

AVANCES EN MEDICINA PERINATAL: MANEJO DE LA PERSISTENCIA DE LA CIRCULACION FETAL CON OXIDO NITRICO

RESUMEN

Revisamos aquí los recientes avances en la biología evolutiva de la transición feto-neonatal con especial énfasis en los factores bioquímicos y moleculares que rigen la circulación pulmonar. Para discutir después el uso de estos nuevos compuestos, en el tratamiento de la persistencia de la circulación fetal.

Palabras clave: Persistencia de la circulación fetal. Oxido Nítrico.

SUMMARY

**ADVANCES IN PERINATAL MEDICINE:
MANAGEMENT OF THE PERSISTENT FETAL
CIRCULATION WITH NITRIC OXIDE.**

We reviewed the recent advances in human evolutionary biology, specially the factors that govern pulmonary circulation. Later we discuss the actual treatment of the persistent fetal circulation.

Key Words: Persistent fetalcirculation. Nitric oxide.

Dr. Eduardo Cuestas *

Departamento de Pediatría y Neonatología.
Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba

INTRODUCCION

LA CIRCULACION FETAL

Antes del nacimiento el intercambio gaseoso se produce en la placenta, la sangre oxigenada entra en la vena cava inferior desde la vena umbilical por el conducto venoso y pasa a la aurícula derecha. La mayor parte de la sangre atraviesa el agujero oval hacia la aurícula y el ventrículo izquierdo y sale por la aorta ascendente hacia la cabeza, mientras que la sangre menos oxigenada proveniente de la vena cava superior pasa a través del ventrículo derecho a la arteria pulmonar. Desde aquí se dirige a la aorta descendente por el conducto arterioso, y solo una pequeña parte (menos del 10 %) atraviesa los pulmones y alcanza la aurícula izquierda.

Durante la vida fetal los sectores derecho e izquierdo del corazón trabajan como circuitos en paralelo, bombeando en conjunto la circulación sistémica, existiendo un predominio del ventrículo derecho, pues expelle el 66 % del gasto cardíaco total. (1)

El hipoflujo pulmonar fetal es consecuencia de la elevada resistencia vascular pulmonar determinada por el aumento de la capa media de la musculatura lisa, fenómeno que llega a su máxima intensidad entre las 36 y 40 semanas de gestación. Como la resistencia vascular representa el área transversal del lecho vascular total, un aumento en el número de vasos disminuirá la resistencia, aunque no se produzcan cambios en el diámetro de los vasos. Al avanzar la edad gestacional aumenta el número total de vasos pulmonares, hecho que se compensa con un aumento concomitante de la respuesta vasoconstrictora de la vasculatura pulmonar, que es enormemente sensible a la hipoxemia y la acidosis.

La tensión de oxígeno en el feto es significativamente menor que en el adulto (20-25 mm Hg), y es el factor principal en la vasoconstricción activa de los vasos pulmonares, aunque otras sustancias, sobre todo algunos derivados del metabolismo del ácido araquidónico principalmente los leucotrienos, serían liberados hacia la circulación pulmonar bajo estímulos diferentes a la hipoxemia, mientras que

* Médico Adjunto Interino

la prostaglandina E2 provoca la dilatación activa del conducto arterioso durante el período prenatal. (2)

CAMBIOS CIRCULATORIOS DESPUES DEL NACIMIENTO

Con la ligadura del cordón umbilical se anula el lecho vascular placentario, de baja resistencia, implicando un aumento concomitante de la resistencia circulatoria sistémica. Simultáneamente y con el inicio de la ventilación, el aire reemplaza al líquido pulmonar, provocando un aumento considerable en la concentración local de oxígeno. Ambos eventos por sí mismos y por la liberación de mediadores, producen la dilatación de la capa media de la musculatura lisa de los vasos pulmonares, bajando marcadamente la resistencia vascular pulmonar, de cifras similares a las sistémicas a valores paulatinamente inferiores. El flujo sanguíneo pulmonar aumenta de 35 ml/kg/min a 350 ml/kg/min, y ambos ventrículos comienzan a trabajar en paralelo bombeando cada uno de ellos aproximadamente el 50 % del gasto cardíaco.

Los cambios hemodinámicos (aumento de la resistencia sistémica-disminución de la resistencia pulmonar) y bioquímicos (aumento de la PO₂), producen importantes modificaciones en los patrones de flujo de los cortocircuitos intra y extra cardíacos.

El agujero oval se cierra como consecuencia del aumento de presiones en la aurícula izquierda, que al exceder las de la aurícula derecha, colapsa la valva de la comunicación, cuya clausura anatómica no es siempre completa, y el orificio puede permanecer permeable durante períodos variables de tiempo.

El cortocircuito a través del conducto arterioso deja de funcionar normalmente dentro de las primeras 12 horas de vida postnatal, mientras que el cierre definitivo por proliferación de la íntima, fibrosis y trombosis puede llevar semanas. El cierre funcional del ductus posiblemente refleja la desaparición de estímulos que producen su dilatación como la caída en los niveles circulantes de prostaglandina E2, a través del aumento de su destrucción a nivel pulmonar. (3)

FACTORES REGULADORES DEL FLUJO PULMONAR

El flujo (Q) a través de un lecho vascular está gobernado por la resistencia al flujo (R) y por la diferencia de presión a través del lecho (dP) por la ley de Ohm:

$$Q = dP/R,$$

donde R por la ley de Poiseuille, es directamente proporcional a la viscosidad (v) e inversamente proporcional al radio (r) del corte seccional del lecho:

$$R = v/r^4,$$

y si v es constante, R se calcula como:

$$R = dP/Q.$$

Puede definirse entonces a la resistencia vascular pulmonar como la diferencia de la presión arteriovenosa pulmonar (PAP-PVP ó dP) sobre el flujo pulmonar (Q):

$$R = PAP - PVP / Q.$$

Si la diferencia de presión se mide en mm Hg, y el flujo en litros por minuto por metro cuadrado de superficie corporal, la resistencia puede ser expresada en unidades de resistencia, el máximo normal de RVP es de 2,5 a 3 unidades.

En el nacimiento al ser expuestos los pulmones a altas tensiones parciales de oxígeno, se liberan sustancias agonistas como acetilcolina que estimulan a las células del endotelio vascular mediante receptores específicos, causando un aumento transitorio del calcio intracelular. El calcio se une a la calmodulina, formando el complejo calcio-calmodulina, que activa la enzima oxidonitrica sintetasa epitelial, que utilizando como sustrato arginina y O₂ sintetizan citrulina y óxido nítrico. El óxido nítrico difunde fuera de las células endoteliales hacia la células musculares lisas adyacentes, donde se une al hierro de los grupos hem, activando la guanilciclase para producir GMP- cíclico, que por una cascada de proteinquinasas induce la relajación de las fibras musculares lisas.

La expansión pulmonar, produce la liberación de sustancias vasoactivas como la bradiquinina o la angiotensina II sobre el endotelio vascular, inducen la producción de prostaciclina (prostaglandina I₂), un derivado del metabolismo del ácido araquidónico, que posee un efecto muy potente como vasodilatador pulmonar específico. Los inhibidores de la cicloxigenasa, tales como la indometacina, atenúan el efecto vasodilatador que produce normalmente la insuflación pulmonar durante el nacimiento.

Luego de la caída inicialmente dramática de la resistencia vascular pulmonar, pasan entre 4 y 6 semanas, en que las arteriolas pulmonares se remodelan adquiriendo paulatinamente aspecto adulto, por la pérdida de la capa muscular media, y de su concomitante hiperreactividad. En este período, el desarrollo de la anemia fisiológica del lactante, por el cambio de la hemoglobina fetal a la tipo adulto, produce una importante disminución de la viscosidad, facilitando la perfusión pulmonar y contribuyendo de esta manera a la reducción de la resistencia. (2) (4)

PERSISTENCIA DE LA CIRCULACION FETAL

Se puede definir a la persistencia de la circulación fetal, también llamada hipertensión pulmonar persistente, como aquella situación en que no se produce el normal descenso de la resistencia vascular pulmonar, en cualquier momento del período transicional. Se caracteriza por cianosis central causada por cortocircuito de derecha a izquierda a través de los canales fetales persistentes (conducto arterioso y agujero oval) como resultado de una elevada resistencia vascular pulmonar.

El síndrome ocurre a menudo en forma idiopática, pero se asocia frecuentemente a hipoxia y acidosis, enfermedad pulmonar o aspiración de meconio, hernia diafragmática, edad gestacional avanzada, distress fetal, hijo de madre diabética, policitemia, sepsis, cesárea, hipoglucemia e hipocalcemia, cierre fetal del conducto arterioso (aspirina materna), oligohidramnios crónico, cardiopatías con disfunción ventricular izquierda, muscularización anormal u obstrucción del lecho vascular pulmonar, hipoplasia o quistes pulmonares, y uso de drogas ilegales por la madre. (2)
Calculando el gradiente alveolo-arterial de oxígeno como:

$$G_{a-A} O_2 = (7 \cdot FiO_2) - (PaCO_2 + PaO_2) = v.n.: < 20 \text{ mm Hg.}$$

y utilizando la clasificación en estadios del Hospital Universitario de Essen (Alemania), se puede utilizar la siguiente estadificación de la Persistencia de la Circulación Fetal:

1. Estadio I (pacientes con alto riesgo de CFP)
 - a. Ga-AO₂ elevado.
 - b. Monitoreo cuidadoso. Acianótico.
 - c. Corrección de medio interno. O₂ suplementario.
2. Estadio II
 - a. Ga-AO₂ > 250.
 - b. Manipulación mínima. Cianosis intermitente.
 - c. Asistencia respiratoria mecánica. Prostaciclina.
3. Estadio III
 - a. Ga-AO₂ > 500.
 - b. Cianosis persistente.
 - c. Dificultades para mantener volumen intravascular adecuado.
 - d. Dificultades para mantener pO₂ encima de 60.
 - e. Dificultades para mantener Presión venosa central, sistémica y diuresis a pesar del uso de coloides.
 - f. Oxido nítrico inhalado permanente.
4. Estadio IV
 - a. Ga-AO₂ > 600.

- b. Gran dificultad para mantener pO₂ encima de 40.
 - c. Presiones venosa central y sistémica bajas.
 - d. Considerar derivación para Membrana de Oxigenación Extracorporea.
5. Estadio V (terminal, cualquier plan terapéutico tiene poca chance)
 - a. Ga-AO₂ > 625.
 - b. Hipoxemia fija < 40.
 - e. Acidemia fija < 7,25.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

La terapéutica habitual consiste en corregir cualquier anormalidad hematológica o del medio interno. Mantener la presión sistémica mediante la infusión de coloides o vasopresores, preferentemente dopamina. Conseguir pO₂ lo más próximas a lo normal y alcalosis metabólica por su efecto vasodilatador pulmonar conjunto, mediante la instauración de hiperventilación por ARM a frecuencias y FiO₂ altas, con sedación y bloqueantes neuromusculares. Esta forma de tratamiento se asocia a una alta morbilidad que incluye toxicidad por oxígeno y barotrauma. La ventilación de muy alta frecuencia que potencialmente evitaría estas complicaciones ejerce un efecto paradójico sobre los flujos pulmonares en comparación con la ventilación convencional. La infusión cuidadosa de álcalis puede en cierta manera disminuir la necesidad de utilizar frecuencias altas.

El uso de vasodilatadores no selectivos como la tolazolina, un análogo de la histamina con efectos adrenérgicos, aunque ampliamente utilizada, posee efectos vasodilatadores pulmonares impredecibles e inconstantes, y se acompaña de efectos vasodilatadores sistémicos en el 50 % de los casos.

Otros Agentes vasodilatadores como la prostaciclina, la prostaglandina D₂, isoproterenol o nifedipina presentan todos el problema de sus efectos hipotensores sistémicos, y reducen potencialmente el intercambio de gas alveolar al perfundir regiones pulmonares no ventiladas.

En centros de altísima complejidad se dispone del método de Oxigenación por Membrana Extracorpórea, que se emplea en pacientes muy seleccionados (estadio 4, Ga-AO₂ > 600), que además de tener un costo muy elevado, posee una alta morbimortalidad asociada. (5)

USO CLINICO DEL OXIDO NITRICO INHALADO

Frostell y colaboradores (citado por Roberts 7) demostraron bajo condiciones de vasoconstricción pulmonar experimental, que el óxido nítrico exógeno inhalado actúa directamente sobre la vasculatura pulmonar e induce vasodilatación. Ignarro y colaboradores (citado por Kinsella 6),

habían demostrado anteriormente que la inhalación de óxido nítrico exógeno no produce efectos vasodilatadores sistémicos debido a que este se inactiva al unirse al Fe de los grupos Hem antes de su paso venocapilar en el pulmón, funcionando entonces por esta vía de administración, como un vasodilatador pulmonar selectivo.

El óxido nítrico no es excesivamente costoso, se puede administrar mezclado a otros gases como el oxígeno, agregando una llave a la tubuladora inspitatoria, utilizando un respirador de flujo continuo y de presión limitada, dosificándolo mediante un flowmeter, y midiendo su concentración en el gas inspirado por quimioluminiscencia. Comercialmente es disponible en tubos de 5 y 10 L. a 1000 ppm. (BOC Special Gases).

En ensayos clínicos cuidadosamente controlados (Roberts 1992, Kinsella 1992, Miller 1993, Haydar 1992, Berner 1993, Sellén 1993, Pepke 1991, Rossaint 1993, Wallsh-Sukys 1994) reportaron que el óxido nítrico inhalado causa vasodilatación pulmonar selectiva en recién nacidos con persistencia de la circulación fetal, niños con cardiopatías congénitas y adultos con hipertensión pulmonar o síndrome de distress respiratorio.

El óxido nítrico es conocido como un gas nocivo, producto de la combustión de automotores, o de los procesos físico-químicos de la producción industrial de energía, y existen innumerables informes sobre sus efectos tóxicos en los seres vivos. Especialmente su combinación con oxígeno en altas concentraciones, lo convierte en dióxido de nitrógeno y peroxinitritos, causantes de pneumonitis, edema pulmonar y enfisema, tanto que la OMS recomienda como límite máximo de ON₂ en el aire ambiental 5 ppm. En un trabajo reciente, utilizando un circuito simulado, y midiendo las concentraciones de ON y NO₂ por quimioluminiscencia en diferentes sitios del circuito, incluyendo un pulmón sintético de silicona, Miller y colaboradores encuentran que a concentraciones superiores a 70 ppm de ON, las concentraciones de NO₂ superan las 5 ppm con una FiO₂ del 90 % y ventiladores de flujo continuo, ya que permiten un lavado mayor de los gases.

En los estudios específicamente realizados en recién nacidos se han utilizado dosis variables, y progresivamente menores hasta el último reporte de Kinsella que logró efecto vasodilatador reproducible y clínicamente significativo con dosis de 20 ppm por 6 hs. y de 6 ppm de 1 a 3 días sin informar efectos deletéreos. Sin duda todavía debe ser estandarizada una dosificación estable.

El ON puede producir metahemoglobinemia a dosis mayores de 80 ppm, y cómo es un inhibidor de la agregación plaquetaria, pueden presentarse trastornos de la coagulación que deben ser monitorizados. (6) (7) (8) (9) (10).

CONCLUSION

Desde la descripción por Gersony en 1969 del síndrome de la persistencia de la circulación fetal, los ensayos terapéuticos han estado focalizados principalmente en la obtención de vasodilatación pulmonar por medios inespecíficos, obteniendo una paulatina disminución de la mortalidad desde un 80 % en los períodos iniciales, hasta una cercana al 50 % con la aplicación de ventilación menos agresiva y el uso de sedantes, como la morfina, en reemplazo de los bloqueantes neuromusculares.

Los pacientes tratados con ON en los distintos estudios publicados mostraron una respuesta favorable en el 100 % de los casos con una mortalidad mínima.

El ON parece entonces cumplir con las características de especificidad fisiopatológica, constancia en sus efectos, reproductibilidad y eficacia clínica, que lo convertirían en el tratamiento de elección en las formas graves de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

BIBLIOGRAFIA

- (1) M. Amato. *Manual der Neonatologie*. Thieme Verlag. Stuttgart 1992.
- (2) D Schranz. *Pädiatrische Intensiv therapie*. Fischer Verlag. Stuttgar 1993.
- (3) T. Gomella. *Neonatology*. Appleton & Lange. Norwalk 1992.
- (4) Snyder S, Bredt D. *Biological Roles of Nitric Oxide*. *Scientific American* May 1992.
- (5) Kinsella J, Abman S. *Inhalational Nitrous Oxide Therapy for PPHN*. *Pediatrics*. 1993; 91:997-998.
- (6) Kinsella J, Neish S, Dunbar D. *Clinical responses to prolonged treatment of Pulmonary hipertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide*. *J. Pediatr* 1993; 132:103-108.
- (7) Roberts J, Shaul P. *Advances in the treatment of persistent pulmonary hipertension of the newborn*. *Ped Clin NA* 1993; 40:983-1004.
- (8) Miller O, Celermajer J, Macrae D. *Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide*. *A Dis Chil* 1994; 70: F47-F49.
- (9) Lowestein J *Nitric Oxide: A Physiologic Messenger*. *Ann Int Med* 1994; 120:227-237.
- (10) Shani R. *Controversies in Managing Persistent Pulmonary Hipertension*. *Pediatrics* 1994; 94:307-309.

