



Hipertensión pulmonar persistente en recién nacido – tratamiento

Persistent pulmonary hypertension in the newborn – treatment

Hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido – tratamento

Jairon Stalin León Zambrano ^I
terapistaleonz@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7873-2143>

Yngrid Paola Espín Mancilla ^{II}
pollolita2@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0962-367X>

Vanessa Jacqueline Mina Lastra ^{III}
terapistaminal@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3814-4814>

Correspondencia: terapistaleonz@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Revisión

* **Recibido:** 23 de noviembre de 2022 * **Aceptado:** 12 de diciembre de 2022 * **Publicado:** 19 de enero de 2023

- I. Magíster en Gerencia de Servicio de Salud, Hospital de Niños Roberto Gilbert E., Departamento de Neonatología, Ecuador.
- II. Magíster en Gerencia de Servicio de Salud, Universidad Técnica de Babahoyo, Docente Titular Pre grado Terapia Respiratoria, Ecuador.
- III. Magíster en Gerencia de Servicio de Salud, Hospital de Niños Roberto Gilbert E. Departamento de Pediatría, Ecuador.

Resumen

La hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido es una mala adaptación circulatoria postnatal sumados a factores externos que contribuyen su aparición, siendo primordial la valoración diagnóstica, donde ha actuado eficazmente los avances médicos en el tratamiento sumando el criterio de abordaje del equipo de salud de las unidades de cuidados críticos neonatales mostrando resultados prometedores y con gran tolerabilidad. Objetivo: Describir el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Metodología: se realizó la revisión bibliográfica de artículos del año 2000 hasta el 2020 utilizando las palabras de Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido y tratamiento, obtenidos en Pud med, Scielo, Science direct, Elsevier, Google académico, Revista sanidad militar, Journal of critical care medicine, Journal of the American Academy of Pediatrics, Pak. med. Assoc., y Revista mexicana de pediatría. Conclusión: La información obtenida nos muestra múltiples tratamientos médicos especializados avanzados y tentativo a implementar en las áreas de las unidades críticos neonatales, facilitando su temprano diagnóstico y abordaje terapéutico siendo la valía de tener excelentes resultados en mejora de salud con nuestros pacientes.

Palabras Clave: Hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos; diagnóstico y tratamiento.

Abstract

Persistent pulmonary hypertension in the newborn is a postnatal circulatory maladaptation added to external factors that contribute to its appearance, diagnostic assessment being essential, where medical advances in treatment have acted effectively, adding the approach criteria of the health team of the neonatal critical care units showing promising results and with great tolerability. Objective: To describe the diagnosis and treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn. Methodology: the bibliographic review of articles from the year 2000 to 2020 was carried out using the words Persistent pulmonary hypertension in the newborn and treatment, obtained in Pud med, Scielo, Science direct, Elsevier, Google academic, Military health magazine, Journal of critical care medicine, Journal of the American Academy of Pediatrics, Pak. med. Assoc., and Mexican Journal of Pediatrics. Conclusion: The information obtained shows us multiple advanced and tentative specialized medical treatments to be implemented in the areas of neonatal critical units, facilitating their early diagnosis and therapeutic approach, being the value of having excellent results in improving health with our patients..

Keywords: Persistent pulmonary hypertension in newborns; diagnosis and treatment.

Resumo

A hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido é uma má adaptação circulatória pós-natal somada a fatores externos que contribuem para o seu aparecimento, sendo fundamental a avaliação diagnóstica, onde os avanços médicos no tratamento têm atuado de forma efetiva, agregando os critérios de abordagem da equipe de saúde das unidades de terapia intensiva neonatal mostrando resultados promissores e com grande tolerabilidade. Objetivo: Descrever o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Metodologia: foi realizada a revisão bibliográfica de artigos do ano de 2000 a 2020 utilizando as palavras Hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido e tratamento, obtidos em Pud med, Scielo, Science direct, Elseiver, Google academic, Military health magazine, Journal of critical medicina de cuidados, Jornal da Academia Americana de Pediatria, Pak. med. Assoc., e Mexican Journal of Pediatrics. Conclusão: A informação obtida mostra-nos múltiplos tratamentos médicos especializados avançados e provisórios a implementar nas áreas das unidades críticas neonatais, facilitando o seu diagnóstico precoce e abordagem terapêutica, sendo o valor de ter excelentes resultados na melhoria da saúde dos nossos pacientes.

Palavras-chave: Persistent pulmonary hypertension in newborns; diagnosis and treatment.

Introducción

La HPPRN es un síndrome de fracaso en la adaptación circulatoria al nacer caracterizado por un incremento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) y presencia de cortos circuitos de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o conducto arterioso; contrario a lo que sucede en la hipertensión pulmonar del adulto, en el recién nacido la HPPRN no está definida como una presión específica de la circulación pulmonar (1).

PPHN también puede incluir disfunción del ventrículo derecho en muchos casos. El resultado inmediato de esta patología es flujo sanguíneo pulmonar deficiente e hipoxia posterior (2).

Durante la vida intrauterina el pulmón fetal es un órgano lleno de líquido que no participa en el intercambio gaseoso y ofrece alta resistencia al flujo de sangre. Los pulmones fetales reciben solo el 5-15% del volumen de líquido que sale del ventrículo derecho. La poca tensión de oxígeno

presente durante la vida fetal y la liberación de vasoconstrictores endógenos, como la endotelina-1 y el tromboxano, facilitan el mantenimiento de la alta RVP, la cual sufre una disminución dramática en el nacimiento, ocasiona una disminución del 50% en la presión de la arteria pulmonar y un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar durante los primeros minutos de esta transición (3). La circulación pulmonar es completamente distinta de la sistémica. En el período posnatal, la circulación sistémica exhibe una resistencia vascular mucho mayor que la pulmonar, y responde a estímulos como la presión parcial de oxígeno y las alteraciones en la sangre de manera diferente a la circulación pulmonar. El control del músculo vascular está determinado en gran medida por factores producidos por las células endoteliales. La producción de NO, prostaciclina y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por las células endoteliales conduce a la relajación, mientras que la endotelina, el tromboxano y la prostaglandina F2 inducen la contracción del músculo liso vascular pulmonar (4).

La PVR alta es la característica fisiopatológica característica de la HPPRN, en muchos pacientes, las consecuencias pueden incluir un círculo vicioso de reducción del flujo sanguíneo pulmonar (PBF), hipoxemia, acidosis, ventilación – perfusión desajuste y disfunción cardíaca (5).

La HPPN es generalmente una afección aguda y transitoria, que se presenta poco después del nacimiento. Sin embargo, en algunos casos, para razones que no se comprenden claramente, la HP puede persistir y puede predisponer a PH más adelante en la vida (6).

Incidencia de la Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido

La HPPRN afecta principalmente a los recién nacidos a término y casi a término, aunque algunos bebés prematuros < 32 semanas de gestación muestran evidencia ecocardiográfica de HPPN. La incidencia se estima que la HPPN en recién nacidos a término y casi a término es de 2 por 1000 nacidos vivos, según en un estudio observacional de Walsh Sukys et al que incluyó UCI neonatales en 12 grandes centros académicos durante 1993-1994 (7). Previamente a las nuevas modalidades de tratamiento, la mortalidad estaba en el rango de 30% a 50% (8).

Síntomas clínicos de sospecha de hipertensión pulmonar

El síntoma cardinal es la cianosis central, que coexiste con dificultad respiratoria, acidosis e hipoxia intensa y refractaria (9). Presentación poco después del nacimiento con insuficiencia respiratoria grave, definida como la necesidad de intubación y ventilación mecánica (10).

ECOCARDIOGRAMA Y DIAGNOSTICO

La indicación más frecuente de realización de la ecografía es el diagnóstico o el seguimiento del DAP, seguidos de la valoración fisiopatológica ante inestabilidad hemodinámica, la presencia de soplo cardíaco, la valoración de la transición fetal-neonatal en el prematuro extremo y el cribado de hipertensión arterial pulmonar, lo que coincide con los datos del estudio de El-Kuffash,¹⁴ en el que la valoración del DAP supone el 51% de las indicaciones de esta técnica (11). Puede determinar la presencia e impacto de un conducto arterioso, la fisiopatología en condiciones de inestabilidad hemodinámica o alto nivel de oxígeno requisitos, la evaluación de la función miocárdica en ambos ventrículos para descartar hipertensión pulmonar y para determinar el índice cardíaco (12). La ecocardiografía funcional se usa comúnmente para evaluar estado hemodinámico durante la transición de fetal a circulación posnatal en el recién nacido extremadamente prematuro, para evaluar la presencia y la importancia de PDA, para determinar la fisiopatología subyacente en pacientes con inestabilidad hemodinámica y en recién nacidos con alto contenido de oxígeno (13). La ecocardiografía con contraste o la ecografía con doppler permiten visualizar el cortocircuito auricular o ductal con toda claridad, en sentido derecha-izquierda o bidireccional, así como observar la insuficiencia tricuspídea, valorar la contracción cardíaca y estimar la presión pulmonar. Ante un paciente con HTPP se puede observar pobre contractilidad miocárdica, escaso movimiento del tabique interventricular, desviación del tabique interauricular hacia la izquierda y el flujo turbulento de insuficiencia tricuspídea (3) (14). El grado de hipertensión pulmonar se clasificó en leve (25 a 30 mmHg de presión de la arteria pulmonar), moderada (mayor de 30 a 40 mmHg) y severa (mayor de 40 mmHg) (15).

Preductal y posductal PaO₂

La HPPN es un síndrome caracterizado por la elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar, que da como resultado una mala perfusión pulmonar y más agrava la hipoxia sistemática y del tejido cerebral, resultando en el deterioro de la condición del paciente y aumento de la mortalidad y la morbilidad (16). Una diferencia de PaO₂ preductal/posductal de 20 mmHg o

superior indica la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda, por lo que deben descartarse patologías cardíacas y la HTPP, que se presenta en un 70% de estas alteraciones. Si no hay diferencias y la PCO₂ es baja, se debe considerar cardiopatía congénita cianótica. Si no hay diferencia y la PCO₂ es alta, debe considerarse enfermedad pulmonar severa o grave (17).

FACTORES QUE PREDISPONEN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO.

En el neonato se considera como factor de riesgo: el sexo masculino, la ascendencia racial, la edad de gestación al nacer (35-37 semanas) o de término, desnutrición intrauterina, Apgar bajo y meconio en la vía aérea (18). En el de la misma manera, la hipertensión pulmonar se ha asociado con regulación epigenética anormal de la superóxido dismutasa y factor inducible por hipoxia (19). Otras afecciones incluyen síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, asfixia e hipoplasia pulmonar secundaria a hernia diafragmática congénita. (4)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las terapias para HPPN fueron destinado a reducir la resistencia vascular pulmonar y mejorar la mezcla a nivel de las aurículas y el CAP. En el término recién nacidos, más de un tercio de los pacientes utilizan con frecuencia medicamentos (20) (21).

La prostaciclina

Se descubrió que la prostaciclina en aerosol es un potente vasodilatador pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda falla, ejerciendo una vasodilatación preferencial en regiones pulmonares bien ventiladas (22). La prostaciclina (PGI₂) estimula la adenilato ciclasa para aumentar el nivel de cAMP intracelular, que produce vasodilatación a través de una disminución de la concentración de calcio intracelular. Reciente Los estudios demostraron que la PGI₂ intravenosa puede usarse como terapia de rescate para bebés con PPHN. Sin embargo, la hipotensión sistémica puede suscitar cierta preocupación. La PGI₂ inhalada (p. Ej., iloprost o treprostínil) posee efectos vasodilatadores limitados a la circulación pulmonar, y se ha informado que su eficacia es similar a la del iNO (23). Tienen una vida media corta de 2 a 3 minutos por hidrólisis espontánea, por lo que deben administrarse repetidamente o en forma continua (24). Iloprost (Ilomedin1; Schering AG, Berlín, Alemania) se administró por inhalación con un

nebulizador de chorro (CX3, NE-V16 / EN1; Omron, Hoofddorp, Países Bajos) en dosis de 1 a 2,5 mg / kg con un intervalo de 2 a 4 horas entre dosis para todos los pacientes según lo recomendado en la literatura (25). Chotigeat et al. informó un caso de HPPN del recién nacido que tuvo hipoxia a pesar de la alta frecuencia oscilación, fármacos inotrópicos y sildenafil oral. Aerosolizado iloprost se administró a través del tubo nasotraqueal y se indujo mejora significativa de la oxigenación. Oxigenación mejorada y la ecocardiografía mostró reducción de la presión pulmonar (26).

Sildenafil

Un reciente ensayo multicéntrico evaluó el uso de sildenafil intravenoso en recién nacidos a término y a corto plazo con HP y encontraron mejora sostenida de la oxigenación acompañada de una buena tolerabilidad (27). El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 5 que inhibe la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que conduce a la vasodilatación (28). El cGMP elevado eventualmente conduce a una reducción niveles de calcio intracelular y la supresión de lisas Proliferación muscular (29). Mejoró el estado hemodinámico, con mejor funcionamiento del ventrículo derecho, mayor oxigenación de la sangre por mejor flujo pulmonar (30). En bebés con hipertensión pulmonar, los beneficios propuestos son presiones más bajas de la arteria pulmonar y, en última instancia, mejoría en la supervivencia (31). Basado en datos farmacocinéticos en recién nacidos con HPPN, el sildenafil intravenoso se administra como una carga de 0,42 mg / kg durante 3 horas (0,14 mg / kg / h) seguido de 1,6 mg / kg / día como mantenimiento continuo infusión (0,07 mg / kg / h (32).

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 (33). Respuesta a milrinona se definió por una mejora del 20% en el índice de oxigenación. Los resultados secundarios incluyeron ecocardiografía índice de rendimiento cardíaco (es decir, contractilidad del miocardio, gasto y aporte cardíacos, índices clínicos de perfusión sistémica (es decir, lactato, déficit de bases, gasto urinario) y resultados clínicos (tiempo hasta la extubación, supervivencia) (34).

Oxigenación de membrana extracorpórea

En general, la supervivencia de los recién nacidos con HPPN después de la terapia con ECMO es del 80% y la ECMO venoarterial se usa con mayor frecuencia para facilitar el acceso. Hay pocos predictores de buenos resultados en lactantes con hipertensión pulmonar secundaria (HPPN) que requieren ECMO. Un mayor peso al nacer, una puntuación de Apgar a los 5 min más alta, la ausencia de HDC y el diagnóstico posnatal de HDC se asocian con una mejora en la supervivencia (35). El éxito inicial en recién nacidos fue porque el apoyo de ECMO podría interrumpir la espiral de hipoxia y acidosis implacables por enfermedades pulmonares graves hipertensión (36). De hecho, algunos autores han sugerido que la mejora en la oxigenación observada con ONi debe ser utilizado como una ventana para una canulación ECMO más segura y que los recién nacidos tratados con VOAF e NOi deben considerarse para ECMO en un OI más bajo que los tratados convencionalmente (37).

Óxido nítrico inhalado

El NO inhalado se administra directamente a la microvasculatura pulmonar y, por lo tanto, tiene un inicio de acción muy rápido. También permite que los efectos vasodilatadores del NO inhalado sean más pronunciados en regiones pulmonares bien ventiladas, lo que resulta en la disminución del desajuste ventilación-perfusión (38). Actúa mediante el aumento de los niveles intracelulares de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en el músculo liso promoviendo la vasodilatación. Aprobado para mejorar la oxigenación en recién nacidos a término con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave (HRF) y HPPN (39). El tratamiento debe iniciarse a una dosis de 20 partes por millón (ppm), ya que identifica la mayoría de los casos "sensibles" y rara vez se asociado con efectos secundarios. la administración de bajas dosis de óxido nítrico provoca una mejora sostenida en el intercambio de gases en los recién nacidos (40). Lo que se considera un buen pronóstico y refleja reversibilidad de la causa de la HPPRN (41). Estudios de seguimiento, de 12 a 24 meses, indican que el NO no altera significativamente tampoco la incidencia de enfermedad pulmonar crónica ni deterioro del neurodesarrollo (42).

De todas maneras, hasta un 30% de los pacientes pueden no responder al tratamiento con ONi, este es el criterio básico para la búsqueda de terapias vasodilatadoras pulmonares alternativas o coadyuvante (43).

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

La VAFO es una modalidad ventilatoria que consigue una ventilación alveolar adecuada utilizando volúmenes tidal (V_t) muy bajos, iguales o inferiores a los de espacio muerto (V_d) ($<2,5$ ml/kg) a frecuencias muy por encima de la fisiológica (más de 3/Hz min) (1 Hz= 60 ciclos/min). Se utiliza como terapia de rescate ante el fracaso de la VMC, no existe una evidencia clara de que el uso de VAFO de manera temprana ofrezca importantes ventajas sobre la ventilación convencional, y tampoco hay una indicación clara para que sea tratamiento de primera línea, ya que los resultados globales comparados con la VMC no han mostrado mejoría (44). La terapia con VOAF se combinó con óxido nítrico inhalado. La sugerencia de que la eficacia del iNO depende de la idoneidad del reclutamiento alveolar también es respaldado por un análisis retrospectivo de datos de niños mayores que se inscribieron en un ensayo aleatorizado multicéntrico del uso de ONi en el tratamiento de enfermedades con falla aguda respiratorias hipóxicas (45).

CONCLUSIÓN

En el análisis llevado a cabo de recolección de datos bibliográficos se ha demostrado hallazgos de avances médicos especializados, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacido, considerando la importancia relevante en revisión, valoración y aplicación en la UCIN neonatal, siendo la HTPP un síndrome de fracaso en la adaptación circulatoria al nacer caracterizado por un incremento en la resistencia vascular pulmonar, considerando otras anomalías propias del recién nacido enfermo que conllevan a la patología mencionada. El ecocardiograma es el estándar Gold en el diagnóstico de HTPP seguido de la condición fisiopatológica de inestabilidad hemodinámica. No obstante, la aplicación y valoración de Pao_2 preductal/posductal en el R.N. con H.T.P.P. se ha convertido en una herramienta útil de distinción en patologías cardiacas y la enfermedad en cuestión. Lo sobresaliente de la investigación es el uso de la prostaciclina en aerosol teniendo eficacia similar al uso de óxido nítrico inhalado, induciendo a una mejora en la oxigenación y una reducción de la presión de la arteria pulmonar. Finalmente, se suma el tratamiento de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) asociando una mejora supervivencia del recién nacido con HTPP.

Referencias

- 1.-Carrera Muiños, S., Cano Villalpando, C., Fernández Carrocera, L., Cordero González, G., Corral Kassian, E., Barrera Martínez, I., & Yllescas Medrano, E. (2016). Uso de óxido nítrico inhalado en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Perinatología y Reproducción Humana*, 30(2), 69–74. doi:10.1016/j.rprh.2016.06.007
- 2.- Al Omar S, Salama H, Al Hail M, Al Rifai H, Bunahia M, El Kasem W, Siddiqui FJ, Dilawar M, Yassin H, Masud F, Mohamed A, Mansour A. Effect of early adjunctive use of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on the outcome of pulmonary hypertension in newborn infants. A feasibility study. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016 Sep 16;9(3):251-9. doi: 10.3233/NPM-16161. PMID: 27589542.
- 3.-Arias D, Narváez C. Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. *Repert. Med. Cir.* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 13 de marzo de 2021];25(4):219-27. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/105>
- 4.- Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2013 May-Jun;89(3):226-42. doi: 10.1016/j.jped.2012.11.009. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23684454.
- 5.- Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Aug;20(4):262-71. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.001. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25843770.
- 6.- Varghese N, Rios D. Pulmonary Hypertension Associated with Bronchopulmonary Dysplasia: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019 Dec 1;32(4):140-148. doi: 10.1089/ped.2018.0984. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31871821; PMCID: PMC6918524.
- 7.-Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(3):579-Contents. doi:10.1016/j.pcl.2009.04.004
- 8.-Sociedad Colombiana de Neumología Pediátrica. Guías de práctica clínica. Hipertensión arterial pulmonar en niños ~[consultado 12 Marzo 2021]. Disponible en: <http://issuu.com/acnp/docs/hipertension-arterial-20120203-005511?e=3790791/2664823>
- 9.-Dr. J. Figueras. HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO. [Internet]; Manual MSD versión para profesionales, Sección Neonatología. Servicio Pediatría U. Integrada. ICGON. Enero 2000. [Consultado 21 de marzo del 2021] Disponible en <https://www.msdmanuals.com/es-ec>.

- 10.- Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):79-87. doi: 10.1542/peds.2012-0496. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23209104; PMCID: PMC3529942.
- 11.- Molina Hernández OR, Ariz Milián Od, Ariz Pupo M, González Ojeda GR, Brito Machado E, Saura Hernández Md. Utilidad de la ecocardiografía en la etapa neonatal. *Acta Méd Centro [Internet]*. 2017 [citado 17 Mar 2021];, 11(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/814>
- 12.- Rodrigo Hernández-Benítez, Rosario Becerra-Becerra, Functional echocardiography in the neonatal intensive care unit: experience in a tertiary level hospital, *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, Volume 73, Issue 5, 2016, Pages 325-330, ISSN 2444-3409, <https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.11.005>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444340917000383>)
- 13.- Corredera A, Rodríguez MJ, Arévalo P, Llorente B, Moro M, Arruza L. Ecocardiografía funcional en cuidados intensivos neonatales: experiencia en una unidad española a lo largo de un año [Functional echocardiography in neonatal intensive care: 1 year experience in a unit in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Sep;81(3):167-73. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.11.026. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24387937.
- 14.- Razzaq A, Iqbal Quddusi A, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci*. 2013;29(5):1099-1104. doi:10.12669/pjms.295.3728
- 15.- Arteaga-Mancera MP, Leboreiro-Iglesias J, Bernárdez-Zapata I, et al. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar de recién nacido. *Rev Sanid Milit Mex*. 2017;71(1):15-21.
- 16.-Tang Z, Jiang M, Ou-Yang Z, Wu H, Dong S, Hei M. High mobility group box 1 protein (HMGB1) as biomarker in hypoxia-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical and in vivo pilot study. *Int J Med Sci*. 2019 Aug 6;16(8):1123-1131. doi: 10.7150/ijms.34344. PMID: 31523175; PMCID: PMC6743282.1
- 17.- Kadivar M, Kiani A, Kocharian A, Shabanian R, Nasehi L, Ghajarzadeh M. Echocardiography and management of sick neonates in the intensive care unit. *Congenit Heart Dis*. 2008 Sep-Oct;3(5):325-9. doi: 10.1111/j.1747-0803.2008.00209.x. PMID: 18837810.

- 18.-Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014 Mar;38(2):78-91. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.004. PMID: 24580763; PMCID: PMC3942674.
- 19.- Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, Deruelle P, Pennaforte T; French Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013 Mar;106(3):169-77. doi: 10.1016/j.acvd.2012.12.005. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23582679.
- 20.- Roofthoof MT, Elema A, Bergman KA, Berger RM. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Med.* 2011;2011:858154. doi: 10.1155/2011/858154. Epub 2011 May 24. PMID: 21660250; PMCID: PMC3109632.
- 21.- Abdel Mohsen AH, Amin AS. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-minya university hospital in egypt. *J Clin Neonatol.* 2013 Apr;2(2):78-82. doi: 10.4103/2249-4847.116406. PMID: 24049749; PMCID: PMC3775141.
- 22.- Janjindamai W, Thatrimontrichai A, Maneenil G, Chanvitan P, Dissaneevate S. Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Indian Pediatr.* 2013 Oct;50(10):934-8. doi: 10.1007/s13312-013-0263-1. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23798625.
- 23.- Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, Lin HC. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol.* 2018 Feb;59(1):15-23. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.09.011. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28923474.
- 24.- Dres. Graciela Rodríguez, Anaela Ferrari, Raquel Pérez, Miguel Martell, Lic. Marisa Burgueño. Prostaciclina inhalatorias en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido – Casos clínicos. *Arch Pediatr Urug*, [Internet].2006; [Consultado 10 marzo 2021]; 77(3): 267-272. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v77n3/v77n3a10.pdf>.
- 25.- Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, Ozturk K. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Dec;49(12):1205-13. doi: 10.1002/ppul.22985. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24420987.
- 26.- Gokce I, Kahveci H, Turkyilmaz Z, Adakli B, Zeybek C. Inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension in very low birth weight infants: a report of two cases. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2012 [Consultado el 23 de marzo 2021];62:388–91

- 27.-Steiner M, Salzer U, Baumgartner S, Waldhoer T, Klebermass-Schrehof K, Wald M, Langgartner M, Berger A. Intravenous sildenafil i.v. as rescue treatment for refractory pulmonary hypertension in extremely preterm infants. *Klin Padiatr.* 2014 Jul;226(4):211-5. doi: 10.1055/s-0034-1375697. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25010126.
- 28.- Chandrasekharan, P.K., Rawat, M., Madappa, R. et al. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. *matern health, neonatol and perinatol* 3, 6[Internet]; (2017). [Consultado 22 marzo 2021] pp 1-16. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0045-1>. Disponible en: <https://mhnpjjournal.biomedcentral.com>.
- 29.-Abounahia FF, Abu-Jarir R, Abounahia MF, Al-Badriyeh D, Abushanab D, Abu-Ghalwa M, Mansour A, Kurdi B, Al-Rifai H. Prophylactic Sildenafil in Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Pilot Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* 2019 Nov;39(11):1093-1107. doi: 10.1007/s40261-019-00834-0. PMID: 31414269; PMCID: PMC6800408.
- 30.-Vega Candelario, Rodolfo. "Monoterapia con sildenafilo en pacientes con hipertensión pulmonar grave." *Revista Cubana de Medicina Militar [En línea]*, 49.1 (2020): 15-29. Web. 14 mar. 2021
- 31.-Thompson EJ, Perez K, Hornik CP, Smith PB, Clark RH, Laughon M; Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Steering Committee. Sildenafil Exposure in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol.* 2019 Feb;36(3):262-267. doi: 10.1055/s-0038-1667378. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30081404; PMCID: PMC6996478.
- 32.-Sharma, V., Berkelhamer, S. & Lakshminrusimha, S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *matern health, neonatol and perinatol* 1, 14[Internet];(2015). [Consultado 10 de marzo 2021], pp. 2-18, <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0015-4>. Disponible en: <https://mhnpjjournal.biomedcentral.com>
- 33.-González-López RA, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, et al. Experiencia del tratamiento de hipertensión arterial pulmonar persistente en un centro hospitalario. *Rev Mex Padiatr.* 2017;84(2):48-53.
- 34.- 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 Jan;14(1):74-84. doi: 10.1097/PCC.0b013e31824ea2cd. PMID: 23132395.

35.- Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr.* 2013 Sep 2;1:23. doi: 10.3389/fped.2013.00023. PMID: 24400269; PMCID: PMC3864198.

36.- Maslach-Hubbard A, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med.* [Internet]. 2013[Consultado el 22 marzo 2021]; Nov 4;2(4):29-39. doi: 10.5492/wjccm. v2. i4.29. PMID: 24701414; PMCID: PMC395387

37.- Karimova A, Brown K, Ridout D, et al Oxigenación por membrana extracorpórea neonatal: patrones de práctica y predictores de resultado en el Reino Unido *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2009; 94: F129-F132.

38.-Baker CD, Abman SH, Mourani PM. Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014;27(1):8-16. doi:10.1089/ped.2013.0323

39.-Nair J, Orié J, Lakshminrusimha S. Successful Treatment of a Neonate with Idiopathic Persistent Pulmonary Hypertension with Inhaled Nitric Oxide via Nasal Cannula without Mechanical Ventilation. *AJP Rep.* 2012 Nov;2(1):29-32. doi: 10.1055/s-0032-1305797. Epub 2012 Feb 22. PMID: 23946901; PMCID: PMC3653519.

40.-Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Perez JA, Roy BJ, Keszler M; Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J Perinatol.* 2003 Jun;23(4):300-3. doi: 10.1038/sj.jp.7210908. PMID: 12774137.

41.-Juan José Gasque Góngora MD. Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacido. *Revista mexicana pediátrica.* [Internet]; 2014 [Consultado el 24 de marzo 2021]Vol. 81, Núm. 5 pp 183-193. Disponible en, <http://www.medigraphic.com/rmp>.

42.- Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2 Suppl): e19-24. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.008. PMID: 21238701.

43.- Silvera Fernando, Mele Alicia, Costas Mariela, Viña Mariela, Hermida Magdalena, Di Lucci Enrique et al. Hipertensión pulmonar e hipoxemia grave en recién nacidos. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2007 Dic [citado 2021 Mar 29]; 78(4): 270-280. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812492007000400003&lng=es.

44.-J. Pérez Rodríguez. Recomendaciones sobre ventilación de alta frecuencia en el recién nacido. Asociación española de pediatría. [Internet]; 2002, [Consultado 15 de marzo 2021]. Volumen 57. Número 3, pp, 238-243, DOI: 10.1016/S1695-4033(02)77911-3; Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org>.

45.- Kathleen M. Ventre and John H. Arnold. High Frequency Oscillatory Ventilation. In: Wheeler D., Wong H., Shanley T. (eds) Care Medicine Pediatric Critical. Springer, London [Internet]; (2014). [Consultado 15 marzo 2021] pp 175-19, https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6356-5_10; Disponible en: <https://link.springer.com>.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).