to three newborn babies with pulmonary hypertension has caused a controversy over the unauthorised use of the drug.

In what may be the first such case in India, the babies were given Viagra orally at the Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, a private charitable trust, at Kochi, Kerala, in May and June.

Standard intensive treatment had failed, and Viagra was given in a situation described as "life threatening" by APS Krishnan, vice president and spokesman for the Amrita Institute.

"There were children dying in my presence, and I was expected as a responsible physician to use all available methods to save my patients," Dr Parapurath Kovummal Rajiv, head of newborn services at the institute, said. "So, I used sildenafil citrate," he added. All three babies lived.

The doctors were using the drug to dilate the blood vessels supplying the babies' lungs, in the hope of reducing pulmonary hypertension.

Dr Rajiv was criticised by local non-governmental organisations and the national media for unethical and illegal administration of the drug. Such a use

is not authorised by the drugs controller of India; Viagra is authorised under medical supervision only for male erectile dysfunction. The institute discounts ethical concerns in this case. "The question of ethics arises in the case of clinical trials," said Mr Krishnan.

"Using the drug on three patients acquires the form of a planned experiment," said a WHO expert, who did not want to be named. Such persistent unlicensed use cannot be acceptable, he added. If something went wrong, the doctor could be held responsible.

Dr Weerasuriya, regional adviser on essential drugs for WHO's south east Asia region, said the next step should be to take all the available data and evaluate the new use scientifically. "Maximum benefit can be derived by thoroughly investigating it under controlled

clinical trials," he said.

Dr Mira Shiva of the Voluntary Health Association of India, a leading non-governmental health organisation, was concerned that other doctors may adopt this treatment.

"India has acquired the potential of becoming a fertile ground for non-transparent or even clandestine drug trials by Indian and foreign companies without accountability, compensation, surety, or safety of patients," she cautioned.

However, she added: "My sense of ethics allows using sildenafil citrate as a life saving drug for children."

Faced with hostile reactions in sections of the media, Mr Krishnan would say only that it would depend on the medical condition of the patient and the judgment of the doctor concerned whether they would repeat the treatment. □

PPHN: Is Sildenafil the New Nitric?

A Review of the Literature

Jana Spillers, BSN, RNC-NIC

Advances in Neonatal Care • Vol. 10, No. 2 • pp. 69-74

Otros tratamientos

▶ Tolazolina

- Bloqueador alfa con efectos colinérgicos leves
- Mínimo beneficio con muchos efectos colaterales
- Inhalada ?

▶ Esteroides

- Efectivos en modelos animales de SAM
- No estudiados en humanos (con este fin)

MgSO₄ en RN a término con HPP

Cuatro estudios observacionales de 1992-2004: 40 pacientes

Dosis de carga: 200 mg/Kg, seguida de 20-150 mg/kg/hr; ajuste para mantener niveles normales de Mg sérico

Todos los pacientes mostraron mejoría significativa en PaO₂

Sobrevivieron 35 de los 40 pacientes

Dada la consistencia en la mejoría que se observó en estos trabajos, se justifica un RCT

Sildenafil vs MgSO₄ en RN con Hipertensión pulmonar (n=65)

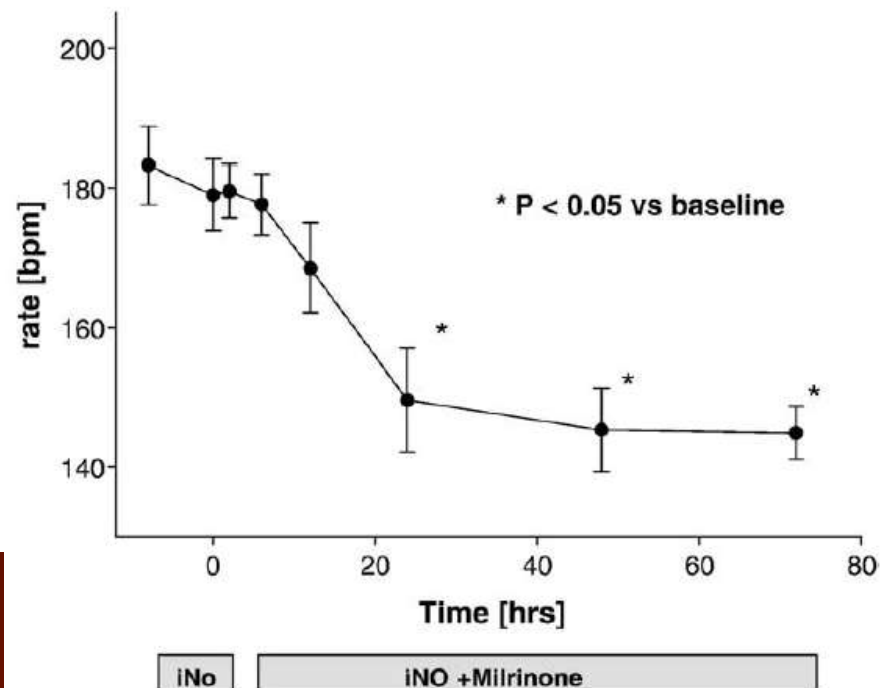
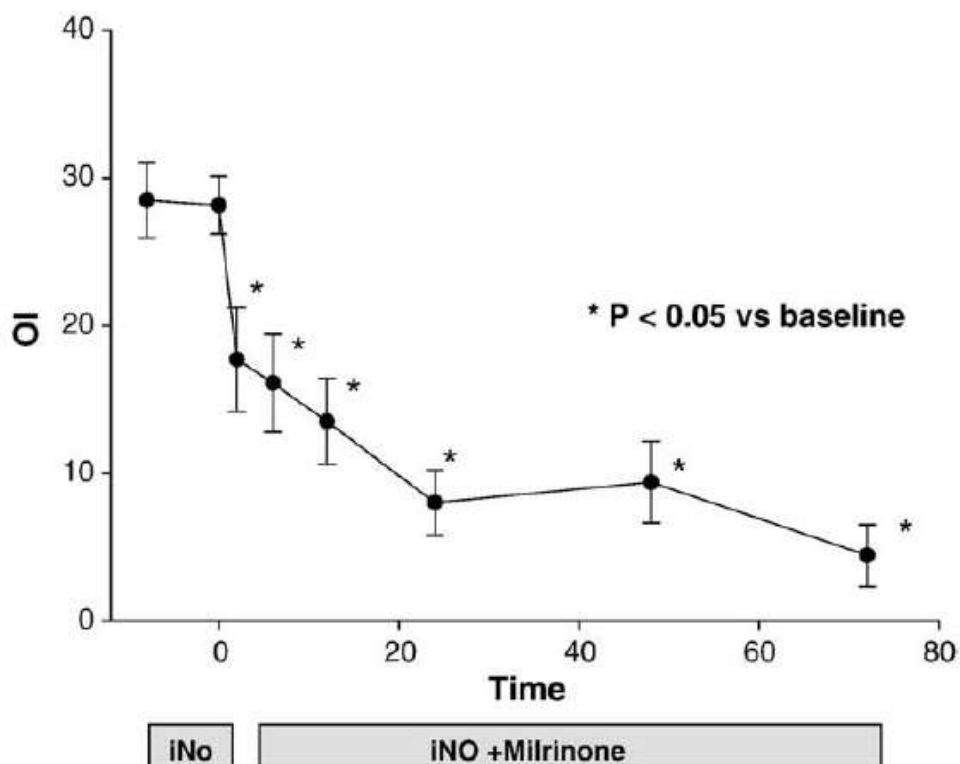
- ▶ 34 RN con MgSO₄; 31 RN Rx Sildenafil
- ▶ Los tratados con Sildenafil:
 - Respuesta mas rápida (IO < 15 y PAP < 20 mmHg)
 - Mas efectivo (< duración de AV y < necesidad de inotrópicos)



Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn

Patrick J. McNamara MB, MRCP*, Firdous Laique MB, FRCP,
Sataporn Muang-In MB, BS, Hilary E. Whyte MB, FRCP

A



**Son 9 pts; EG 39 sem,
Peso 3668 g, IO basal 28.
Edad media al inicio: 21 h.
Duración de Tx: 70 h.
Dosis: 0.66 mcg/kg/min ;
Sin cambios en TAM**

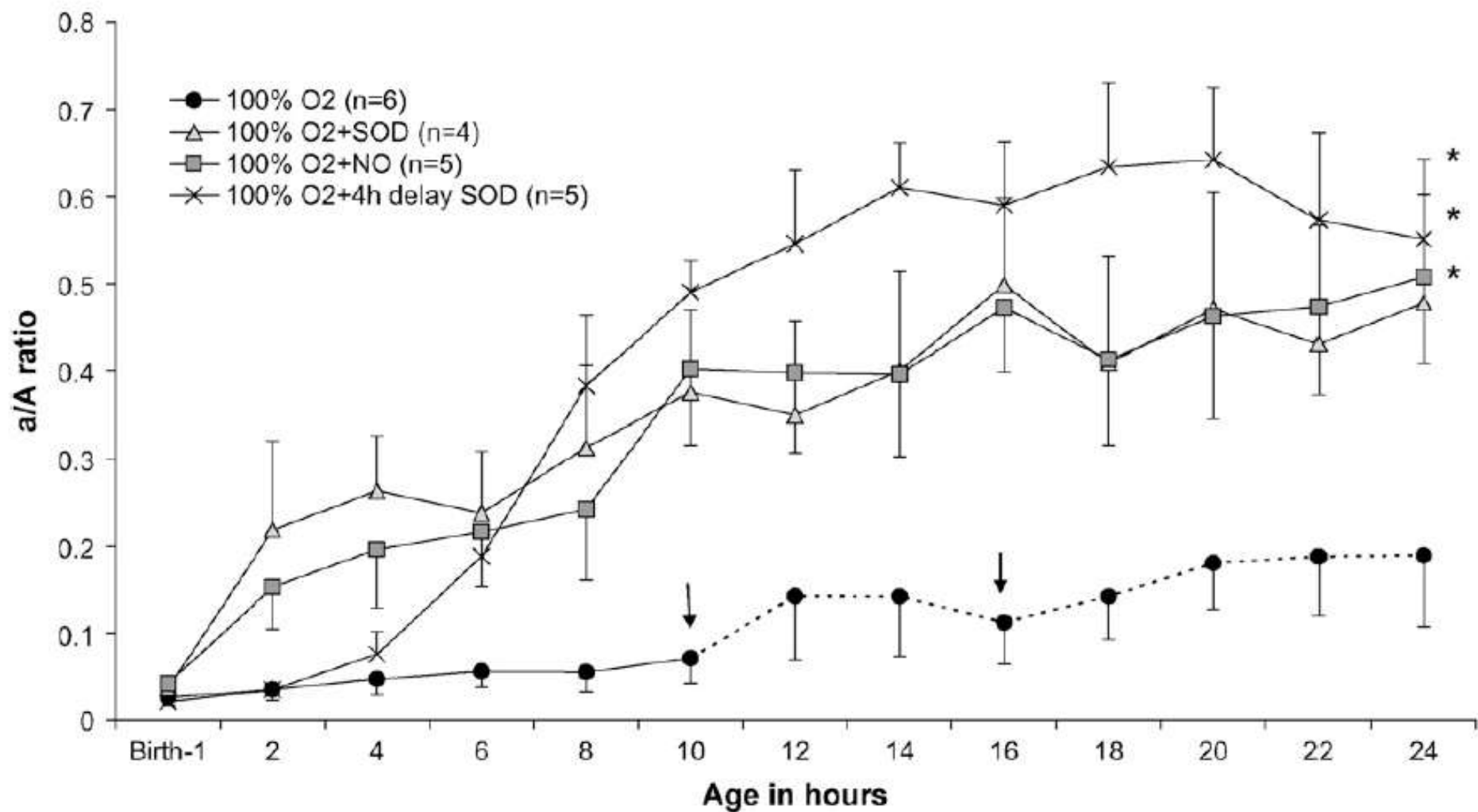
The Turkish Journal of Pediatrics 2010; 52: 78-80

Case-

Persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to inhaled nitric oxide treated with milrinone: a case report

Chryssoula Tziaila, Rosa Maria Cerbo, Gianfranco Perotti, Mauro Stronati
Neonatal Intensive Care Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

rhSOD intratracheal en un modelo animal de HPP



Bosentan en un RN con HPP post-cirugía cardiaca

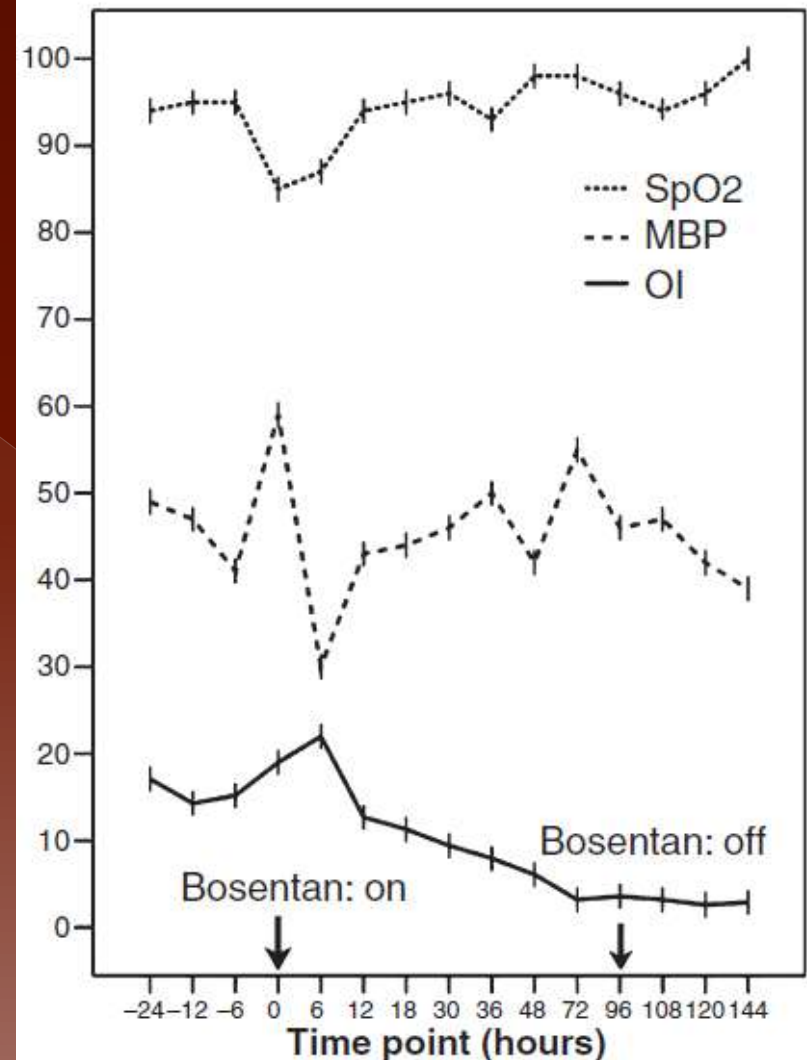
El Bosentan es un antagonista de receptor a Endotelina, potente vasoconstrictor pulmonar

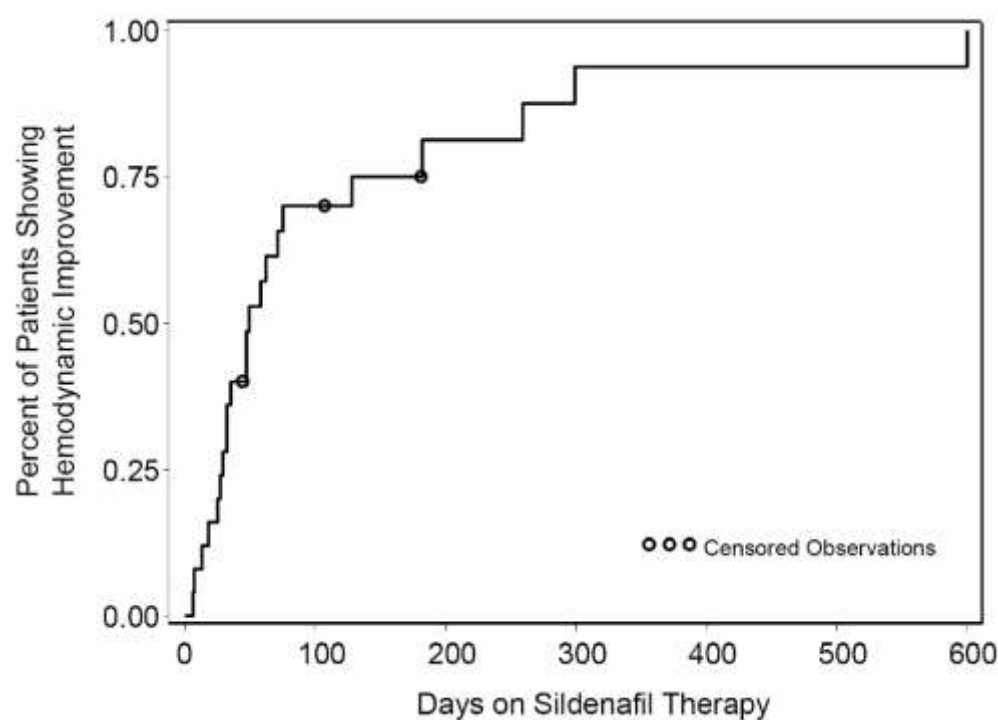
Reporte del caso: RN de un mes con reparación de TAVPR. Presenta HPP post-op, sin respuesta a ONi hasta 40 ppm y Sildenafil 5 mg/kg. Se inició el Bosentan oral a 15.6 mg/kg c/ 24h del 11avo al 18avo día PO, junto con Sildenafil. Se extubó al día 18.

Pawar R et al. Ann Pediatr Card 2009; 2:173-4.

Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan

N Nakwan (nnakwan@hotmail.com)^{1,2}, D Choksuechai², R Saksawad², P Thammachote², N Nakwan³

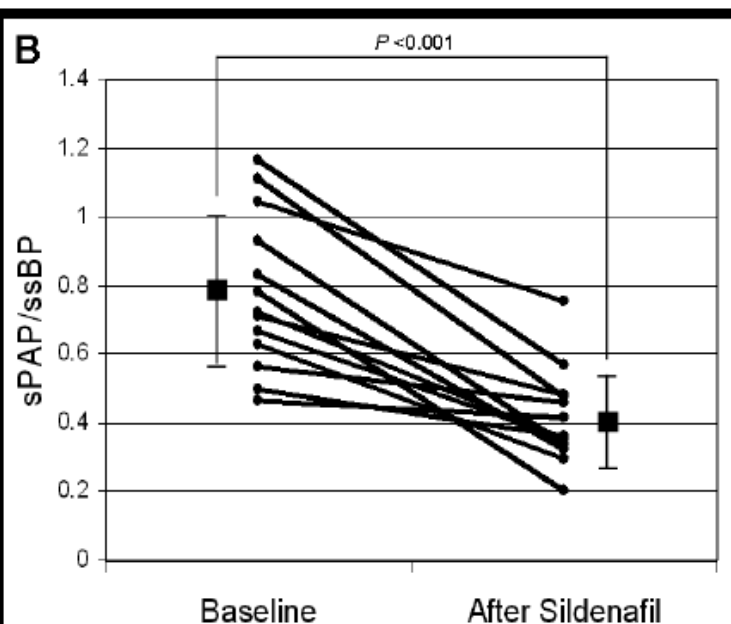
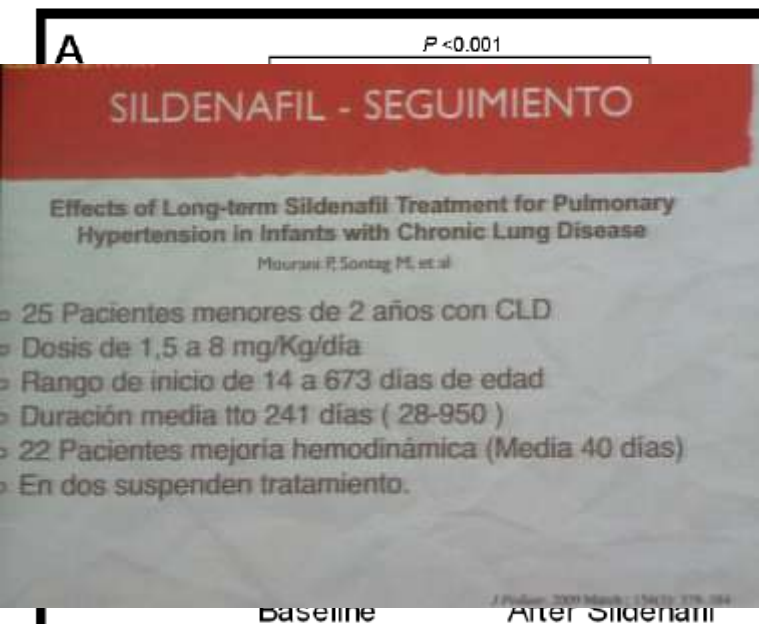




Effects of Long-term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease

Peter M. Mourani, M.D.^{*}, Marci K. Sontag, Ph.D.^{**}, D. Dunbar Ivy, M.D.[†], and Steven H. Abman, M.D.[‡]

- 25 pacientes < 2 a con DBP
- Sildenafil : 1.5 – 8 mg/kg/d
- Inicio: 14 a 673 días de edad
- Duración promedio 241 d (28-950 d)
- 22 pac. con mejoría hemodinámica



SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HPPRN

- BAQUERO. 31 PACIENTES A DOS AÑOS (SILDENAFIL). **SIBEN 2008**
 - PESO, TALLA Y PC NORAL EN 100% DE LOS PACIENTES
 - EL 100% TUVO DENVER NORMAL
 - DOS PAC. CON CscS FEBRILES Y DOS CON QUISTES ARACNOIDEOS
- KEHAT R Y COLS. **J AAPOS 2010; 14:159-62**
 - SIGUIO A 22 PACIENTES > 34 SDG QUE RECIBIERON SILDENAFIL POR > 2 SEMANAS
 - NINGUNO TUVO PROBLEMA OCULAR RELACIONADO AL SILDENAFIL
 - NO ES NECESARIO EL CONTROL OFTALMOLOGICO EN RNPT T O RNT
- ROHANA J Y COLS. **MALAYSIAN J MED SCI 2011; 18: 58-62.**
 - 16 PACIENTES Tx CON Oni Y/O SULFATO DE MAGNESIO
 - SEGUIDOS A DOS AÑOS (11 PAC). EVALUADOS CON BAYLEY
 - MDI: 85 (RIQ: 27) Y PDI: 87 (RIQ: 33). DOS PACIENTES TUVIERON DISCAPACIDAD : MDI < 70

HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO

DR. ARTURO VARGAS ORIGEL



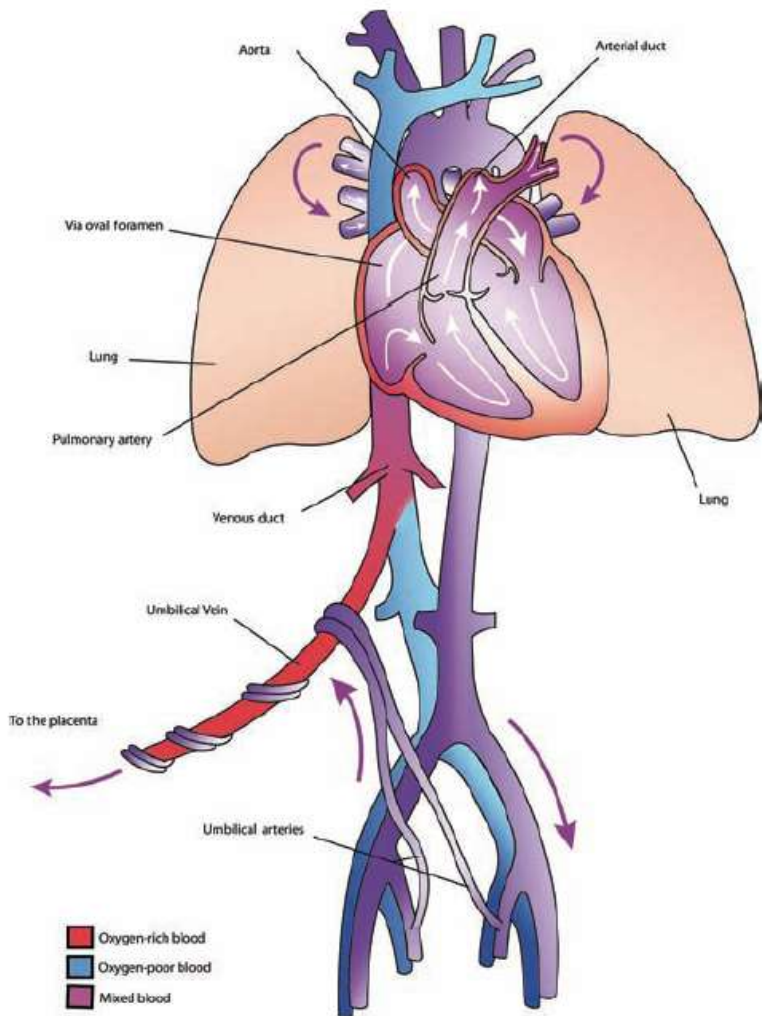


Figure 1 The fetal circulation.

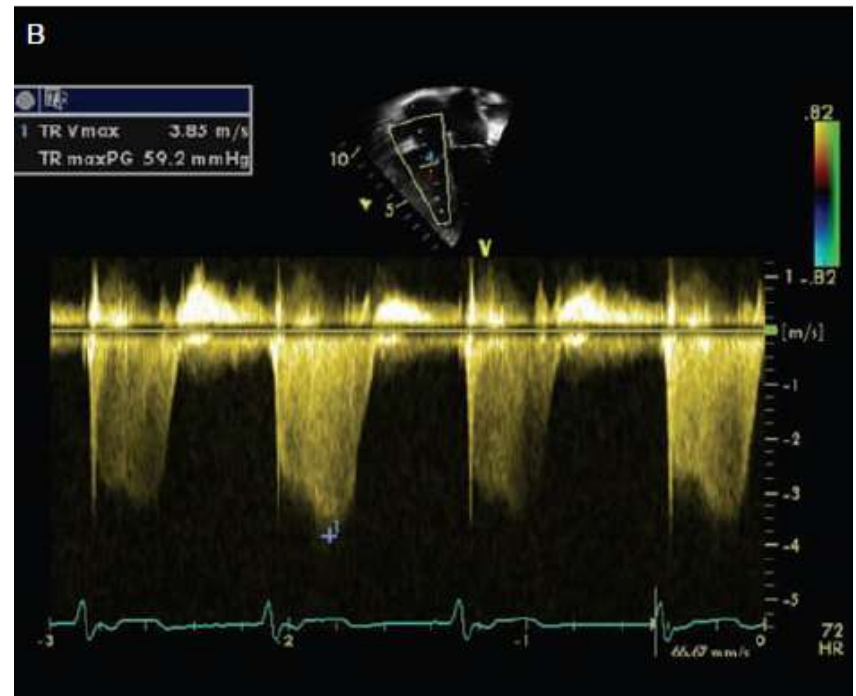
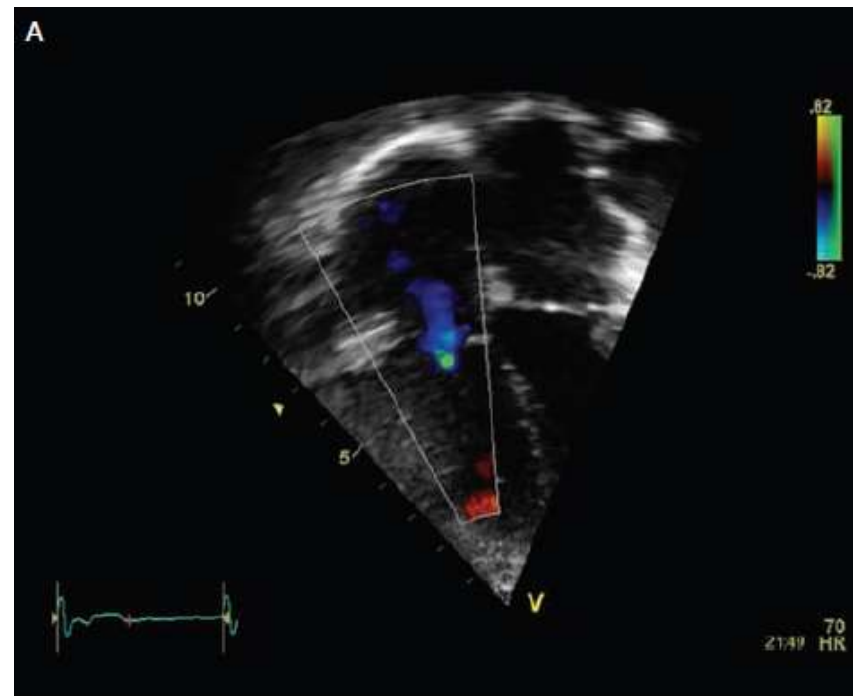
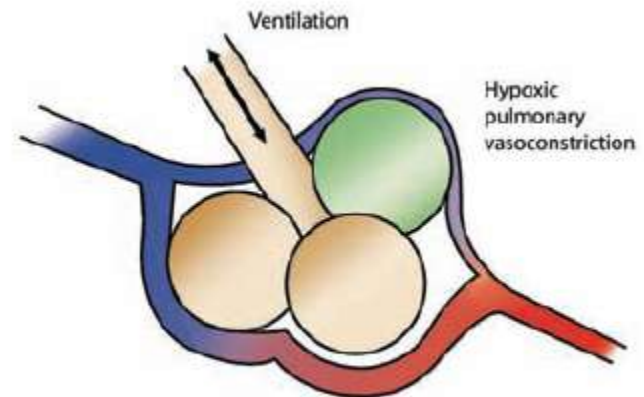
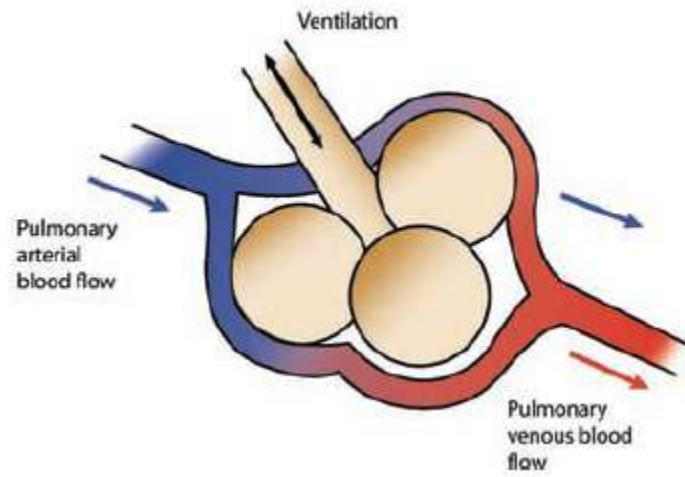
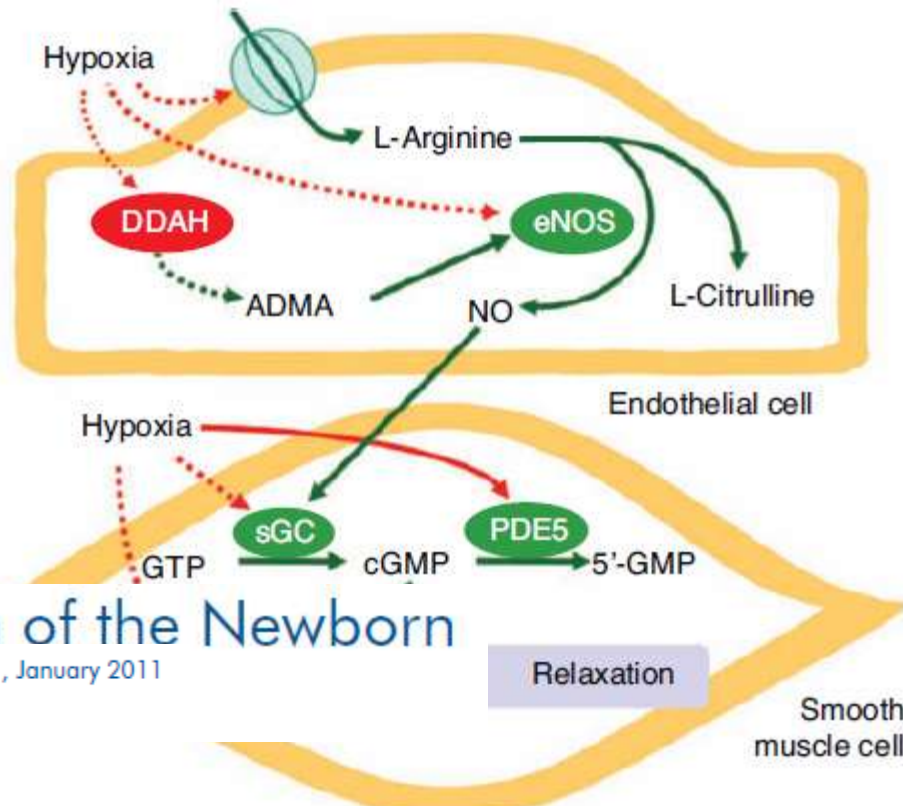
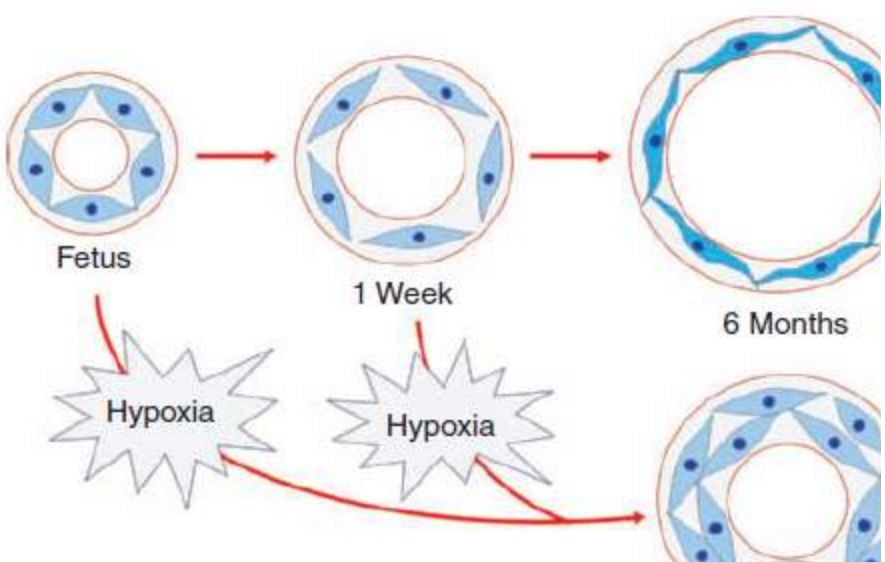


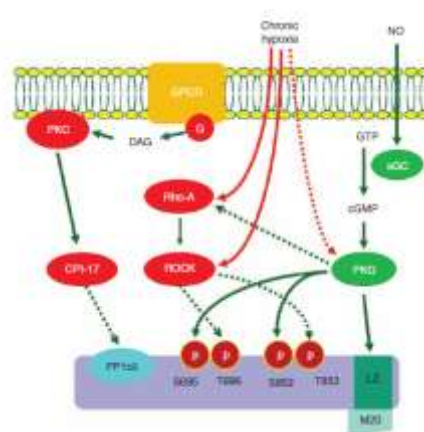
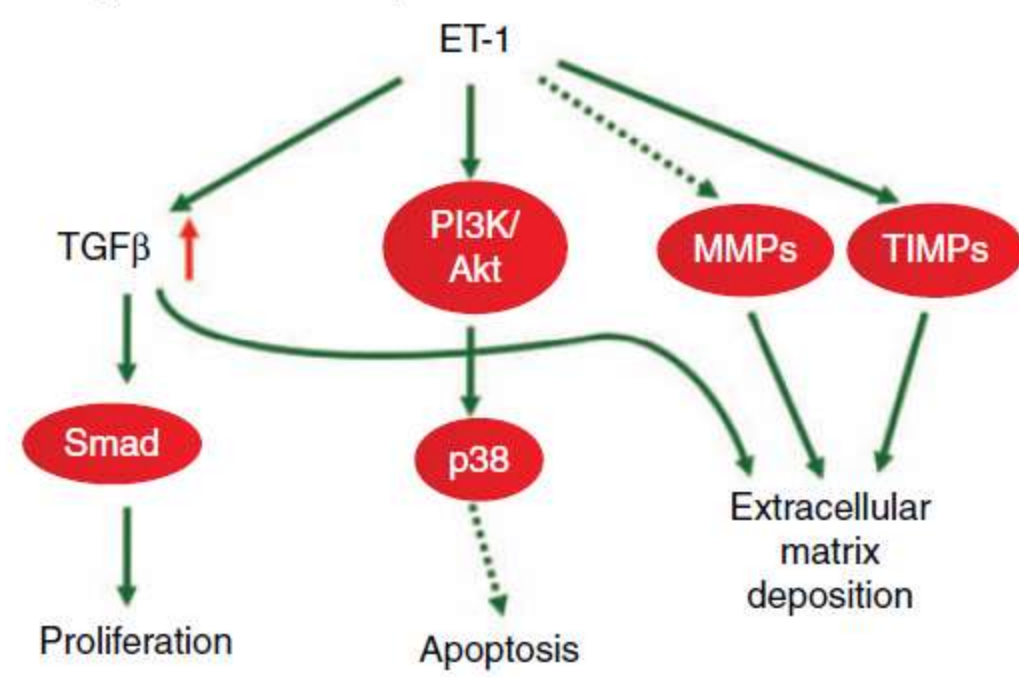
Figure 2 Use of continuous wave Doppler to measure right ventricular pressure. (A) Colour flow map of tricuspid regurgitation (TR) on echocardiography. (B) Spectral Doppler of TR indicating a pressure drop approaching 60 mm Hg, implying PH.





Hypoxic Pulmonary Hypertension of the Newborn

Yuansheng Gao¹ and J Usha Raj^{*2} *Comprehensive Physiology* Volume 1, January 2011



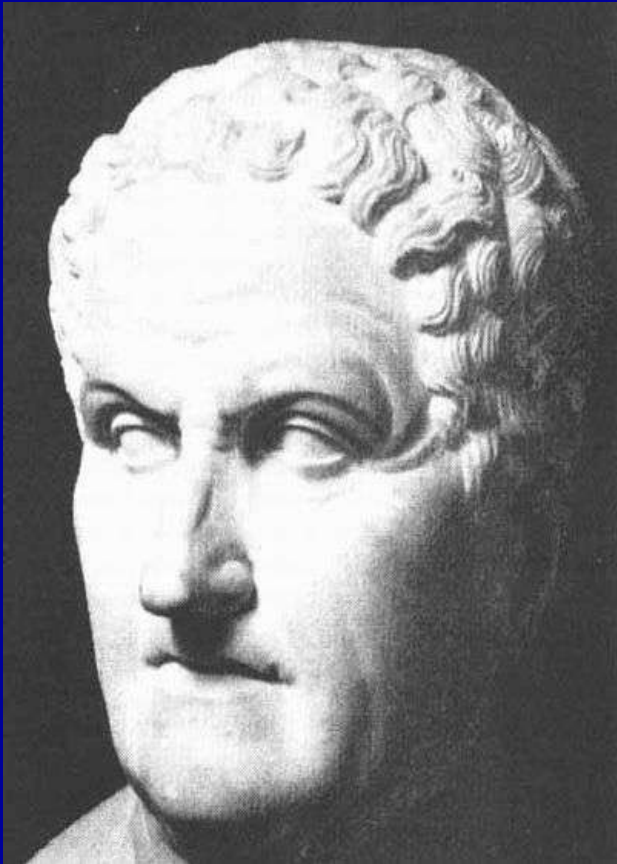
- **NUEVOS TX A EVALUAR**

- **ACELERADORES DE LA ACTIVIDAD DE LA S ON**
- **ACTIVADORES DE LA sGUANILATO-CICLASA**
- **ANALOGOS DE PROSTACICLINA PGI₂**
- **INHIBIDORES DE LA Rho-kinasa**
- **ANTIOXIDANTES**

- **Steinhorn RH. Pediatr Crit Care Med 2010; 11 (Supl): S79–84**

“Todos los que reciben este tratamiento se curan en un tiempo breve, excepto en los que no funciona, los cuales fallecen. Por lo tanto, es obvio que solo fracasa en los casos incurables”

-Galeno



BMJ 2002;325:181 doi:10.1136/bmj.325.7357.181 (Published 27 July 2002)

News

Indian doctor in protest after using Viagra to save "blue babies"

Ranjay Kumar

Author Affiliations

New Delhi

A doctor who gave the anti-impotence drug sildenafil (Viagra) to three newborn babies with pulmonary hypertension has caused a controversy over the authorised use of the drug.

What may be the first such case in India, the babies were given Viagra orally at the Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, a private charitable trust, at Kochi, Kerala, in May and June.

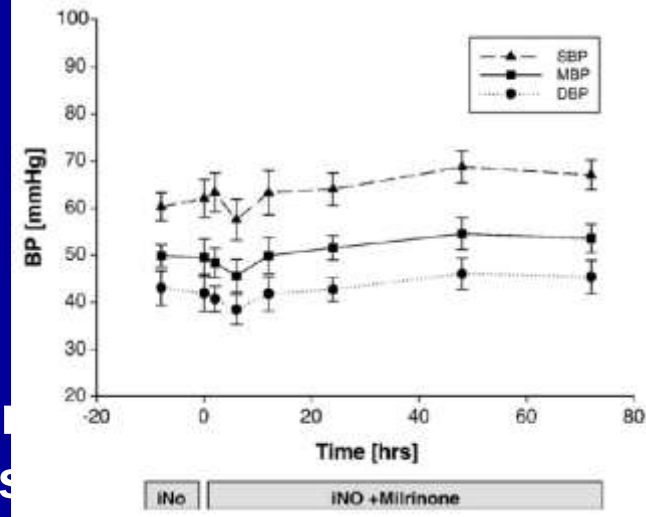
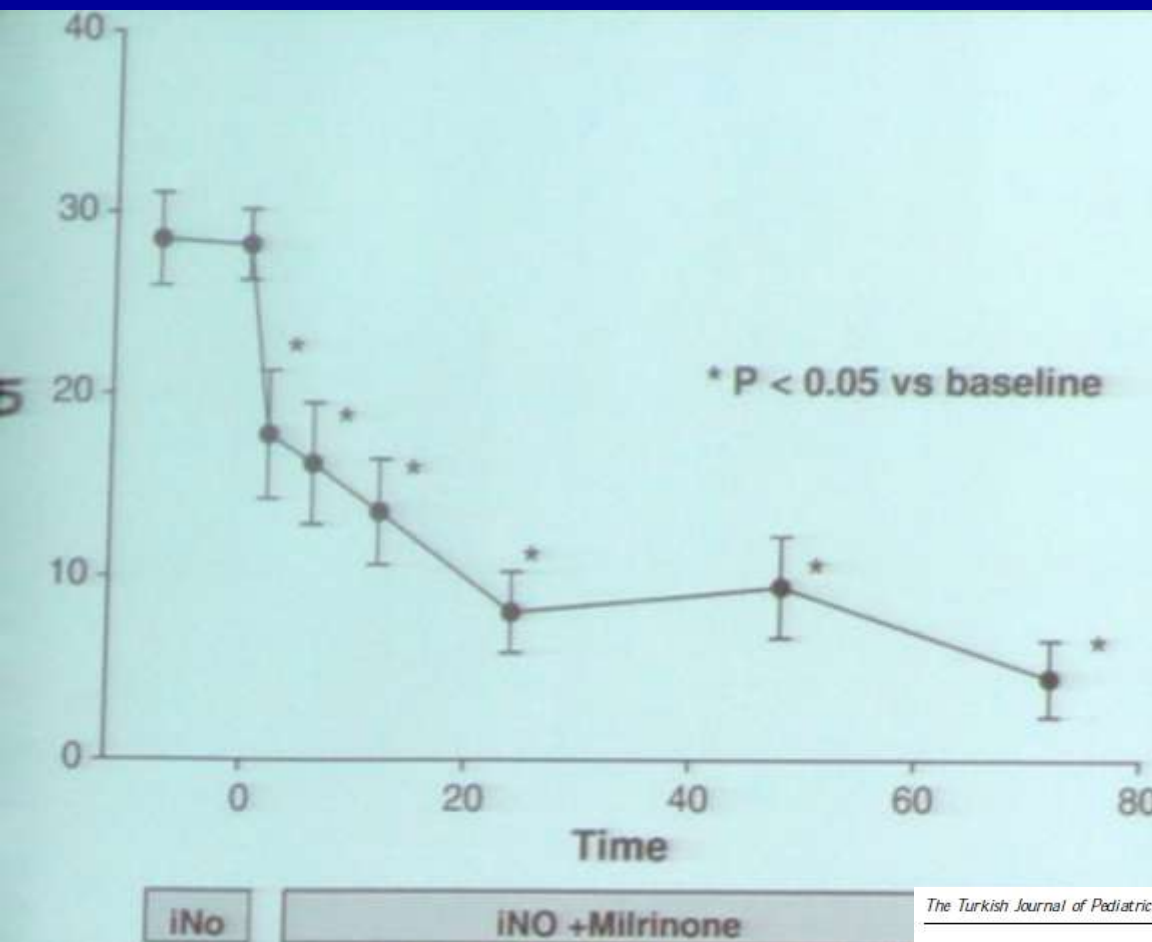
Standard intensive treatment had failed, and Viagra was given in a situation described as "life threatening" by APS Krishnan, vice president and spokesman for the Amrita Institute.

"There were children dying in my presence, and I was expected as a responsible physician to use all available methods to save my patients," Dr Parapurath Kummal Rajiv, head of newborn services at the institute, said. "So, I used sildenafil citrate," he added. All three babies lived.

The doctors were using the drug to dilate the blood vessels supplying the babies' lungs, in the hope of reducing pulmonary hypertension.

Droga para la disfunción
eréctil se usó en
tres Recién Nacidos
"Uso Piadoso"
"morían en mi presencia"
Muchos Señalamientos !!

Milrinona en nueve pacientes con



Son
Pes

Edad media al inicio: 21 h.

Duración de Tx: 70 h.

Dosis: 0.66 mcg/kg/min ;

Sin cambios en TAM

The Turkish Journal of Pediatrics 2010; 52: 78-80

Case-

McNamara PJ et al. Crit Care 2006;
21:217-23.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to inhaled nitric oxide treated with milrinone: a case report

Chrysoula Tziaila, Rosa Maria Cerbo, Gianfranco Perotti, Mauro Stronati
Neonatal Intensive Care Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy