

Conceptos Actuales en Displasia Broncopulmonar con Hipertensión Pulmonar



Carlos E. Milla, MD

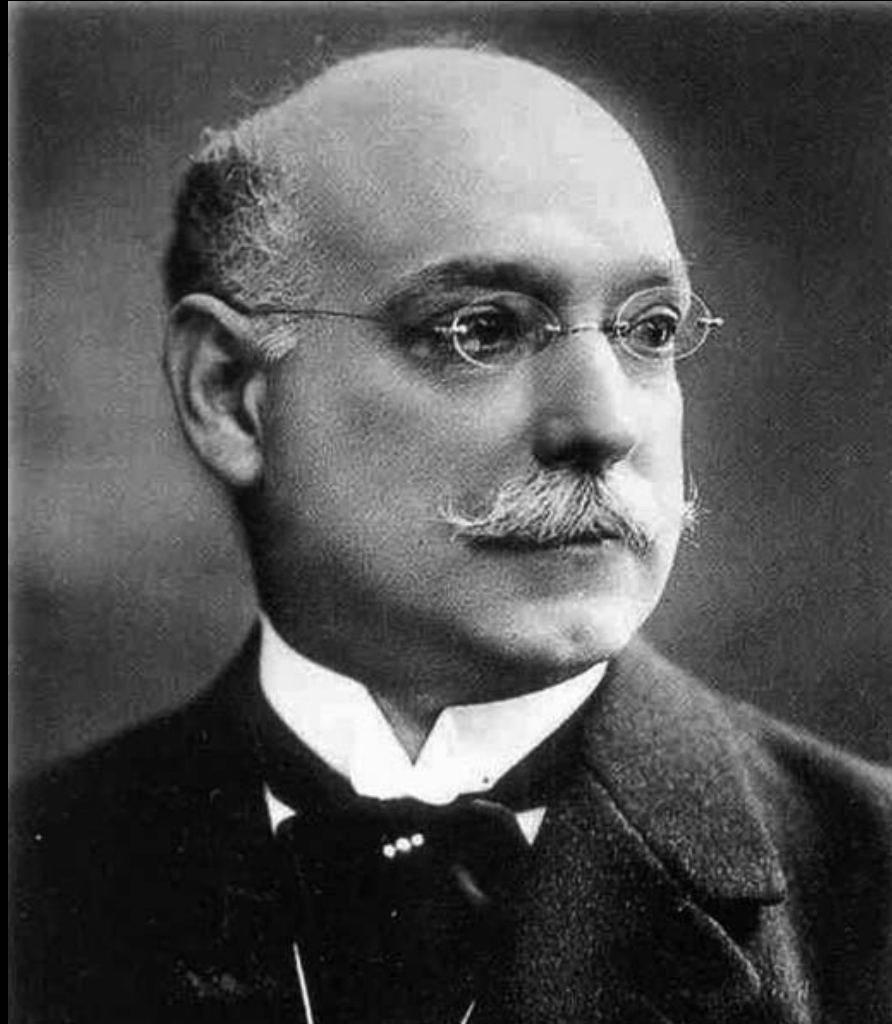
Center for Excellence in Pulmonary Biology

Stanford University

Lucile Packard Children's Hospital



Abel Ayerza: 1901 Primera Descripción de la HP
Universidad de Buenos Aires





Bill Northway, MD
Profesor Emerito

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1967, by the Massachusetts Medical Society

Volume 276

FEBRUARY 16, 1967

Number 7

**PULMONARY DISEASE FOLLOWING RESPIRATOR THERAPY OF
HYALINE-MEMBRANE DISEASE***

Bronchopulmonary Dysplasia

WILLIAM H. NORTHWAY, JR., M.D.,† ROBERT C. ROSAN, M.D.,‡ AND DAVID Y. PORTER, M.D.§

PALO ALTO, CALIFORNIA



Phil sunshine, MD
Profesor Emerito

Anesthesiology
February 1971

Mechanical Ventilation of Newborn Infants:

V. Five Years' Experience

William J. R. Daily, M.D., Philip Sunshine, M.D.,†
Penelope C. Smith, M.B., B.S. (Lond.)‡*

04 7424

M

1 MCMALLE 04
Study Date: 02/20/20
Study Time: 3:49:31 PM
MR



PI

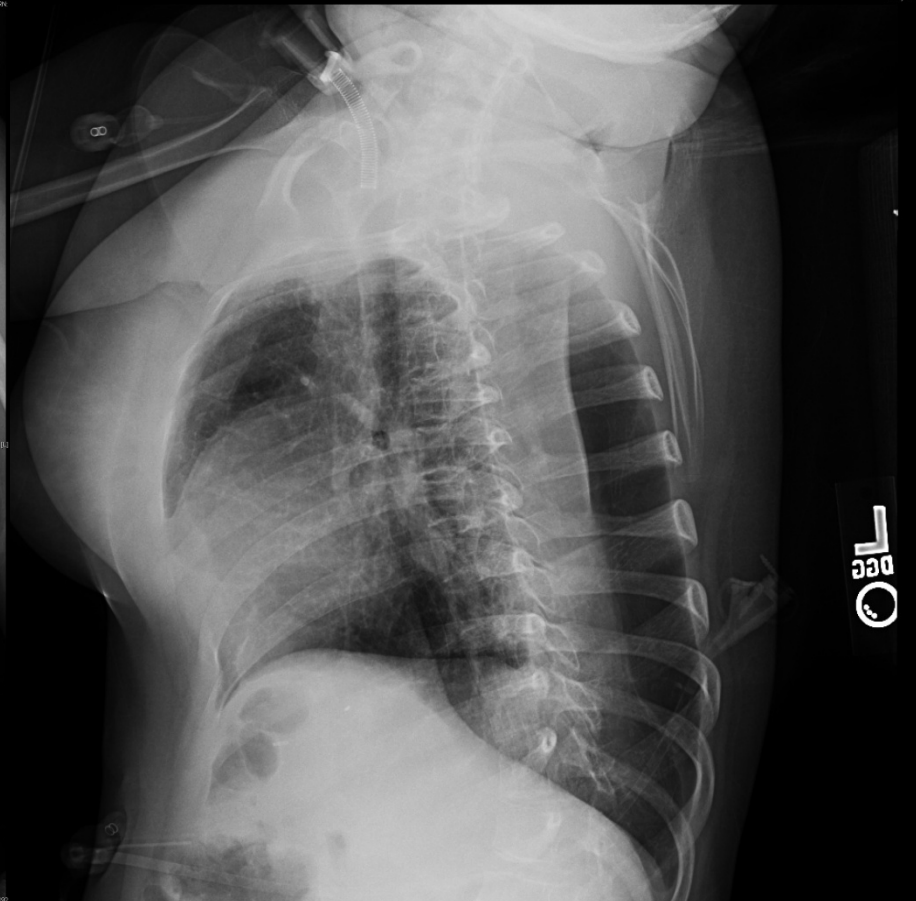
PI

PI

CR10
W1634

M

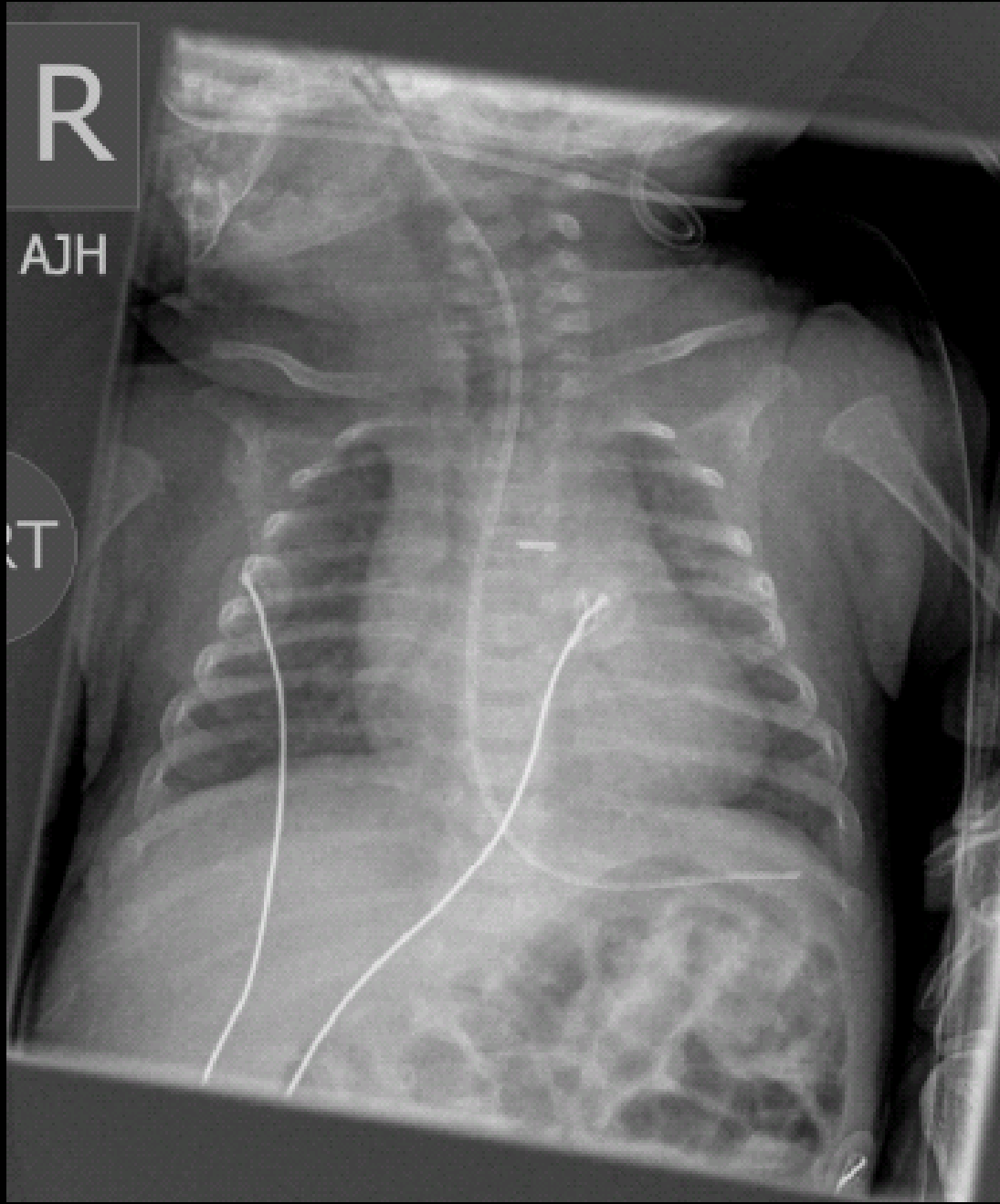
1 MCMALLE
Study Date: 02/20/20
Study Time: 3:49:31 PM
MR



PI

PI

CR10
W1634



R

AJH

CT

Sr:2158
Im:1

R, RAIHANNA, S
Study Date: 2/1/2010
Study Time: 5:24:42 PM
MRN:

[R]

[L]

D
A
N

[F]

C8192
W16384

Evolucion de la DBP

DBP “Antigua”

- Atelectasia y enfisema coexistentes
- Hiperplasia y metaplasia epitelial
- Hiperplasia muscular bronquial
- Cambios fibroproliferativos
- Lesiones arteriales hipertensivas
- Deterioro de la superficie alveolar

DBP “Nueva”

- Numero menor de alveolos
- Alveolos grandes y simplificados
- Ausencia de patología bronquial
- Hiperplasia muscular bronquial variable
- Menores cambios fibroproliferativos
- Disminución en los capilares
- Menor severidad en los cambios vasculares

Factores Determinantes en el Progreso en DBP

- Introducción de la terapia con surfactante intratraqueal
- Utilización de la terapia materna con esteroides antenatales
- Mejoras en las estrategias de ventilación mecánica
- Protocolos de manejo del ducto arterioso persistente
- Mejoras en el soporte nutricional
- Manejo de las infecciones y otras complicaciones

DBP: Definición de Consenso

Edad Gestacional	< 32 Semanas	≥ 32 Semanas
Punto de Evaluacion	36 Semanas EPC o al alta	>28 dias de vida (pero <56 dias) o al alta
	Tratamiento con Oxigeno > 28 dias Y:	
Leve	Sin oxigeno	Sin oxigeno a los 56 dias de vida
Moderada	Oxigeno < 30%	Oxigeno < 30%
Severa	Oxigeno ≥30% con/sin soporte de presion (nCPAP, VM)	Oxigeno ≥30% con/sin soporte de presion (nCPAP, VM)

Jobe & Bancalari, AJRCCM 2001

HP: Definicion

Basada en evaluacion de presion pulmonar y ausencia de problema venoso pulmonar y cardiopatia congenita:

MAP > 25 mmHg

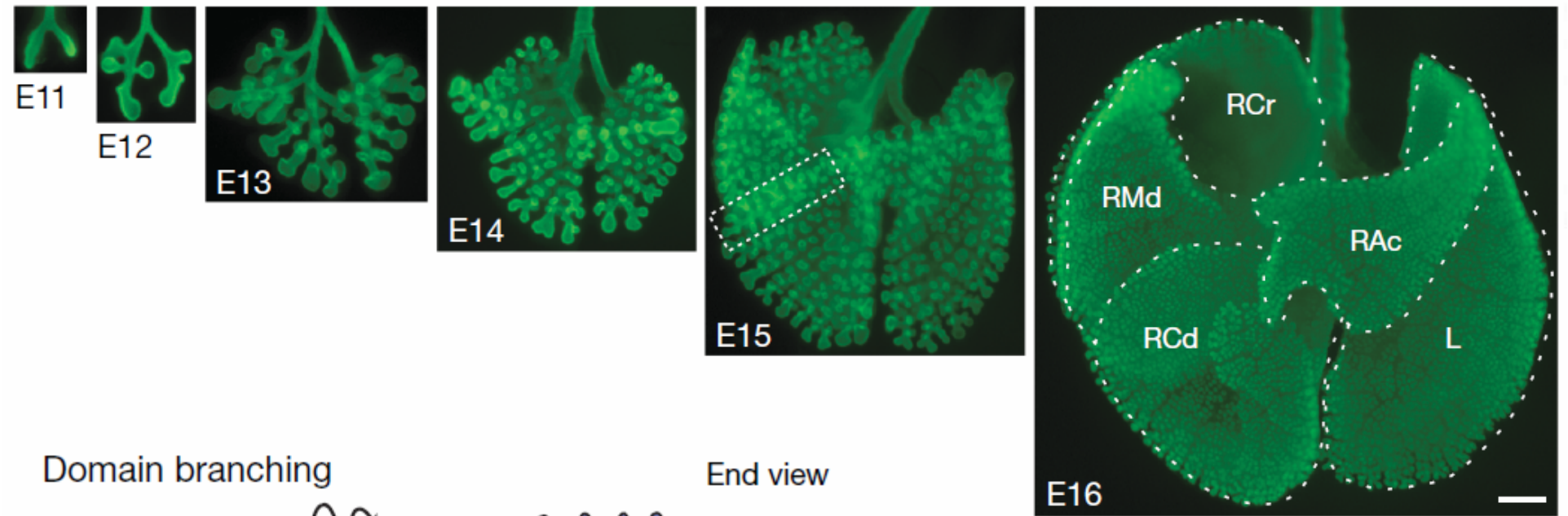
PVRI > 3 WU/m²

mPCWP < 12 mmHg

- En modelos animales la ventilación mecánica (VM) y el oxígeno inducen cambios en el pulmón en desarrollo
- Arresto en el patrón normal de alveolarización es común
- Un proceso de “Simplificación Alveolar” ha sido propuesto como la principal patología
- Disminución en la septación de los sacos alveolares limita el desarrollo de una superficie alveolar adecuada.
- Este defecto en el desarrollo alveolar ocurre en paralelo con defectos en el desarrollo del lecho capilar.

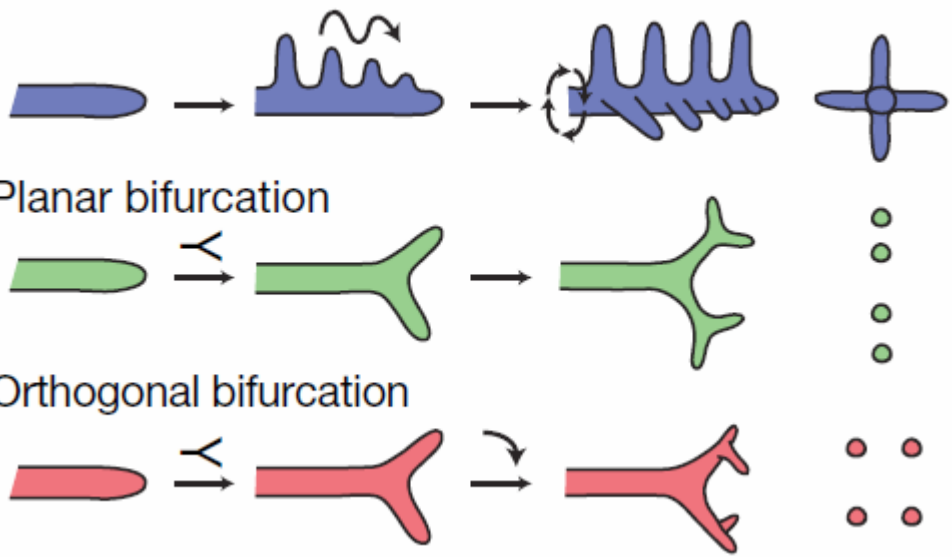
Stages of Lung Development

Embryonic	4 - 6 w GA	Development of major airways
Pseudoglandular	6 -16 w GA	Development to terminal bronchioles Rudimentary acinus
Canalicular	16 -28 w GA	Vascularization Development of acinus
Saccular	26 – 36 w GA	Secondary crests subdivide saccules
Alveolar	36 - Birth	Alveolar accrual (85%)
Microvascular	Birth – 2 yrs	Capillary network
Simple Growth	2 (?8) – 18 y	Expansion of lung volume

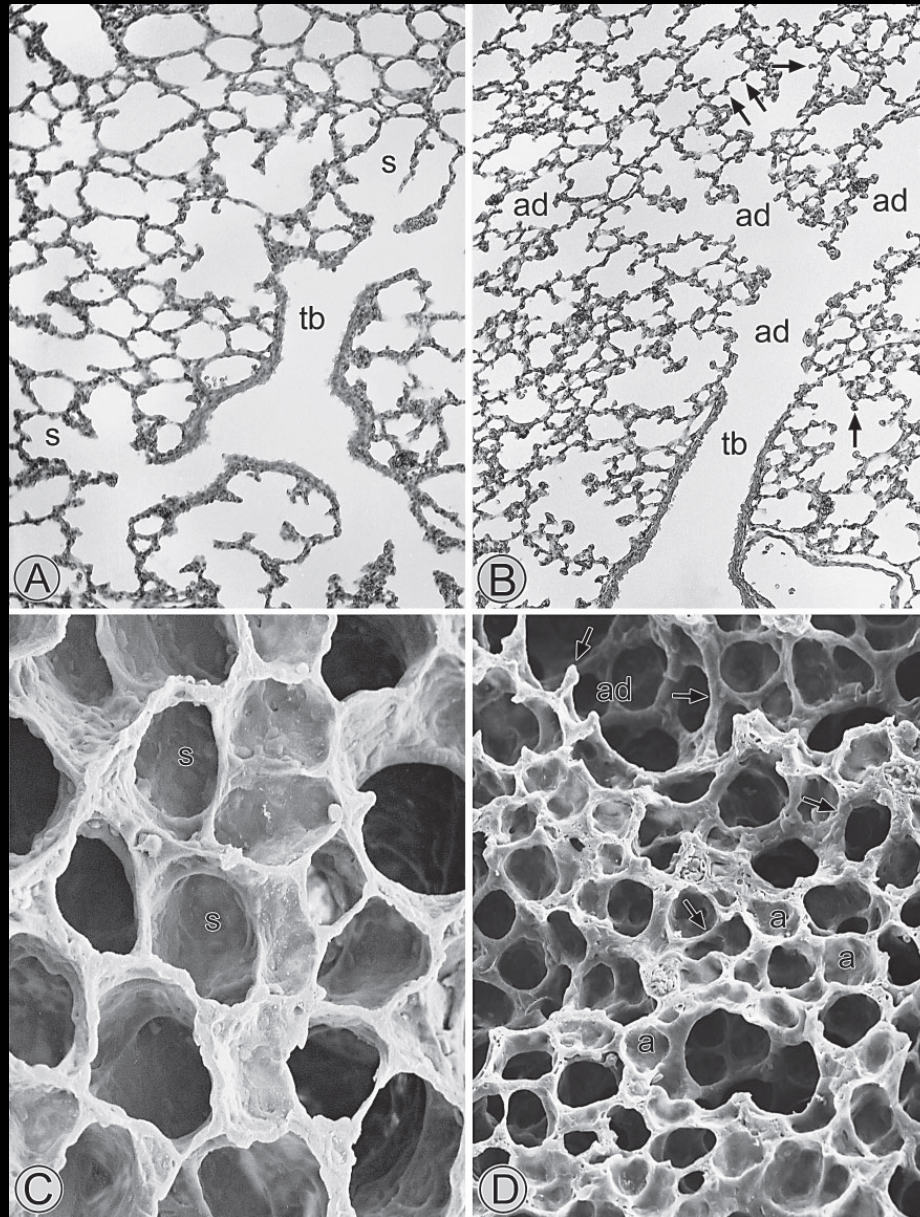


Domain branching

End view

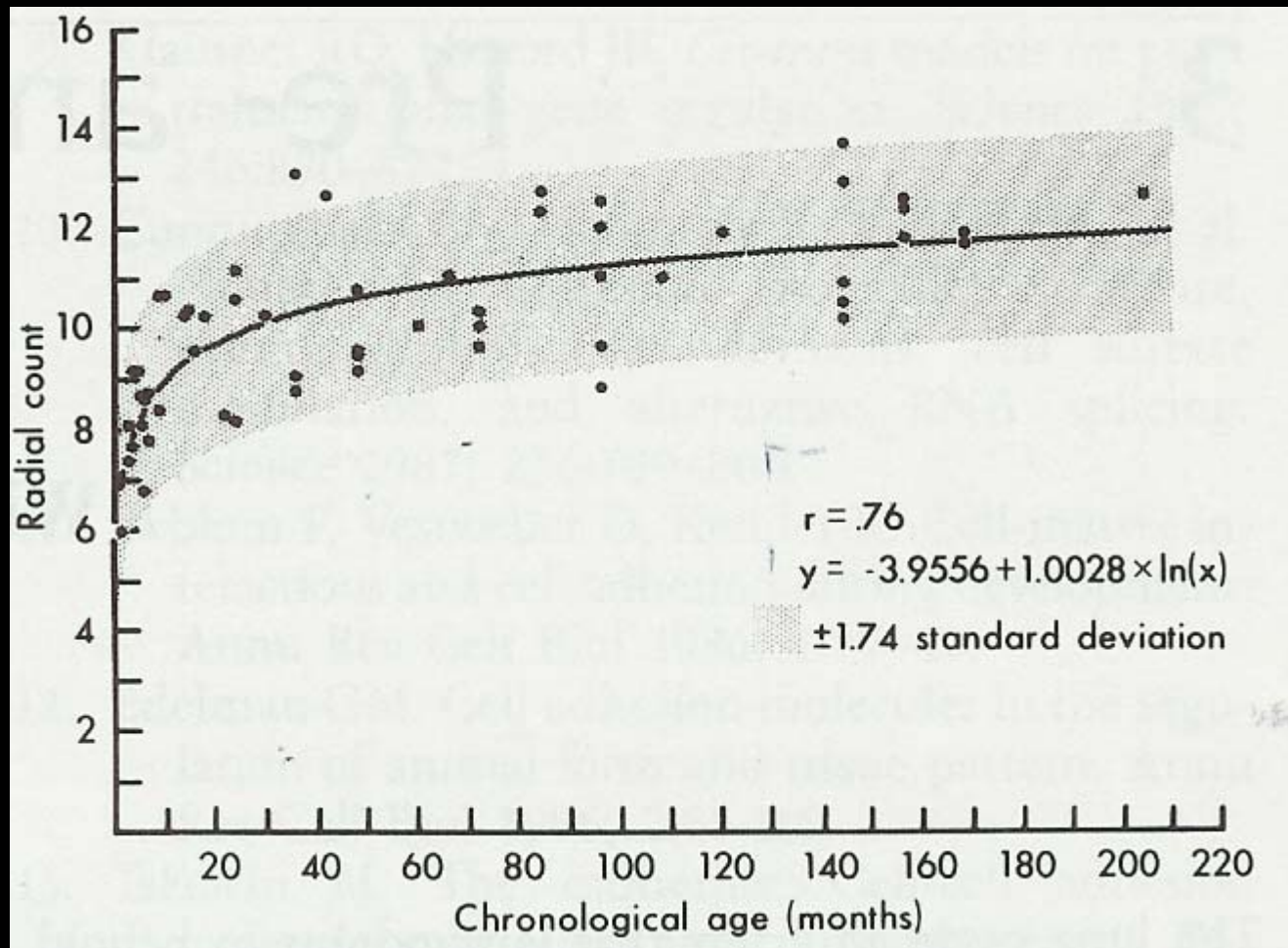


Metzger et al, Nature 2008

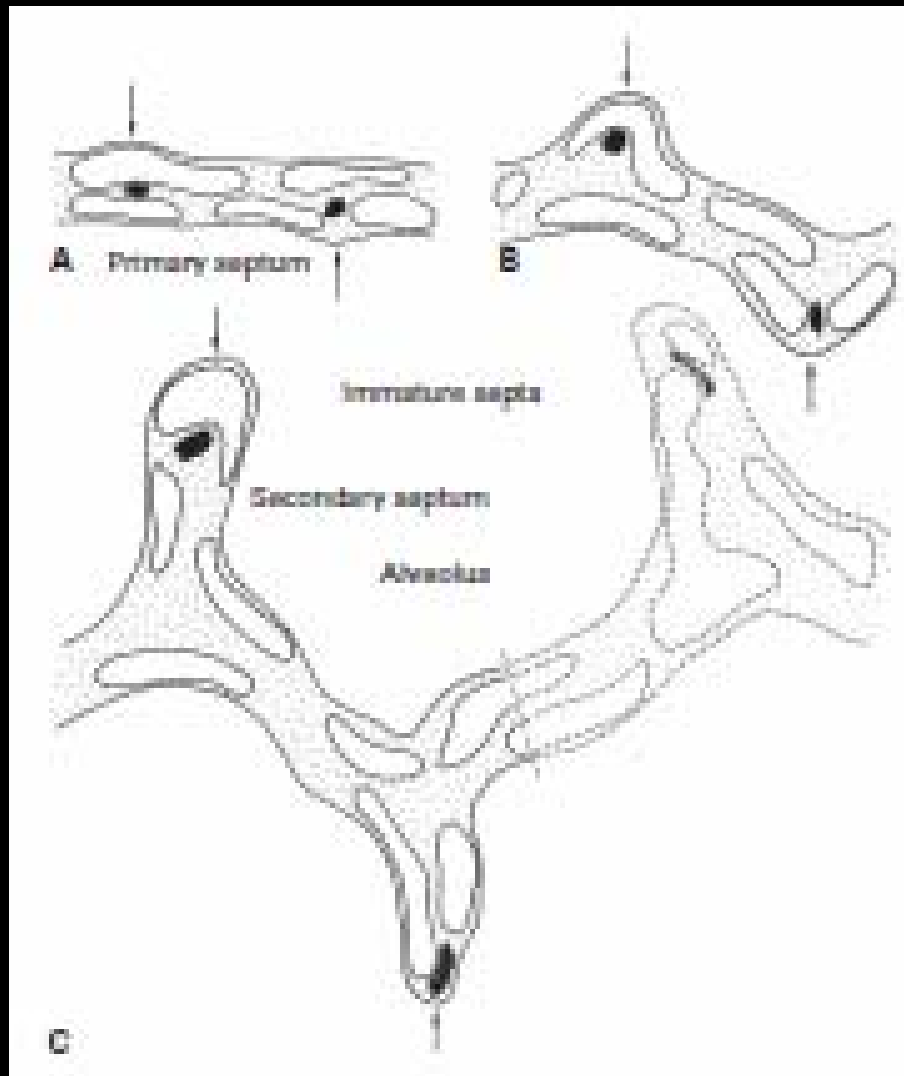


Burri PH. Biol Neon 2006

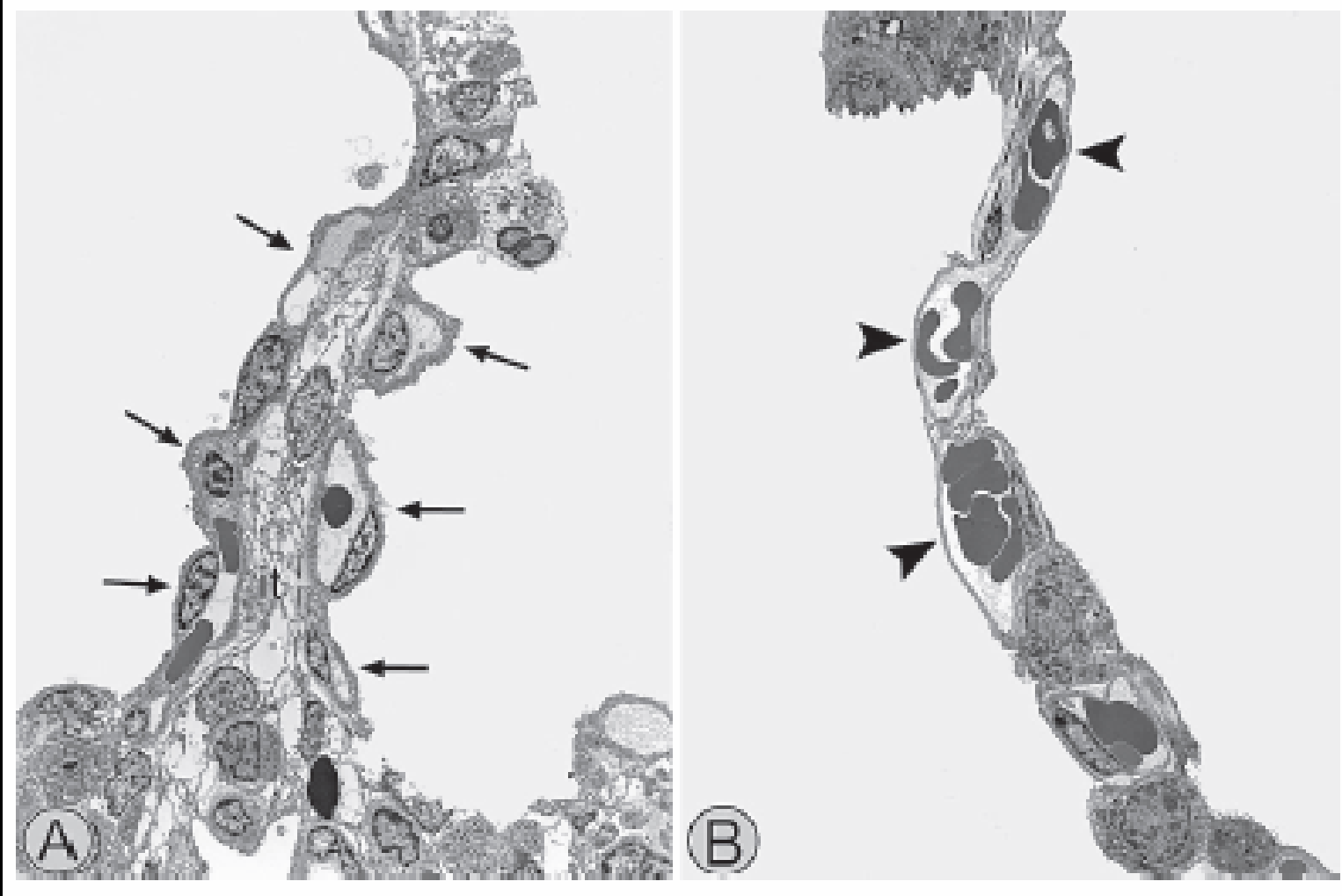
Desarrollo Post-Natal de la Superficie Alveolar

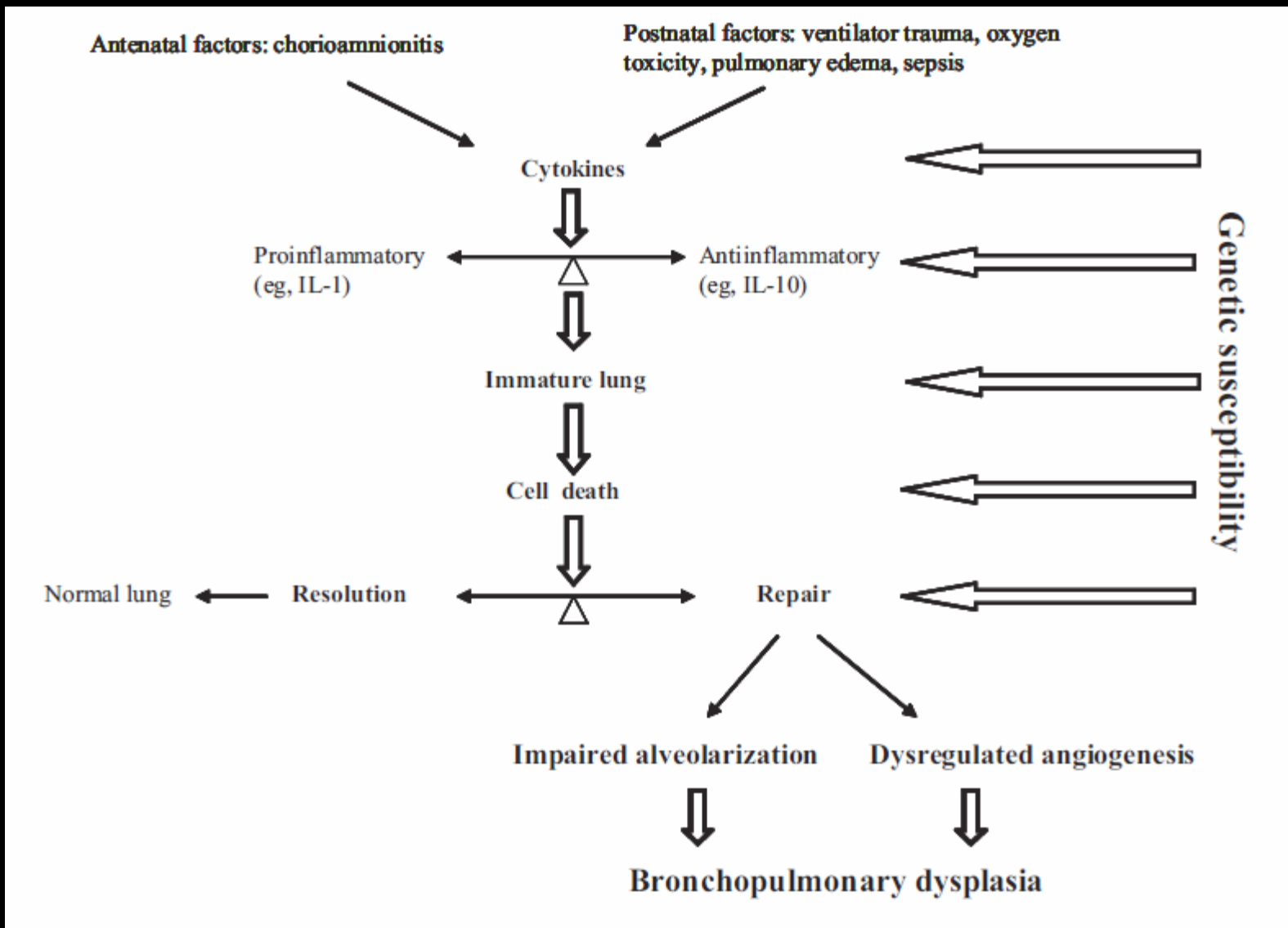


Formacion de los Septos Alveolares



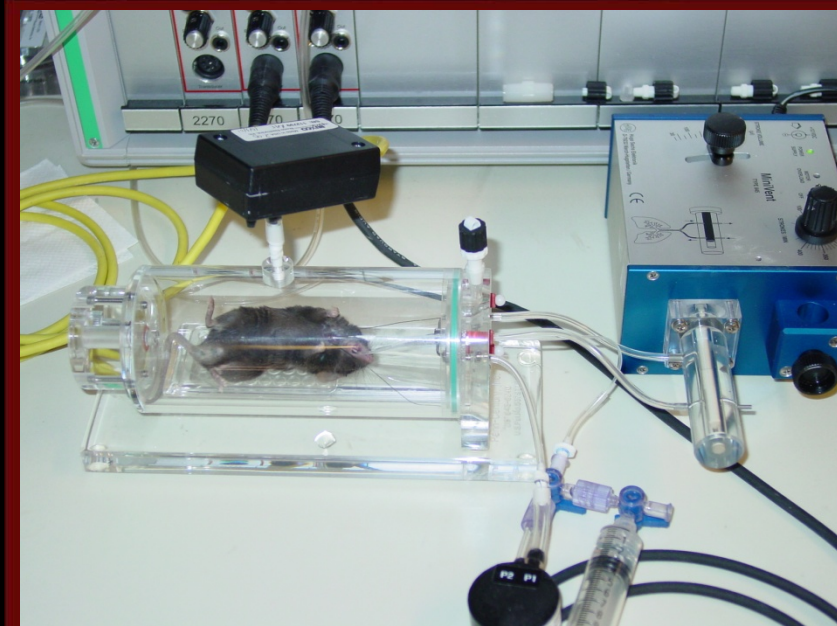
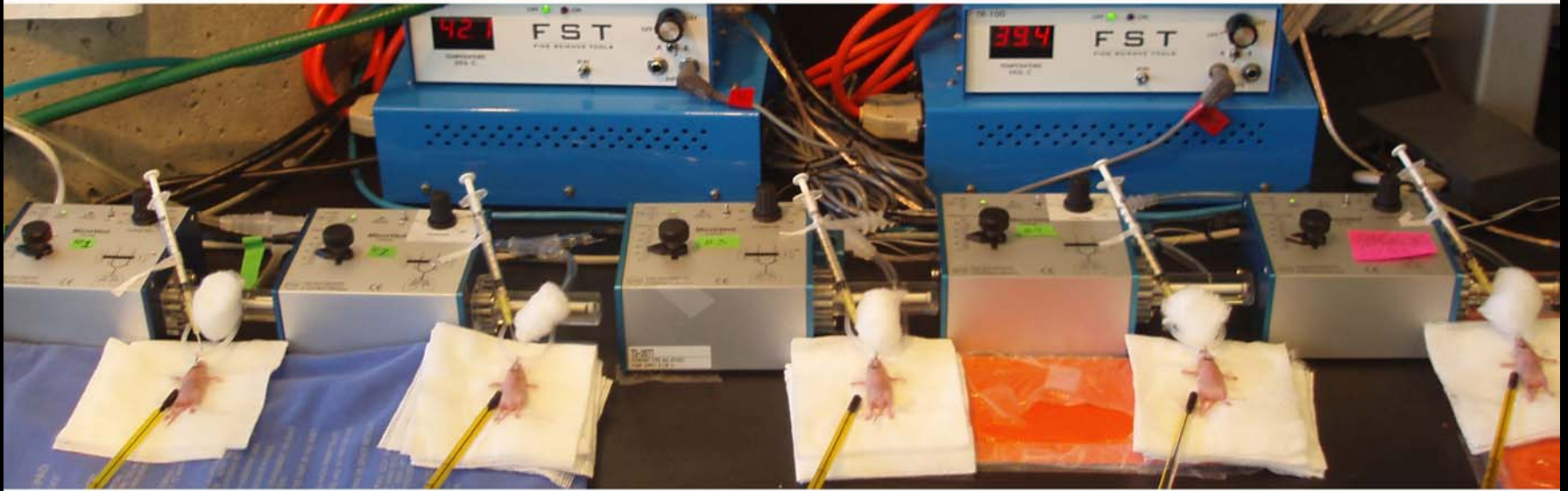
Comparacion de la Superficie Alveolar Neonatal vs Adulto



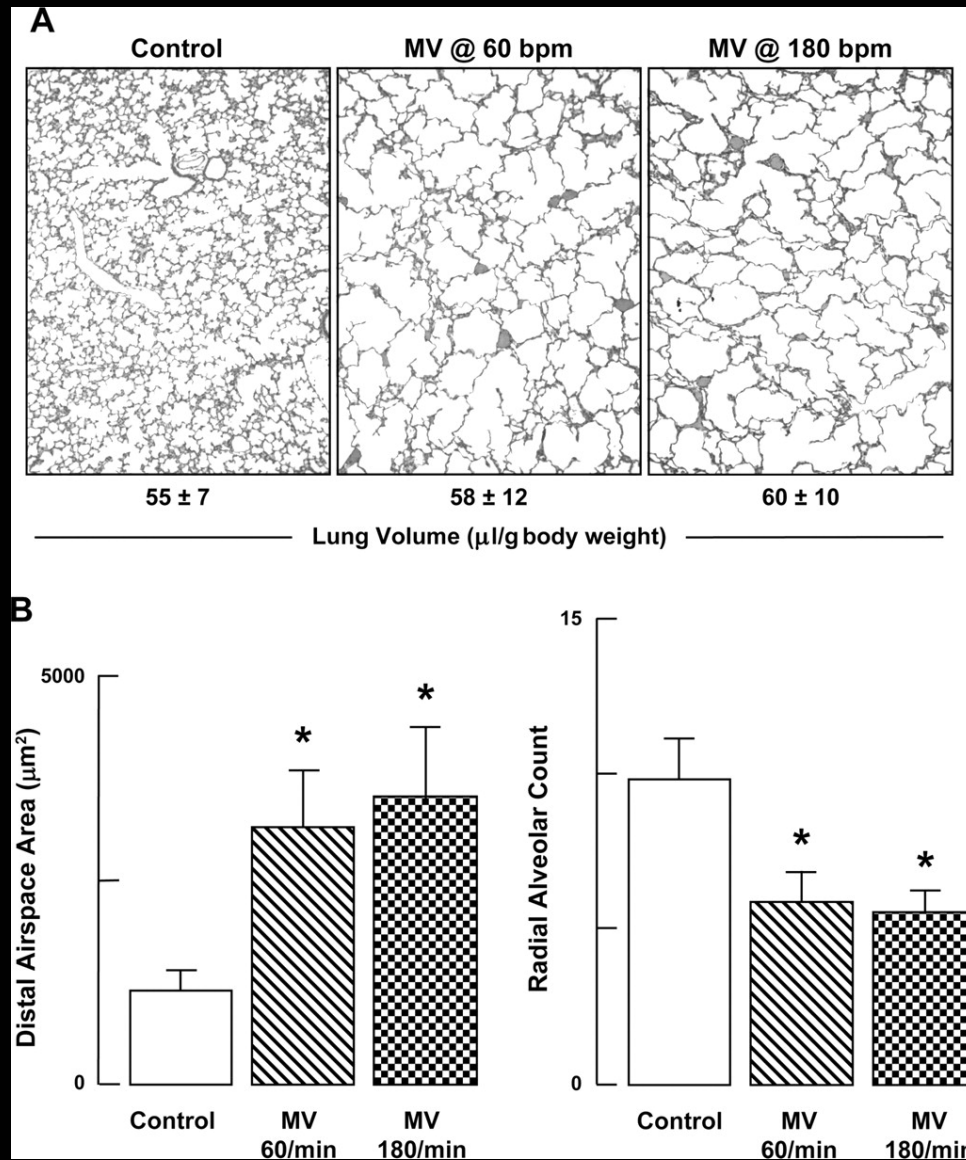


Bhandari, 2010

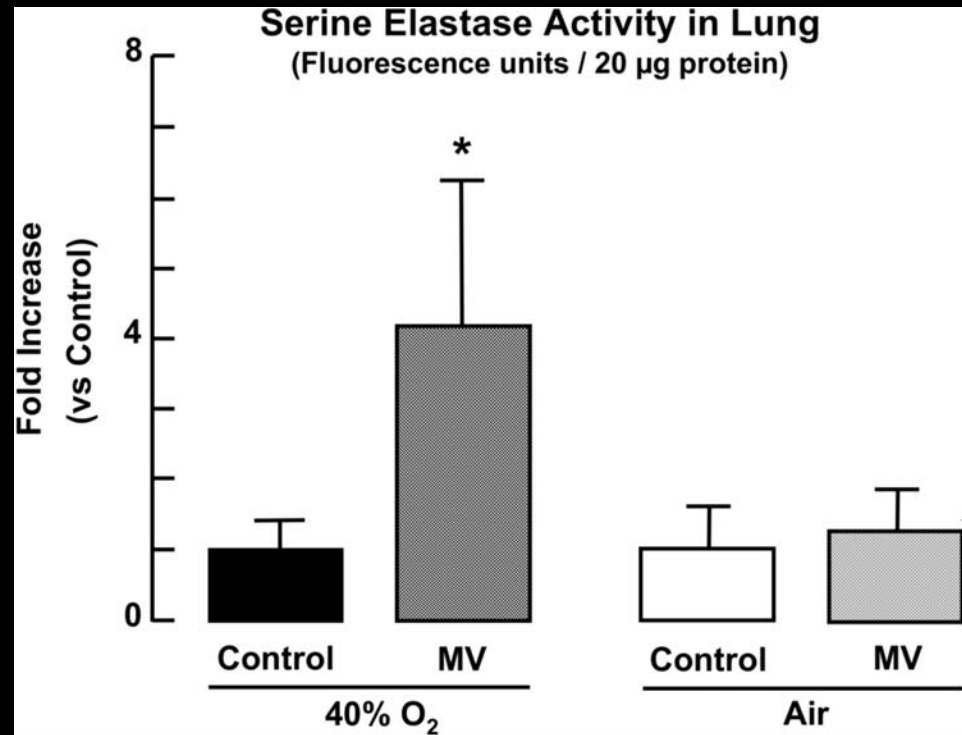
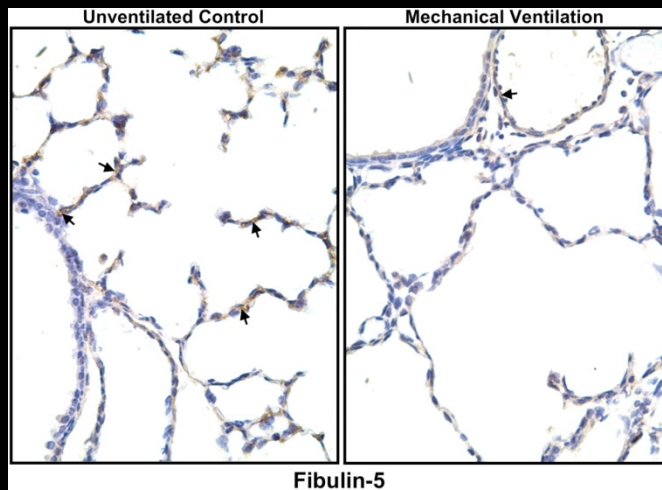
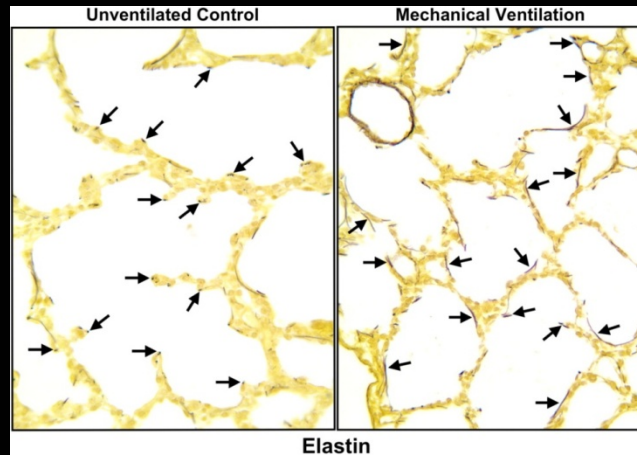
Stanford Murine Newborn Intensive Care Unit

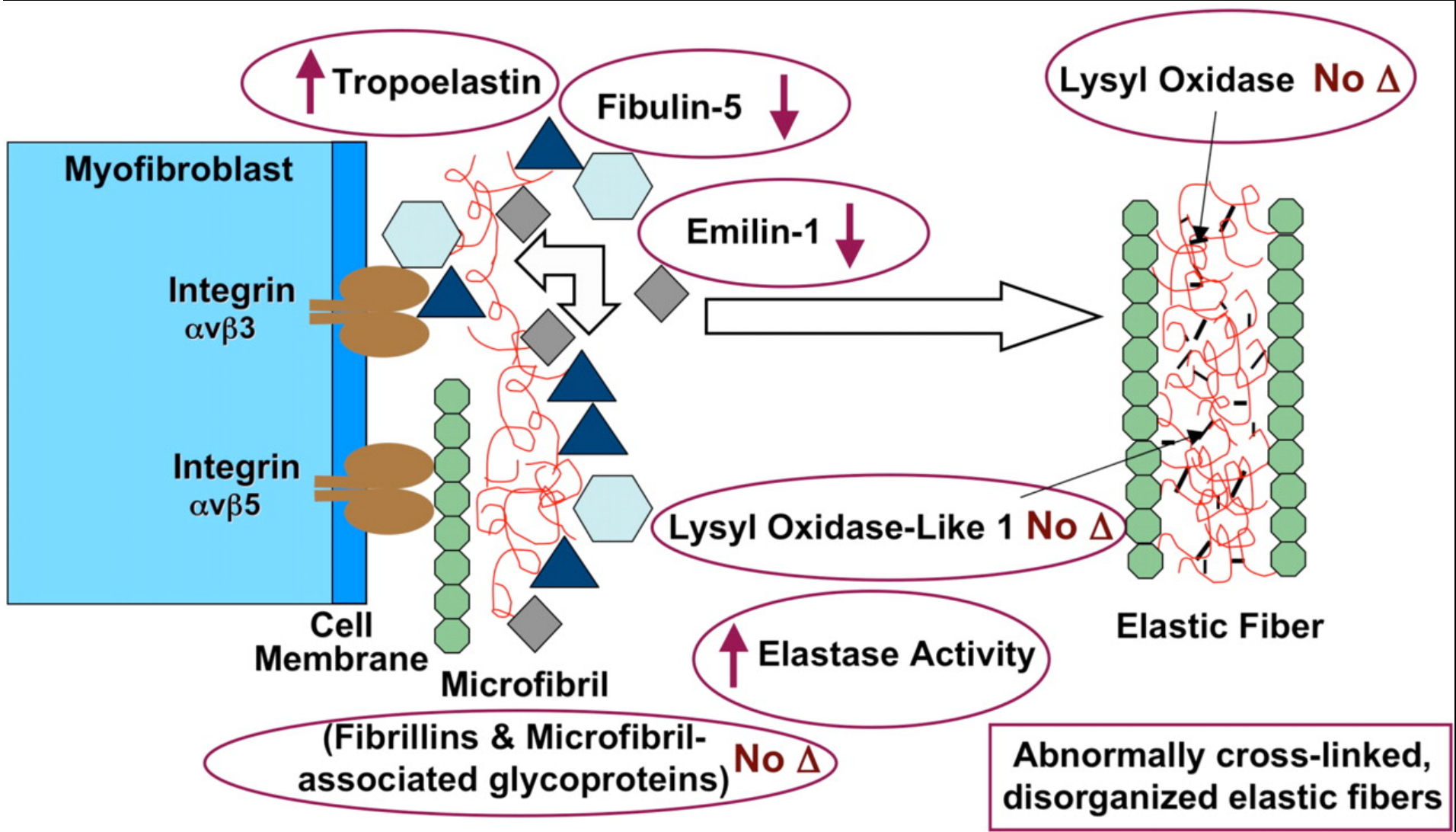


Ventilacion Mecanica con aire ambiental interrumpe el desarrollo Alveolar y capilar en ratones recién nacidos.

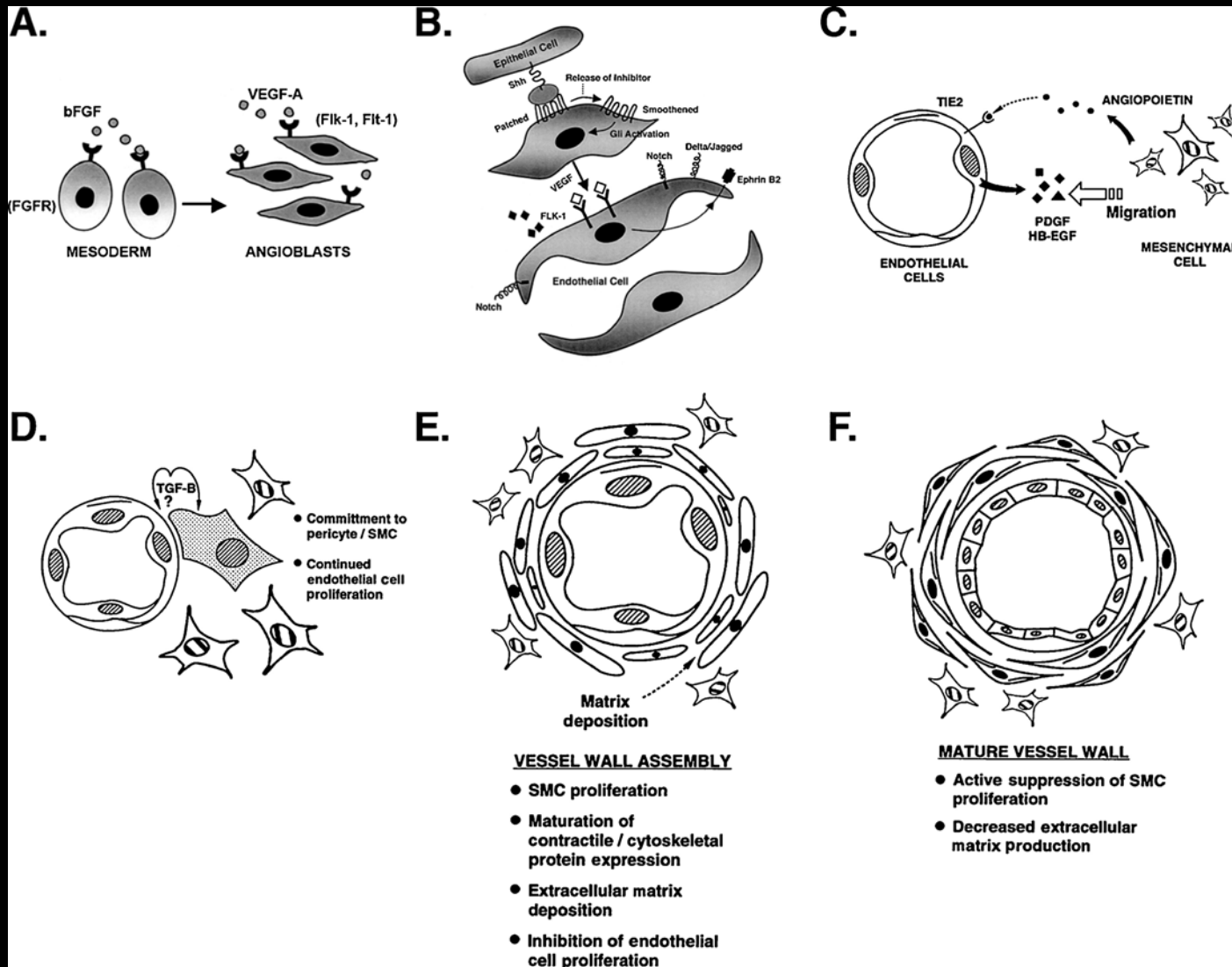


Disociacion de la Elastina esta implicada en la disrupcion del desarrollo alveolar.





Aspectos Embriologicos en el Desarrollo de la Circulacion Pulmonar



Estadíos en el Desarrollo Vascular Pulmonar

- **Formación del Mesodermo**

VEGF-A, BFGF , VEGFR-2, VEGFR-1, FGFR(s), Fibronectin

- **Agregación de Angioblastos**

VEGFR-2 , VEGFR-1, VE-cadherin, tie-2/tek, ets-1, PECAM-1, Fibronectin, VEGF

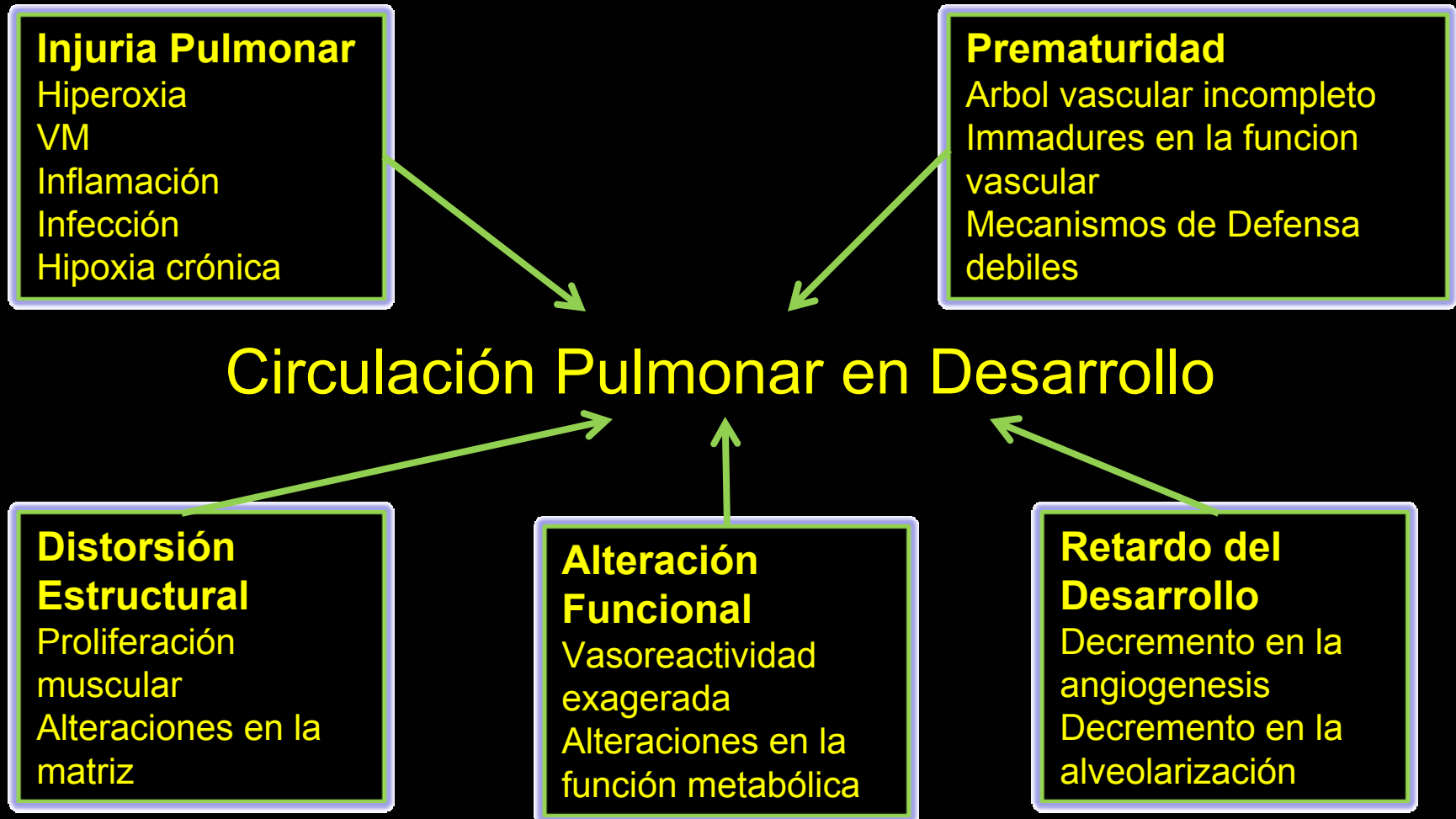
- **Diferenciación del Endotelio y formación del plexo capilar**

VEGFR-2 , VEGFR-1, VE-cadherin, tie-2/tek, tie-1, E-selectin, ets-1, PECAM-1, Integrinas (e.g., $\alpha V\beta 3$), Notch, delta/jagged, Ephrins, Ephs, Fibronectina, Laminina, Colageno IV, VEGF-A

- **Reclutamiento y diferenciación de musculo liso**

tie-2, PDGF-BB, PDGF-AA, HB-EGF, BFGF, Thromboxane A2, Angiotensin II, Endotelinas, Leukotrienos, Sustancia P, Serotonina, Angiopietina, TGF- β , IFG-II, Factor Tisular, WNT, Laminina, Colageno IV, Perlecan, Heparan

DBP: Desarrollo Anormal en la Circulación Pulmonar



Desarrollo Pulmonar Fetal: Rol del Oxigeno

- El ambiente pulmonar fetal se mantiene a baja tension de oxigeno (3-5 %)
- Exposicion de tejido pulmonar fetal a Oxigeno 21% provoca alteraciones en la diferenciacion celular
- Rapido progreso a estructura de tipo alveolar pero simplificada con disminucion en el area de superficie
- Factores de transcripcion como HIF-1 α juegan un papel importante en controlar la respuesta al Oxigeno

DBP con HP: Prevalencia

Basado en series limitadas:

Korea 25% DPB (EG<32 sem.)

Denver 15% DPB (EG<34 sem.)

Boston 42 casos en 8 años DPB (EG<32 sem.)

Desde la perspectiva de HP:

Registro TOPP 4%

(456 niños con HP)

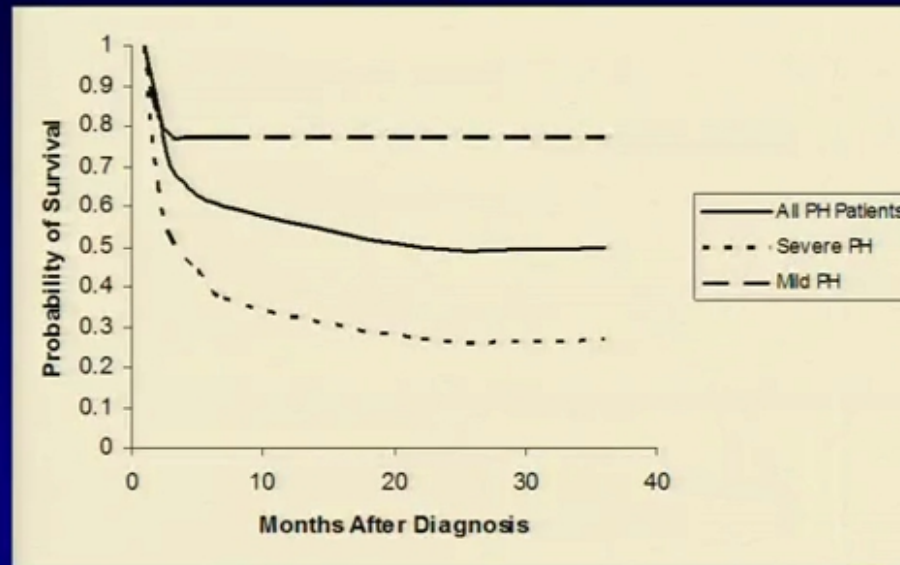
Pronostico en DBP con HP

Multiples series reportan pobre pronostico con alta mortalidad

Boston Children's: sobrevivida de 53% a los 2 años del diagnóstico de HP

Riesgo de mortalidad es mas alto en los primeros 6 meses del diagnóstico

PH is Associated with High Mortality in BPD



Adapted from Khemani E, et al, *Pediatrics* 2007

Sospecha de HP en DBP

- Dependencia prolongada de VM
- Requerimiento alto persistente de Oxigeno
- Episodios de cianosis
- Hipercarbia persistente
- Episodios de edema pulmonar
- Dependencia de diureticos
- Retardo en el crecimiento
- Sospecha de hipoplasia pulmonar
- Presencia de Ducto y/o Foramen persistentes

Evaluación

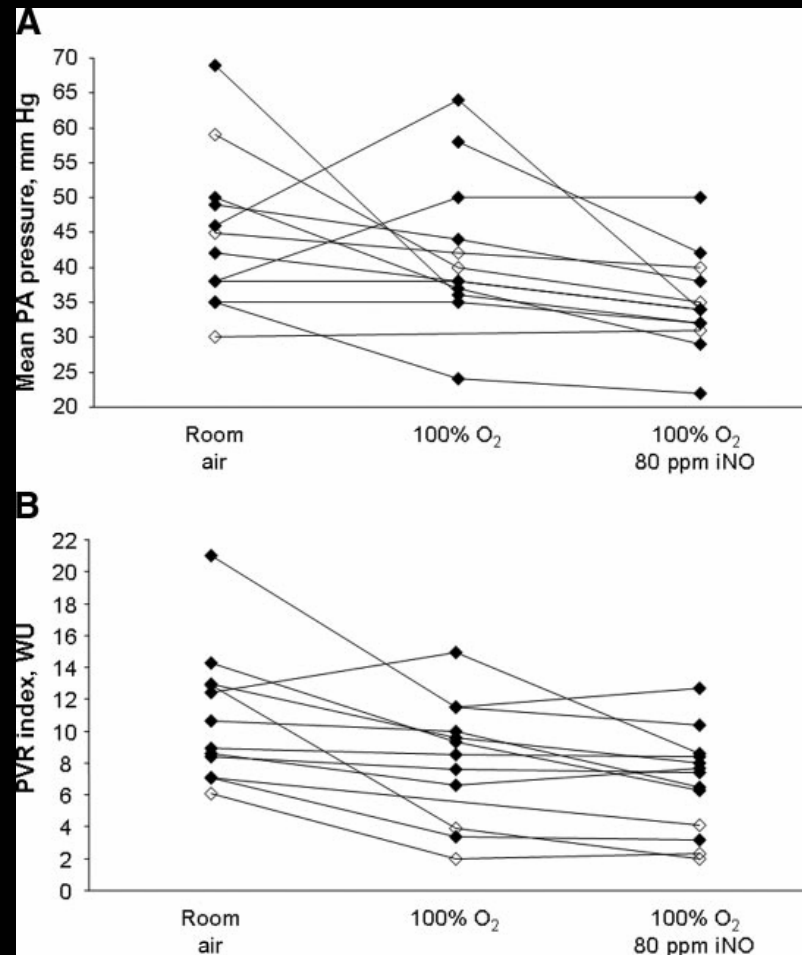
EKG sigue siendo de utilidad para evaluar presencia de RVH y sobrecarga de RV.

Ecocardiografía se ha convertido en estándar preferido por habilidad de evaluar en forma no invasiva RVSP en presencia de Regurgitación Tricuspid.

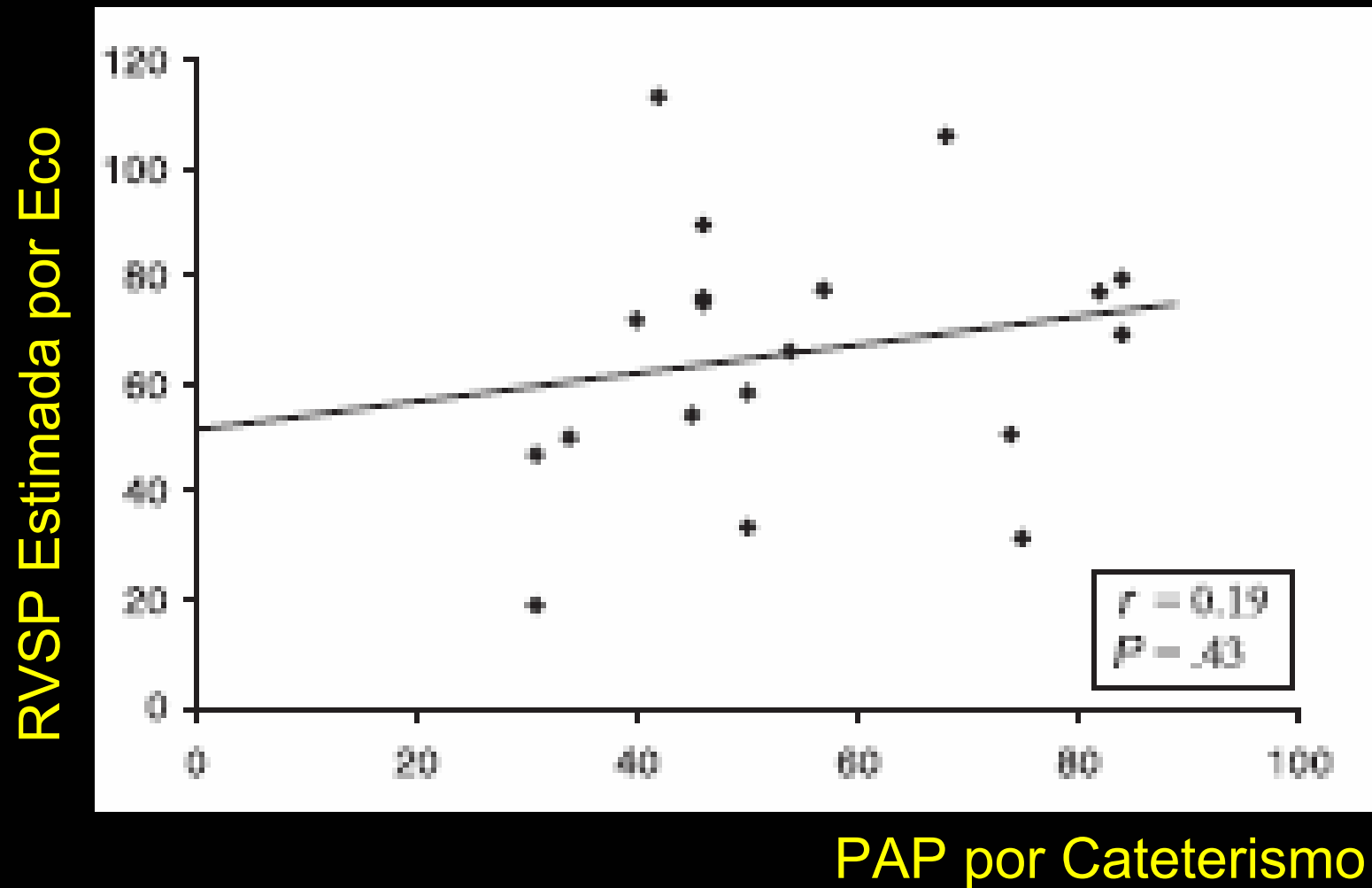
Cateterismo cardiaco sigue siendo recomendado como prueba definitiva.

Cateterismo permite evaluar presiones, IC, Índices de Resistencia, Reactividad Vascular, anatomía

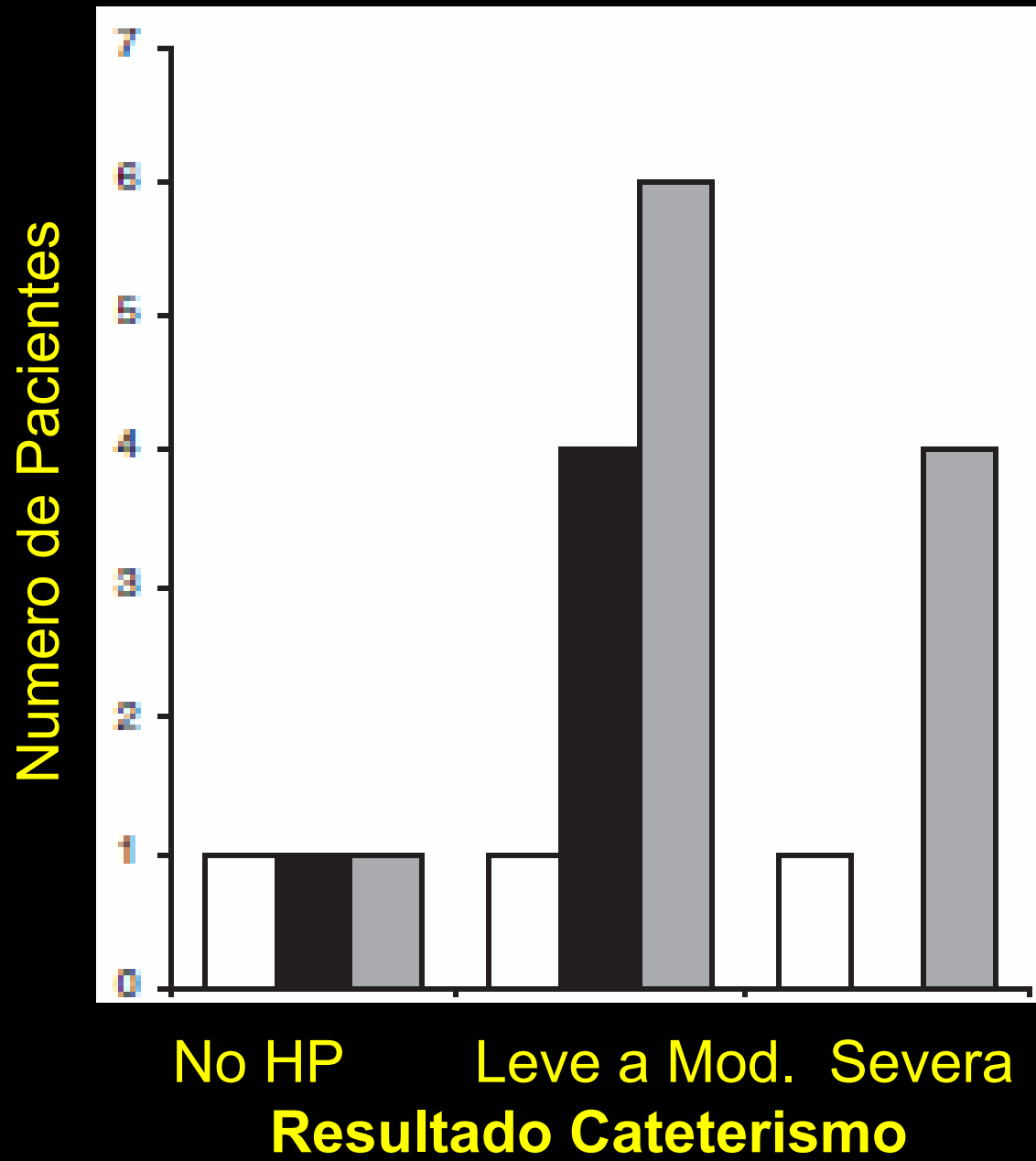
Elevación de la Presión Pulmonar y Reactividad Vascular en DBP



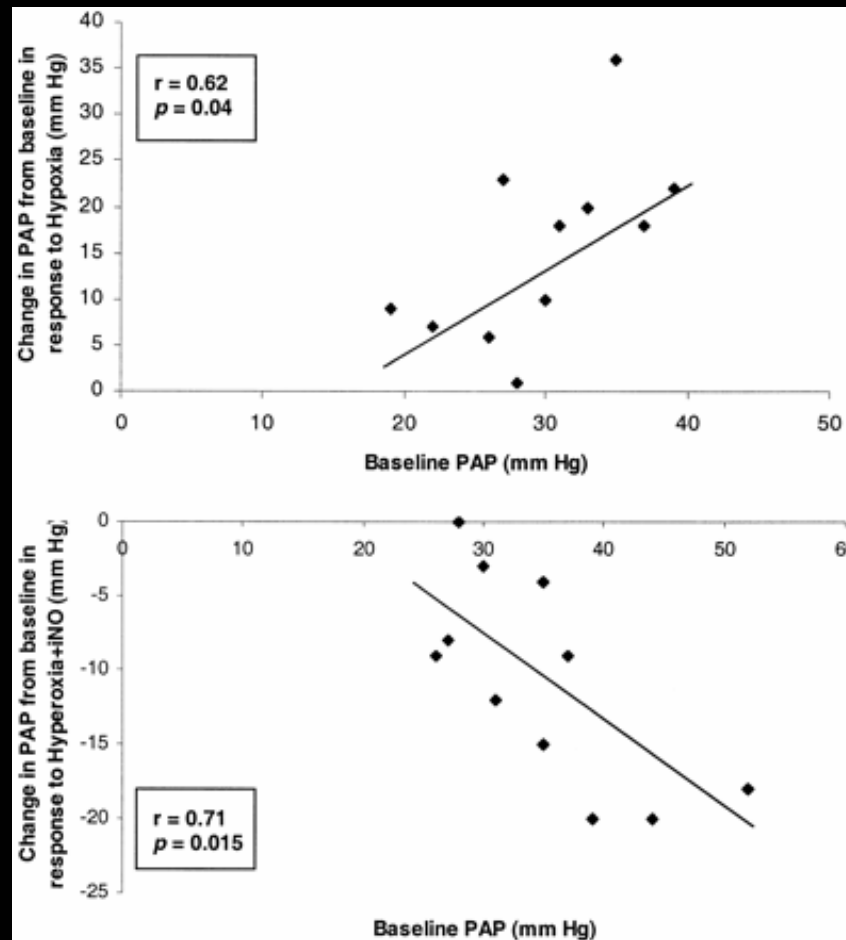
Limitaciones de la Ecocardiografía



Mourani P. 2008



PAP Basal correlaciona con el grado de reactividad



Mourani P. AJRCCM 2004

Recomendaciones Terapeuticas

- Cierre de comunicaciones intracardiacas
- Oxigeno
- Diureticos
- Vasodilatadores
 - Bloqueadores de calcio
 - Inh. PDE5
 - Antagonistas Endotelina

Oxigeno

- Principal objetivo es mantener saturacion adecuada y evitar gasto por incremento en esfuerzo respiratorio
- Proteccion contra los episodios de vasoreactividad
- Gol rasonable es mantener saturacion $>92\%$ tanto en reposo como en actividad y durante el sueño
- Considerar incremento en la suplementacion durante periodos de enfermedad respiratoria intercurrente
- Considerar el soporte no-invasivo (nCPAP)

Diureticos

- Mantener balance hidroelectrolitico adecuado
- Permitir la tolerancia de fluido de mantenimiento diario
- Titular al efecto que permita evitar el edema pulmonar y controlar la sobrecarga del ventrículo derecho
- Preferidos: Tiazidas, Spironolactona, Furosemida

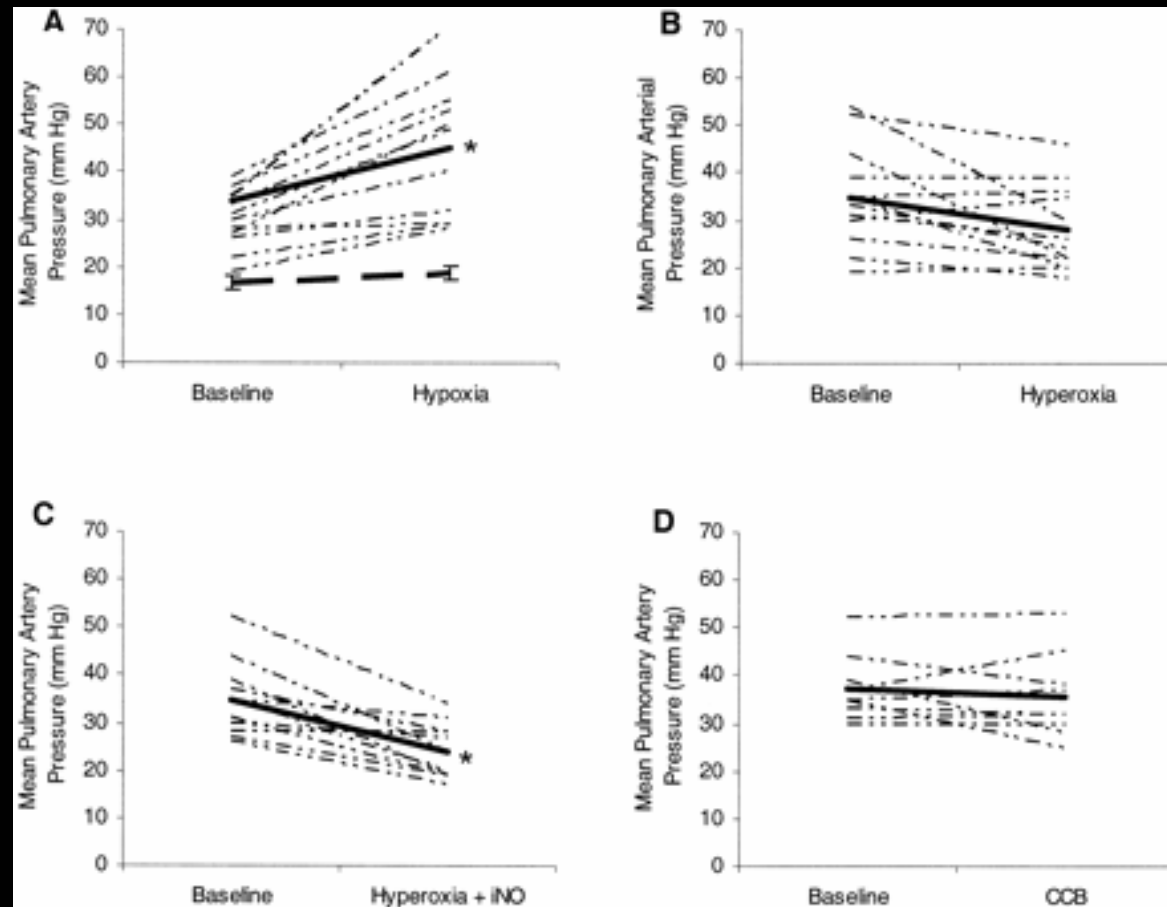
Bloqueadores de Calcio

- Dihidropiridinas (Nifedipina, Amlodipina, Nicardipina) o Benzotiazinas (Diltiazem)
- Estudios limitados en HP pediátrica y DBP
- Uso en pacientes con reactividad demostrada en el cateterismo
- Uso limitado por efectos en presión sistémica

NO inhalado

- NO interactúa con Guanilato ciclasa para incrementar niveles intracelulares de GMPc
- Potente efecto vasodilatador en dosis 10 – 20 ppm (0.0001 – 0.0002%)
- Efecto inmediato pero de acción muy corta
- Requiere de administración continua, no es practico para uso ambulatorio
- Uso reservado para dos situaciones especificas:
 - En el laboratorio de cateterismo cardiaco para evaluar reactividad
 - En presencia de descompensación con falla respiratoria

Efecto de iNO en la reactividad vascular pulmonar en DBP

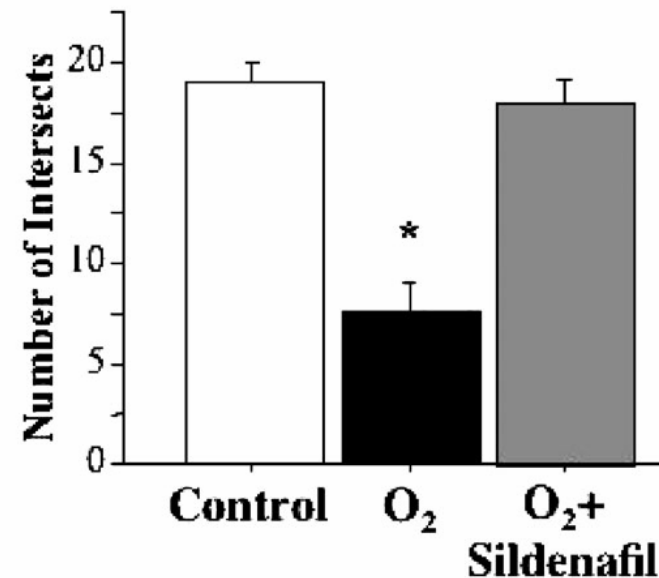
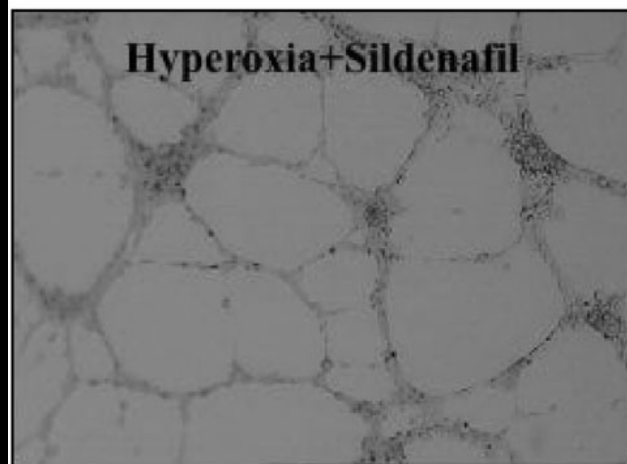
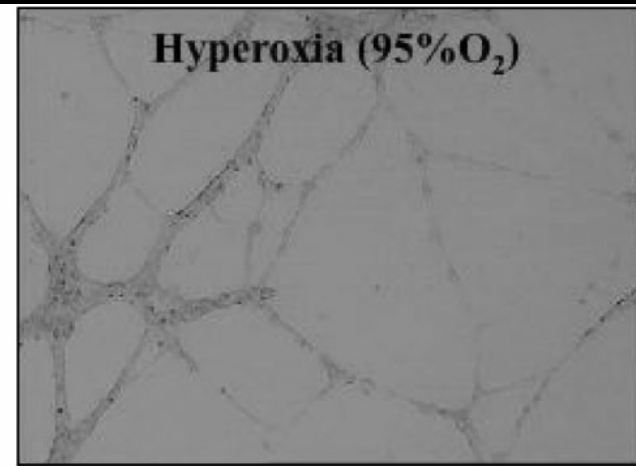
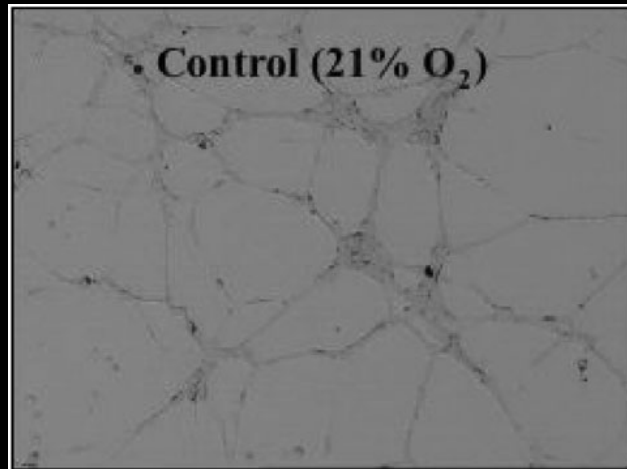


Mourani P. AJRCCM 2004

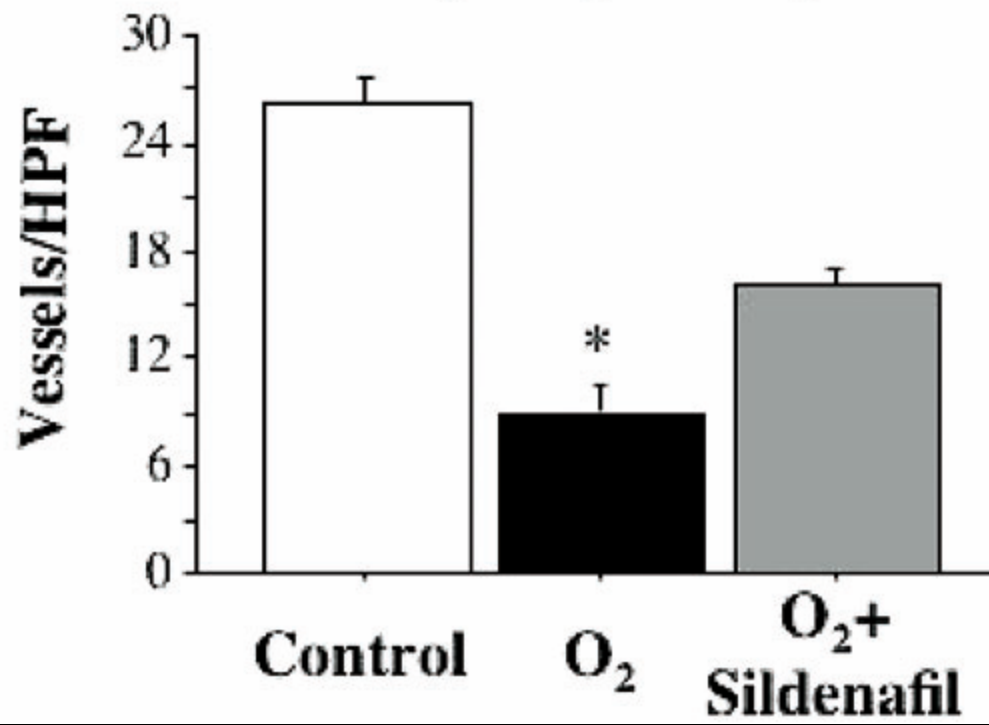
Inhibidores de PDE5 (Sildenafil, Tadalafil)

- Bloquean la degradación de GMPc por PDE5.
- NO interactúa con Guanilato ciclasa para incrementar GMPc intracelular en musculo liso.
- Acción vasodilatadora al promover persistencia de GMPc en presencia de NO
- Múltiples estudios han probado su eficacia en PH
- Experiencia limitada en DBP con PH
- Dosis no bien establecidas en pacientes menores
- Rango de dosis reportadas: 0.5 – 3 mg/kg/ dosis q6-12h

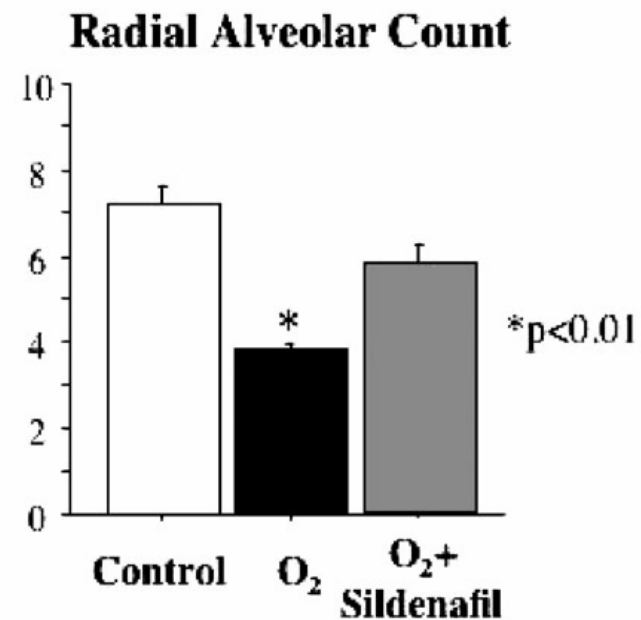
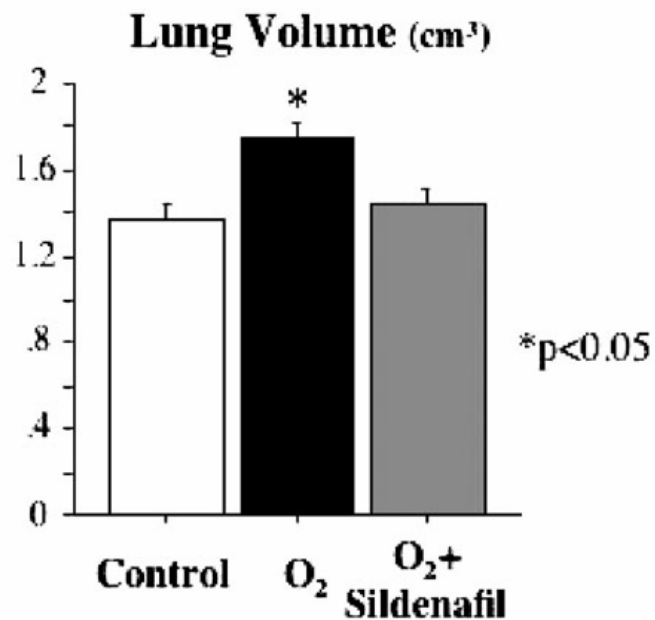
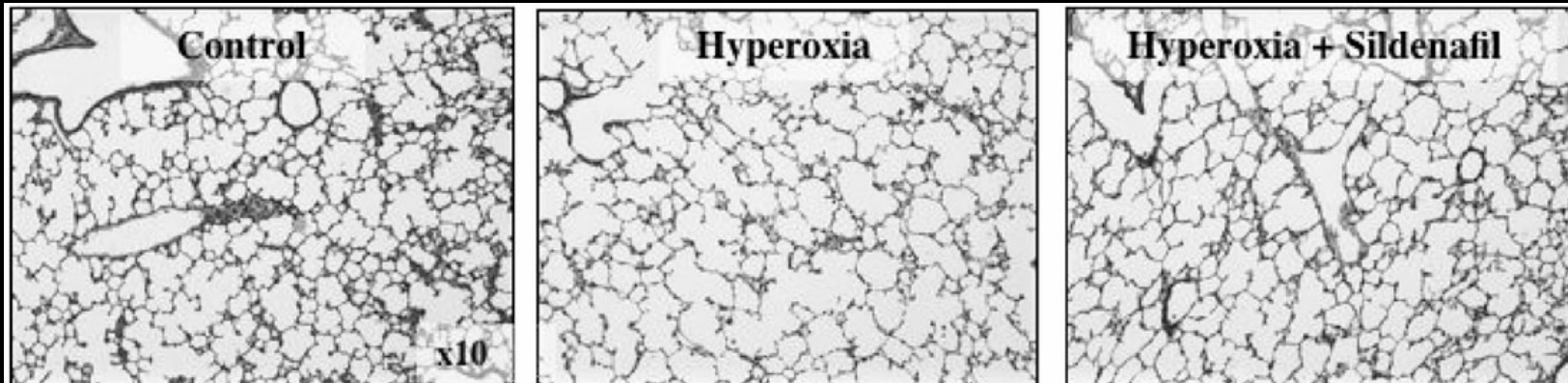
Sildenafil Promueve el Desarrollo Capilar



Capillary density



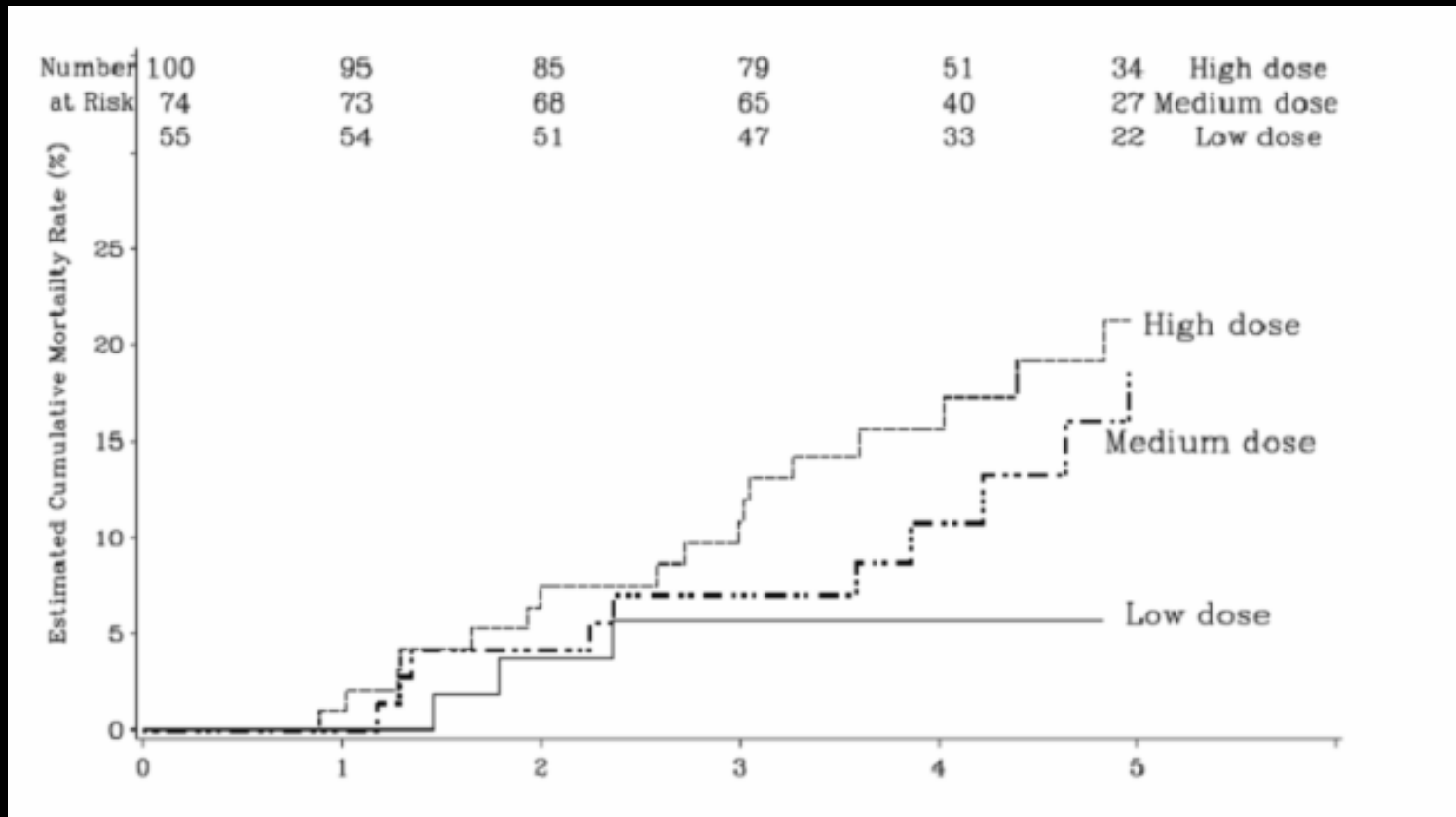
Efecto de Sildenafil en Alveolarización modelo animal de DBP



Peso, kg	Dosis, mg		
	Baja	Media	Alta
≥8 to 20	NA†	10†	20
>20 to 45	10	20	40
>45	10	40	80

Dosis estimadas para mantener concentraciones de 47, 140, y 373 373 ng/mL

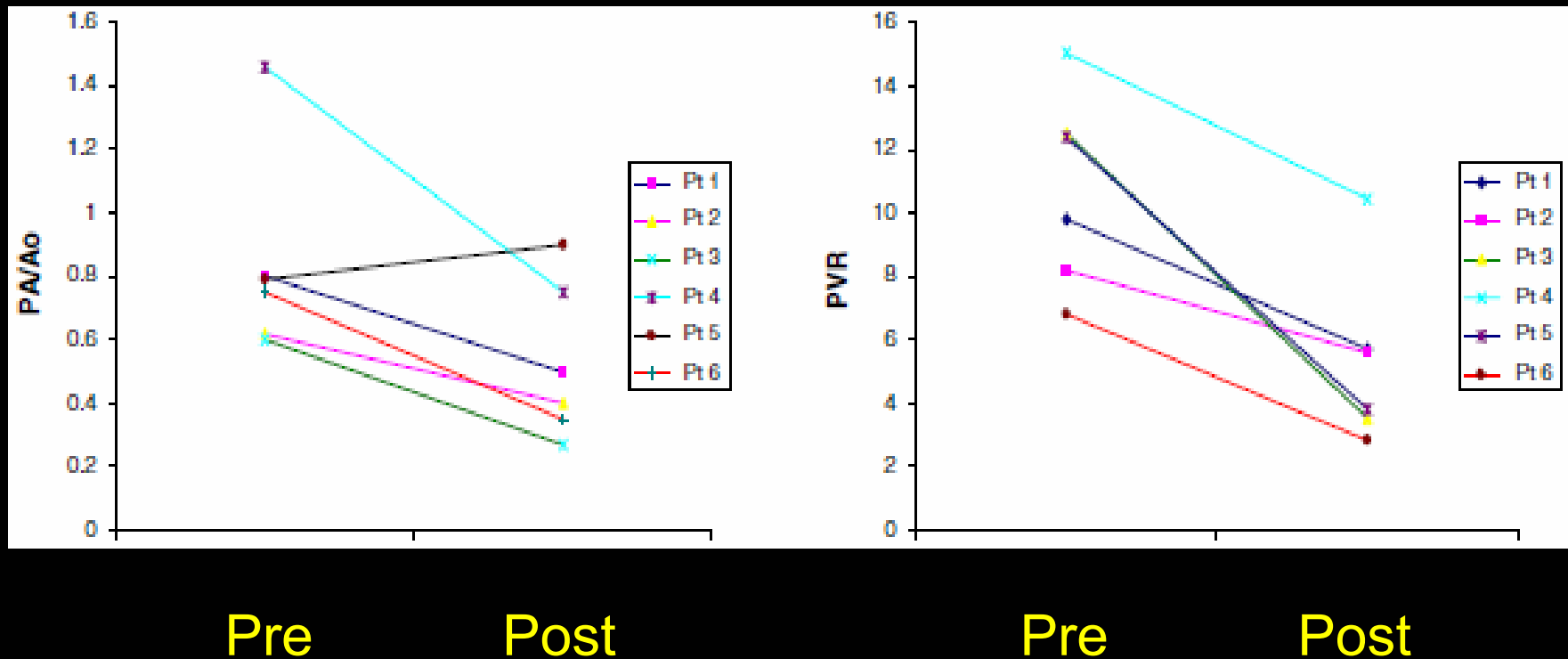
Estudio de Sildenafil en Niños: Diferencias en Sobrevida



Bosentan

- Inhibidor no selectivo de los receptores de Endotelina-1 (ET-A, ET-B)
- Endotelina es un potente vasoconstrictor (ET-A en músculo liso) pero también estimula producción de NO y natriuresis (ET-B)
- Efectos pueden ser limitados por hepatotoxicidad
- No se han establecido dosis en pacientes menores
- Dosis reportadas: 31.25 a 125 mg/día

Estudio de Bosentan en DBP con HP



Krishnan U. Ped Cardiol 2008

Conclusión

- La presencia de HP en pacientes con DBP no debe de desestimarse
- Prevalencia no esta completamente definida debido a falta de estudios adecuados
- Alto índice de sospecha
- EKG y Eco son adecuados como medidas no invasivas de monitoreo y detección
- Cateterismo cardiaco sigue siendo prueba mas adecuada de evaluación
- Recomendaciones terapéuticas limitadas por falta de estudios específicos