



## PROTOCOLO MÉDICO

Diagnóstico y Manejo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Periodo Neonatal en la Unidad de Neonatología.

Diagnosis and Management of Pulmonary hypertension Persistent in Period Neonatal in the Unit of Neonatology.

**María Victoria Narváez Barros<sup>1</sup>, Luis Enrique Chancusig Paladines<sup>2</sup>**

Recibido: 2023/02/01 Aprobado: 2023/04/07 Publicado: 2023/06/30

## FICHA CATALOGRÁFICA

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Diagnóstico y Manejo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Periodo Neonatal en la Unidad de Neonatología. Protocolo Médico. Código SCG-IL-FL-001. Versión 1. Quito. Unidad de Neonatología HECAM.

### CAMBios. 2023, v.22 (1): e892

<sup>1</sup>Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad de Neonatología. Quito – Ecuador.

maria.narvaezba@iess.gob.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0927-0321>

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad de Neonatología. Quito – Ecuador.

dr.luis.chancusig@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8684-8140>

### Correspondencia HECAM:

Avenida 18 de septiembre y Avenida Universitaria S/N,  
Quito -Ecuador.

Código postal: 170402

Teléfono: (593) 26449900

### Correspondencia autor:

María Victoria Narváez Barros

Rumipamba Calles OE3 Bourgeois N34-375 N34C Abelardo Moncayo. Quito-Ecuador.

Código postal: 17014

Teléfono: (593) 987713419

Copyright: ©HECAM

## AUTORIDADES

Dr. Jorge Luis Peñaherrera Yáñez, Gerente General (E) HECAM

Dr. Mauricio Rodrigo Gaibor Vásconez, Director Técnico (E) HECAM

## EQUIPO DE REDACCIÓN Y AUTORES

Dra. María Victoria Narváez Barros, Unidad de Neonatología, HECAM

Dr. Luis Enrique Chancusig Paladines, Unidad de Neonatología, HECAM

## EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN

Dra. Cecilia Patricia León Vega, Coordinadora General de Control de Calidad, HECAM

Dr. Santiago Gonzalo Cárdenas Zurita, Coordinador General de Investigación, HECAM

Dra. Rocío Del Carmen Quisiguíña Aldaz, Coordinadora General de Docencia, HECAM

Dr. Hugo Enrique Miranda Maldonado, Coordinador General de Hospitalización y Ambulatorio, HECAM

Dr. Washington German Soria Cruz, Jefe de Área de Materno Infantil, HECAM

Dra. Yessenia Marisol Freire Gavilanes, Jefe de la Unidad de Neonatología, HECAM

Dra. Karla Geovanna Flores Simbaña, Médica de la Coordinación de Control de Calidad, HECAM

## EDICIÓN GENERAL

Unidad de Neonatología

Este protocolo es de tipo clínico para diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar en el Período Neonatal, con la finalidad de normativizar los criterios diagnósticos y manejo terapéutico de la Hipertensión Pulmonar Persistente en los recién nacidos a término y prematuros.

## GENERAL EDITION

Neonatology Unit

This protocol is of a clinical nature for the diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension in the Neonatal Period, in order to standardize the diagnostic criteria and therapeutic management of Persistent Pulmonary Hypertension in term and premature newborns.

## CONTENIDO

- |                  |  |
|------------------|--|
| 1. Introducción  | 6. Actividades                                   |
| 2. Objetivos     | 7. Ruta del paciente                             |
| 3. Alcance       | 8. Complicaciones y/o desviaciones del protocolo |
| 4. Marco Teórico | 9. Anexos  |
| 5. Involucrados  |  |

### CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (1) Ene-Jun 2023

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n1.2023.892>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

## 1. INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) es una emergencia médica en la etapa neonatal con una alta morbilidad y mortalidad en los neonatos.

Este se caracteriza por una elevación sostenida de la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP). Previamente referido como una circulación fetal persistente que es habitualmente el resultado de una transición pulmonar incompleta al nacer. La causa puede ser idiopática, consecuencia del manejo en terapia prenatal con medicamentos, neumonía, sepsis, ó a una hernia diafragmática congénita con hipoplasia pulmonar. Descrita por primera vez por Gerson y colaboradores en 1969, esta patología ocurre en 2 a 6 de cada 1 000 recién nacidos vivos y se estima que del 7 al 20% de los neonatos que sobreviven a la HPPRN desarrollan alteraciones a mediano o largo plazo tales como enfermedad pulmonar crónica, déficit auditivo, hemorragia intracraneal y secuelas neurológicas<sup>1</sup>. La mortalidad informada en la literatura varía entre un 10 a 20% y entre 10 y 50% en países en vías de desarrollo. La tasa de mortalidad ha disminuido mucho en la última década, pero aún queda mucho por hacer para mejorar el cuidado neonatal de esta afección en muchas áreas de países en la región latinoamericana<sup>2</sup>.

**Palabras clave:** Hipertensión Pulmonar; Neonatología; Síndrome de Circulación Fetal Persistente; Recién Nacido; Enfermedades del Recién Nacido; Cuidado Intensivo Neonatal.

### ABSTRACT

Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a medical emergency in the neonatal stage with high morbidity and mortality in neonates.

It is characterized by a sustained elevation of pulmonary vascular resistance. Previously referred to as a persistent fetal circulation it is usually the result of incomplete pulmonary transition at birth. The cause may be idiopathic, a consequence of prenatal drug therapy management, pneumonia, sepsis, or a congenital diaphragmatic hernia with pulmonary hypoplasia. First described by Gerson et al. in 1969, this pathology occurs in 2 to 6 of every 1,000 live newborns and it is estimated that 7 to 20% of neonates who survive persistent pulmonary hypertension of the newborn develop medium or long-term alterations such as chronic pulmonary disease, hearing impairment, intracranial hemorrhage and neurological sequelae<sup>1</sup>. Mortality reported in the literature varies between 10 to 20% and between 10 and 50% in developing countries. The mortality rate has decreased greatly in the last decade, but much remains to be done to improve neonatal care of this condition in many areas of countries in the Latin American region<sup>2</sup>.

**Keywords:** Hypertension, Pulmonary; Neonatology; Persistent Fetal Circulation Syndrome; Infant, Newborn; Infant, Newborn, Diseases; Intensive Care, Neonatal.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General

Normatizar los criterios diagnósticos y manejo terapéutico de HPPRN a término y prematuros en la Unidad de Neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM).

### 2.2 Objetivos específicos

- Definir y establecer los criterios diagnósticos de la HPPRN en la Unidad de Neonatología del HECAM.
- Normatizar las estrategias terapéuticas de manera sistemática y optimizar el cuidado del recién nacido tanto del Personal de Enfermería como del Personal Médico.
- Sistematizar el manejo terapéutico para hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en Unidad de Neonatología del HECAM.

## 3. ALCANCE

Este protocolo es de tipo clínico para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en el periodo neonatal. Está creado por la Unidad Técnica de Neonatología y dirigido a la jefatura, médicos tratantes, médicos residentes asistenciales, médicos posgradistas, jefatura de enfermería y enfermeras, con la finalidad de normatizar los criterios diagnósticos y manejo terapéutico de la HPPRN a término y prematuros en la Unidad de Neonatología del HECAM

## 4. MARCO TEÓRICO

### Definiciones:

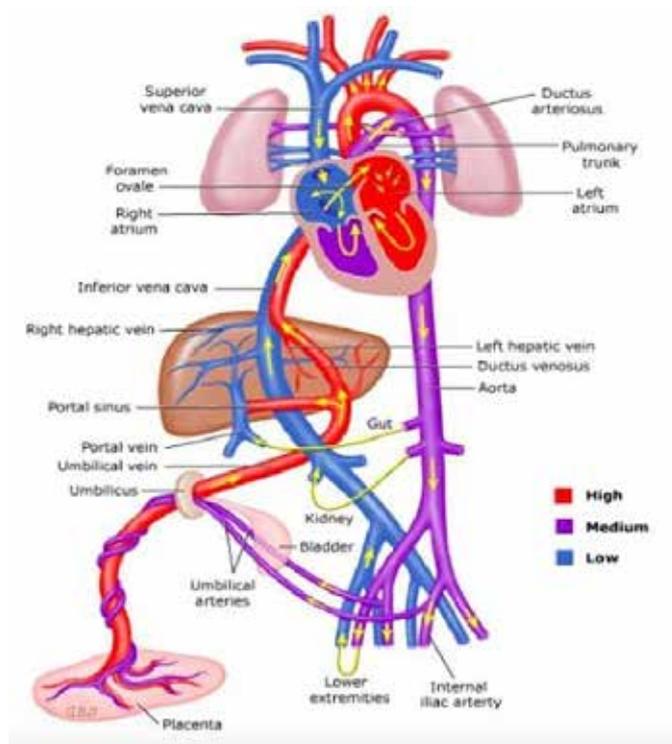
- Hipertensión pulmonar: es una patología de la circulación pulmonar producida por alteraciones intrínsecas del endotelio vascular pulmonar, o la presencia de enfermedades cardíacas, pulmonares subyacentes o sistémicas.
- HPPRN: es una afectación en la cual la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) se mantiene anormalmente elevada luego del nacimiento, resultando en un hipoflujo pulmonar con o sin *shunt* (cortocircuito) de derecha a izquierda a través del conducto arterioso o del foramen oval<sup>3</sup>.

### Fisiología:

#### Circulación fetal y postnatal

En el feto, los circuitos pulmonar y sistémico operan en paralelo. Los pulmones fetales se encuentran colapsados y ocupados por líquido amniótico, estos no son funcionales y se encuentran básicamente en etapa de desarrollo, la misma que la realiza en un medio hipóxico; en la vida fetal la hematosis se realiza en la placenta, la vena umbilical se encarga de llevar sangre con alta concentración de O<sub>2</sub>, que posteriormente se une con la vena intrahepática para continuar con la vena cava inferior, en donde se mezcla con sangre venosa llevando así sangre mezclada a la aurícula derecha, en donde la mayor parte de sangre pasa a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda, mientras que el 7% de la sangre que llega a la aurícula derecha pasa al ventrículo derecho desde donde se inyecta hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar; de este volumen, el 90%, pasa a través del ductus hacia la aorta la misma que se mezcla con la sangre procedente del ventrículo izquierdo y retorna a la placenta a través de las arterias umbilicales<sup>3</sup> (Figura 1). Por lo tanto, el flujo pulmonar es escaso y la pequeña cantidad que reciben los pulmones es básicamente para mantener la perfusión de los alveolos mas no para la homeostasis; por tal razón, la RVP es muy alta y supera a la sistémica en el feto.

Figura 1. Circulación fetal



Fuente. Ann R Stark, MD Eric C Eichenwald, MD Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. 2018 UpToDate

En la circulación postnatal, el retorno venoso pasa a través del corazón derecho a las arterias pulmonares, la RVP cae y permite que exista un flujo pulmonar y se produzca el intercambio de gases. La sangre oxigenada regresa al lado izquierdo del corazón y se bombea a la circulación sistémica para administrar oxígeno a los tejidos. No se produce mezcla entre los dos lados de la circulación.

### Circulación transicional

Los principales ajustes circulatorios ocurren al nacer ya que, el pulmón del recién nacido (RN) inicia su función principal que es el intercambio de gases, esto se consigue gracias a la disminución progresiva de la RVP, acompañada del aumento inmediato de la resistencia vascular sistémica (RVS) y de esta manera iniciando la circulación normal. Los factores que contribuyen al aumento postnatal de la RVS son la eliminación de la placenta, la oleada de catecolaminas asociada con el nacimiento y el entorno extrauterino relativamente frío. Los factores que promueven la disminución posnatal de RVP son la expansión del pulmón con aire, el líquido de los alveolos se absorbe rápidamente y se establece el intercambio gaseoso.

### Patogenia:

La HPPRN no debe ser considerada como una entidad nosológica, ya que, son muchas las enfermedades de etiología diversa que por diferentes mecanismos producen la elevación de la RVP y la consecuente hipertensión pulmonar. La identificación de la

causa es importante para el tratamiento etiológico y para estimar el pronóstico<sup>4</sup>.

● **Subdesarrollo:** Existe una disminución del área de corte transversal del lecho vascular pulmonar o hipo desarrollo con un incremento de la reactividad de los vasos pulmonares a la hipoxia. Esta anomalía ocurre en:

- Hipoplasia pulmonar
- Hernia Diafrágica Congénita (HDC)
- Malformación Pulmonar Congénita (Enfermedad Adenomatosa Quística)
- Agenesia renal
- Oligohidramnios que acompañan Uropatía Obstruccion y Restricción del Crecimiento Fetal.

● **Mal desarrollo:** Ocurre en los pulmones bien desarrollados, pero con un lecho vascular anormal caracterizado por engrosamiento anormal de la capa muscular de las arteriolas. Las afecciones asociadas con la HPPRN causadas por mal desarrollo vascular incluyen<sup>6</sup>:

- RN postérmino.
- Cierre prematuro del ductus arterioso causado por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o foramen oval.
- Resistencia vascular placentaria alta como ocurre en la preeclampsia.
- Hipoxia intrauterina crónica.
- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo Total.

● **Mala adaptación:** En la mala adaptación, el lecho vascular pulmonar se desarrolla normalmente y la hipertensión pulmonar se produce secundaria a vasoespasmo de la arteria pulmonar como consecuencia de hipoxia severa aguda, hipercapnia y/o acidosis por enfermedad parenquimatosa pulmonar. En la Mala adaptación ocurre<sup>5</sup>:

- Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM)
- Síndrome de Dificultad Respiratoria
- Neumonía / Sepsis
- Otros estados patológicos como son hipercapnia, hipotermia etc.

### Factores de Riesgo:

Se consideran como factores de riesgo para HPPRN ciertos estados patológicos maternos, así como factores ligados al nacimiento. Tabla 1.

**Tabla 1. Factores de Riesgo para HPPRN.**

Prenatales	Postnatales
Preeclampsia	Nacimiento por cesárea
Diabetes materna	RN pretérmino tardío (34 a 36 semanas 6 días)
Sobrepeso y obesidad	RN postérmino (Mayor a 42 semanas)
Uso de AINEs (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, metamizol)	
Consumo de drogas y tabaquismo	

Fuente. Golombek S, Sola A, Lemus L, SIBEN M del C de Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. 1 de mayo de 2017; 18(5):e327-443. Modificada por: Autores.

### 5. INVOLUCRADOS

**Tabla 2. Personal de salud involucrado en la aplicación del protocolo**

Cargo	Responsabilidad / Autoridad
Jefe de la Unidad	Garantizar la aplicación del protocolo y vigilar su cumplimiento.
Médicos Tratantes, Médicos Residentes Asistenciales, Médico Posgradista.	Conocer el protocolo, sistematizar la evaluación inicial, sospecha clínica y diagnóstico, aplicar el manejo terapéutico del servicio.
Jefe de Enfermeras	Garantizar la aplicación del protocolo y vigilar su cumplimiento.
Enfermeras	Conocer el protocolo, aplicar métodos diagnósticos y manejo terapéutico.

Fuente. Unidad Técnica de Neonatología. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. HECAM. Elaborado por: Autores.

### 6. ACTIVIDADES

#### Diagnóstico:

##### • Hallazgos Clínicos

Se sospecha clínicamente de HPPRN cuando se presenta los siguientes signos:

- RN con signos de dificultad respiratoria después del nacimiento que se acompaña de cianosis e hipoxemia desproporcionadas al grado de patología pulmonar<sup>6</sup>.
- Presencia de labilidad en la oximetría de pulso (cambios súbitos y desproporcionados de la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)) frente a estímulos como el llanto, cambios de posición, colocación de accesos venosos, sondas orogástricas, cambio de pañal y otros procedimientos.
- Al examen físico puede encontrarse ruidos cardíacos anómalos, con la presencia de soplo sistólico de regurgitación tricuspídea<sup>4</sup>.

Frente a la sospecha clínica se recomienda realizar la prueba de gradiente pre y postductal, que se describe a continuación.

##### • Determinación del Gradiente Preductal

Es útil para confirmar la presencia de *shunt* o cortocircuito de derecha a izquierda a nivel ductal que existe en el 50 a 60% de los RN con HPPRN<sup>3</sup>. Figura 2.

**Figura 2. Caracterización de la función ventricular y dirección del cortocircuito para realizar diagnóstico diferencial y conocer las dianas farmacológicas.**

VALORACIÓN POR ECOCARDIOGRAMA	CORTOCIRCUITO POR EL CA DE IZQUIERDA A DERECHA	CORTOCIRCUITO POR EL CA DE DERECHA A IZQUIERDA
Conocido por el FO de derecha a izquierda	Diagnóstico de trabajo: Circulación pulmonar dependiente de conducto (estenosis silicópida, atresia pulmonar, estenosis pulmonar crítica) Tratamiento: PGE1	Diagnóstico de trabajo: HPPN Tratamiento (70% respondedores) Reclutar el pulmón iON (30% no respondedores) Sildenafil Mifedrona Vasopresina
Conocido por el FO de izquierda a derecha	Normal Diagnóstico de trabajo: Enfermedad paraincubada sin hipertensión pulmonar Tratamiento: Sulfonamidas Antibióticos Reclutar el pulmón PEEP	Diagnóstico de trabajo: Distensión ventricular izquierda o hipertensión pulmonar venosa. Gasto sistémico dependiente del ventrículo derecho Tratamiento: Mifedrona PGE1 iON CONTRAINDICADO

CA: Conducto arterioso, FO: Foramen oval, PGE1: Prostaglandina E 1, HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal, iON: Óxido Nítrico inhalado, HD: Hernia diafragmática, SAM: Síndrome de aspiración de meconio, AgP: Agenesia pulmonar, AT: atresia tricuspídea, DS: Déficit de surfactante, RLPF: Retención de líquido pulmonar fetal, DVPAT: drenaje venoso pulmonar anómalo total, AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, VD: ventrículo derecho, VI: Ventrículo izquierdo. Imagen histopatológica con hiperplasia concéntrica de las capas de la arteria cortesia del Dr. Guillermo Ramón García. Departamento de Patología HIMFG. Ecocardiograma cortesía Dr. Julio Erdmenger Orellana. Cardiología HIMFG. Modificado de: Lakshminrusimha S. Semin Perinatol. 2014 Mar;38(2):78-91.

Fuente: Villanueva D. Programa de Actualización Continua. PAC. Fed Nac Neonatol México AC. 2016; 4:82. ISBN:978-607-443-552-8<sup>21</sup>

Esta prueba consiste en medir el grado de oxigenación pre y postductal, se puede medir por determinación de la SpO<sub>2</sub> en oximetría de pulso o presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) en gasometría<sup>7</sup>.

##### • Saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)

Se realiza utilizando un oxímetro de pulso. Para la medición de la oxigenación pre ductal, se deberá colocar el sensor de oximetría únicamente en la mano o muñeca derecha y para determinación de la oxigenación postductal, se deberá colocar el sensor en la mano o muñeca izquierda; además, se puede utilizar las extremidades inferiores. Este método es de fácil aplicación y no requiere de procedimientos invasivos como es la punción arterial<sup>8</sup>.

##### • Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)

Este método se realiza a través de la medición de gases sanguíneos arteriales, específicamente la PaO<sub>2</sub>, para lo cual se debe

realizar una punción arterial en los mismos territorios pre y post ductales utilizados en oximetría de pulso. Habitualmente no es un método de uso frecuente en neonatología por lo cruento que resulta este procedimiento.

La existencia de una oxigenación preductal mayor que la postductal se produce cuando existe una relación anormal entre las grandes arterias, y la sangre desoxigenada procedente de la arteria pulmonar, pasa a la aorta descendente a través del ductus arterioso. En la Tabla 3 se muestra la diferencia en la oxigenación pre o postductal que se observa al aplicar ambos métodos.

**Tabla 3. Diagnóstico de HPPRN según gradiente pre-postductal.**

METODO DE MEDICIÓN	
OXIMETRÍA DE PULSO	GASOMETRÍA ARTERIAL
SpO <sub>2</sub>	Con PaO <sub>2</sub> entre 80-150 mmHg para que sea significativa la medición diferencial debe ser Preductal mayor o igual 15-20mmHg que postductal.
Preductal Mayor o igual 3% postductal	Con PaO <sub>2</sub> entre 33-55 mmHg para que sea significativa la medición diferencial debe ser: Preductal mayor o igual 10 mmHg que postductal

**Fuente:** Golombek S, Sola A, Lemus L, SIBEN M del C de. **Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. 1 de mayo de 2017; 18(5):e327-44<sup>3</sup>. Modificada por: Autores.**

Una prueba negativa no excluye el diagnóstico, pues cuando hay un cortocircuito significativo de derecha a izquierda a nivel de foramen oval o cuando hay hipoflujo pulmonar sin shunt, no se produce esta diferencia pre – post ductal. Si el gradiente pre y postductal en normal y se mantiene la sospecha clínica se recomienda la valoración ecocardiografía ya que este en el método diagnóstico confirmatorio<sup>3</sup>.

### • Índice de Oxigenación (IO)

En HPPRN no es lo más adecuado; su mayor debilidad es que el valor de la presión media de la vía aérea no sólo depende de la gravedad de la patología pulmonar sino también de la habilidad del médico neonatólogo tratante para ventilar a los RN<sup>3</sup>.

### • Ecocardiograma

Es el método estándar de oro en HPPRN, la técnica doppler es un excelente complemento no invasivo para estimar la presión de la arteria pulmonar que se detecta en más del 90%. La Organización Mundial de la Salud ha definido HPPRN como una presión sistólica de la arteria pulmonar >30 mmHg<sup>3</sup>. Las ventajas del Ecocardiograma son:

- Determina la severidad de la HPPRN.
- Descarta alteraciones estructurales (transposición de grandes vasos, retorno venoso anómalo o atresia pulmonar u otras).
- Permite además la caracterización de la función ventricular y dirección del cortocircuito para poder diferenciar la etiología y discernir entre fármacos que pueden mejorar o empeorar la situación hemodinámica<sup>9</sup>.

### • Radiología

Su uso puede ser complementario pues la mayoría de los estudios son normales, pero llama la atención la desproporción entre las necesidades de oxígeno y las escasas alteraciones radiológicas.

Al ser secundaria a una neumonía o hernia diafragmática, se observarán las lesiones específicas respectivas de consolidación pulmonar o la presencia de asas intestinales en el tórax.

### Tratamiento:

Una vez establecido el diagnóstico de HPPRN se aplican las medidas terapéuticas, inclusive algunas de ellas se pueden aplicar frente a la sospecha clínica.

### • Medidas Generales y de Sostén

- Manejo mínimo: evitar estímulos innecesarios como agitación, llanto, punciones venosas, aspiración de secreciones.

- Mantener ambiente térmico neutro: evitar hipertermia e hipotermia mantener temperatura entre 36-36,5 (axilar) o 36,5- 37,5 (rectal), la hipertermia aumenta consumo de O<sub>2</sub> y aumenta la acidemia.

- Balance hidroelectrolítico y prevenir o corregir alteraciones metabólicas:

- Balances hídricos negativos y valorar el aporte hídrico diario según el peso, balance hídrico, tensión arterial, diuresis y densidad urinaria. Tabla 4.
- Glucemia entre 60-90 mg/dl.
- Mantener calcemia y magnesemia en los valores normales (calcio sérico: 1.1 – 1.4 mmol/L o 4,4 – 5,6 mg/dl); magnesio: 1,26-2,1 mEq/l)<sup>10</sup>.
- Evitar uso de diuréticos (Morbilidad asociada: hipotensión, hipokalemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipoacusia, trastornos a largo plazo).
- Evitar pH anormal mantener > 7,15 - < 7,50

### • Uso de sedantes y parálisis muscular

Indicado en casos muy severos, con gran labilidad de la oxigenación y ‘lucha’ con el ventilador, se recomienda el uso de sulfato de morfina o fentanilo además se puede incluir bloqueadores neuromusculares como rocuronio<sup>3</sup>.

### • Surfactante

En algunos neonatos prematuros tardíos o de término las enfermedades parenquimatosas pulmonares están frecuentemente asociadas a deficiencia de surfactante, inactivación del mismo o ambos. Los estudios reportan reducción de la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (del inglés ECMO) y más efectividad cuando se administra tempranamente en el curso de la enfermedad<sup>3</sup>.

### • Oxigenación y Soporte Ventilatorio

1. Durante el manejo inicial se recomienda tener un monitor

de SpO<sub>2</sub> en posición pre ductal y otro postductal para determinar si hay un shunt ductal de derecha a izquierda.

- La administración de la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) debe ser la necesaria para mantener SpO<sub>2</sub> preductal entre 91% como mínimo y 96% como máximo (programar alarmas en 90% y 97%). La administración de oxígeno se puede realizar a través de cánula nasal, Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o Ventilación Mecánica Invasiva (VMI)<sup>10</sup>.
- En el caso de VMI se recomienda mantener presión positiva al final de la espiración (PEEP) entre 6- 8mmhg, evitar presiones o volúmenes exagerados en inspiración o tiempo inspiratorio prolongado; los parámetros gasométricos esperados son pH de 7,25-7,30, PaO<sub>2</sub> pre ductal de 55-70mmHg y PaCO<sub>2</sub> de 45-50mmHg (gasometría arterial).
- Ventilación de alta frecuencia (VAF) está indicada cuando otros tipos de ventilación no han sido efectivos; puede mejorar los niveles de oxígeno y de CO<sub>2</sub> en la sangre (indicado en presión inspiratoria máxima (PIM) >30 cmH<sub>2</sub>O)<sup>11</sup>.
- Oxigenación por membrana transcórporea (ECMO) se usa como terapia de rescate cuando la VAF y el NO o sildenafil fracasan en el tratamiento de los neonatos graves con HPPRN.
- El destete del ventilador debe ser en tiempo oportuno, sin demoras, pero lento y gradual sólo después de un periodo de relativa estabilidad con oxemias normales durante 12-24 horas.

El uso de agentes inotrópicos está indicado cuando hay signos de disminución del gasto cardíaco, o cuando existe una perfusión renal disminuida. Los inotrópicos recomendados son dopamina, dobutamina, en algunos casos se puede usar a adrenalina y norepinefrina ya que incrementan la presión sistémica y pueden mejorar el gasto cardíaco en neonatos con HPPRN, sin embargo su uso debe ser bien analizado ya que también pueden tener efecto sobre la presión pulmonar<sup>3</sup>.

**• Tratamiento Farmacológico**

El objetivo fundamental del tratamiento consiste en dilatar la vasculatura pulmonar y disminuir la relación entre la Presión Arterial Pulmonar y la Presión Arterial Sistémica<sup>3</sup>.

**- Óxido Nítrico (NO)**

Es uno de los más importantes reguladores de la presión y flujo sanguíneo vascular. El NO es un gas administrado por inhalación para difundirse rápidamente a las células del músculo liso vascular pulmonar y producir vaso-relajación. Para su uso se debe tomar en cuenta algunas recomendaciones que se exponen en la Tabla 6<sup>12</sup>.

El NO se administra por medio de un equipo dosificador especial, que a través de un inyector de flujo introduce el gas en rama inspiratoria del ventilador en la concentración deseada. Las dosis y administración se exponen en la Figura 3.

**Tabla 4. Líquidos y electrolitos en el Recién Nacido.**

Aporte basal: Según peso y edad postnatal				
Días de vida	menor a 750g	750-1 000g	1 000-1 500g	Mayor a 1 500g
1-2	100ml/kg/día	80ml/kg/día	70-80ml/kg/día	70-80ml/kg/día
3-7	150- 200ml/kg/día	100-150ml/kg/día	80-150ml/kg/día	100-150ml/kg/día
7-28	120-180ml/kg/día	120-180ml/kg/día	120-180ml/kg/día	120-180ml/kg/día

Fuente: Tomado del Protocolo de Manejo de Líquidos y electrolitos en el Recién Nacido Prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. HCAM 2018

**• Perfusión Óptima**

Mantener un valor de Hematocrito adecuado evitando hiperviscosidad (Hematocrito >45% menor 65%)

Se recomienda mantener la tensión arterial (TA) sistólica en el RN a término entre 70-80 mmHg y TA media de 40-55 mmHg. En el caso de prematuros. Tabla 5.

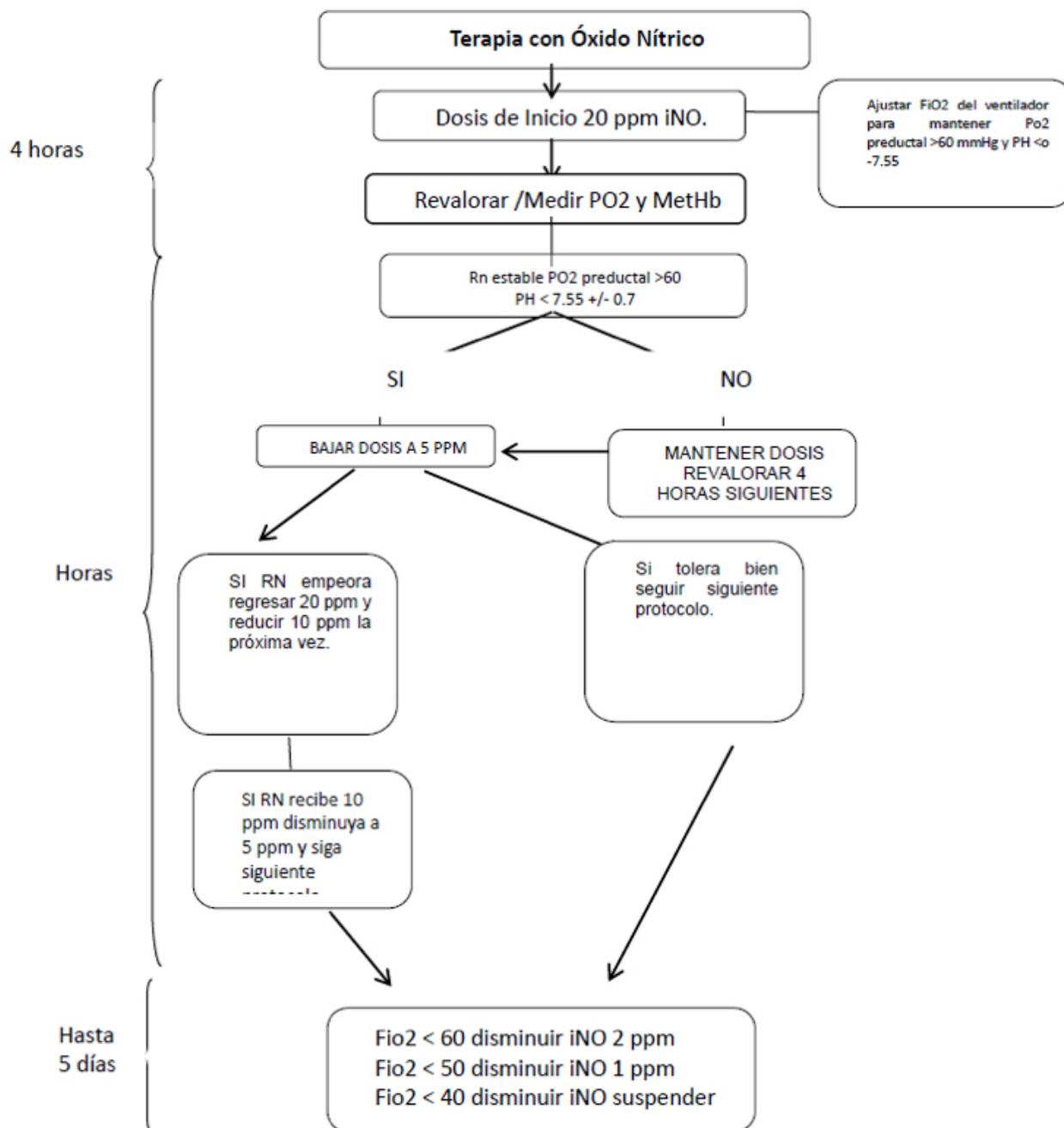
Lamentablemente no todos los pacientes con HPPRN responden al NO. En la mayoría de los estudios la tasa de respuesta reportada es cercana al 60%. Existen varios factores determinantes del tipo de respuesta, entre ellos el más importante es el tipo de patología que ocasiona la HPPRN; la HDC es una condición que clásicamente no responde al NO<sup>3</sup>. Figura 4.

**Tabla 5. Criterios de Hipotensión en el RN.**

PESO (Gramos)	<1 000	1 000-1 500	1 501-2 500	>2 500
EDAD GESTACIONAL (Semanas)	23-27	28-33	34-37	>37
EDAD GESTACIONAL POSNATAL (Días)	<b>TENSION ARTERIAL MEDIA (mmHg)</b>			
1-3	<30	<30	<35	<40
4-7	<30	<33	<35	<45
>7	<30	<35	<40	<50

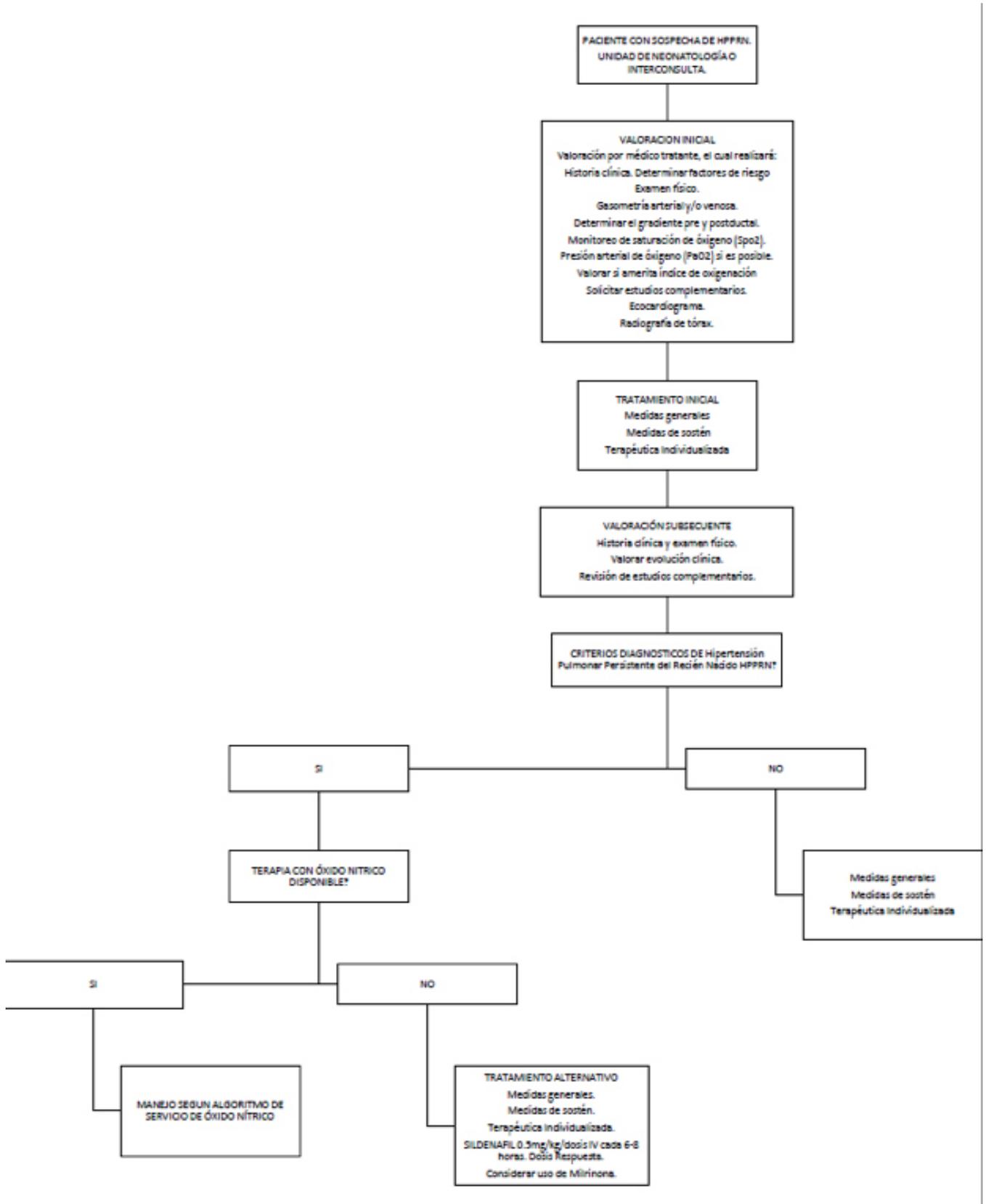
Fuente: Tomado del Protocolo de Shock Séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. HCAM 2016.

Figura 3. Algoritmo de Manejo con NO en pacientes con HPPRN en el periodo neonatal en la Unidad Técnica de Neonatología Hospital Carlos Andrade Marín.



Fuente: Golombek S, Sola A, Lemus L, SIBEN M del C de. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. 1 de mayo de 2017;18(5):e327-44<sup>3</sup>. Modificado por: Autores.

Figura 4. Algoritmo de Manejo de Pacientes con HPPRN en el Periodo Neonatal en la Unidad Técnica de Neonatología Hospital Carlos Andrade Marín.



Fuente: Unidad Técnica de Neonatología. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. HECAM. Elaborado por: Autores.

**Tabla 6. Recomendaciones para el uso de Óxido Nítrico en el Recién Nacido (modificado de la American Academy of Pediatrics).**

- 1.- RN con falla respiratoria hipóxica: deben tratarse en centros con experiencia en proveer tratamiento ventilatorio complejo (incluida VAF) y terapias de rescate o ser trasladados a tiempo.
- 2.- Debe administrarse de acuerdo a las indicaciones, dosis, modo de administración y monitoreo.
- 3.- Se debe realizar un ecocardiograma para descartar cardiopatía congénita y evaluar HPPRN.
- 4.- El tratamiento con NO, debe ser dirigido por médicos calificados y experimentados en su uso.
- 5.- Si el RN requiere traslado, este debe realizarse sin interrumpir NO.

**Fuente:** Golombek S, Sola A, Lemus L, SIBEN M del C de. **Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. 1 de mayo de 2017;18(5):e327-44<sup>3</sup>. Modificado por: Autores.**

### - Sildenafil - Inhibidor Selectivo de la Fosfodiesterasa<sup>5</sup>

Las fosfodiesterasas es una enzima importante que regula la relación vascular pulmonar, es de administración oral y es considerado como un medicamento promisorio para el tratamiento de la HPPRN, especialmente en aquellos sitios donde no se encuentra disponible el NO<sup>4,13</sup>.

### Dosis – administración

Dosis: se indica 0,5 a 2 mg por kg dosis cada 6- 8 horas

### - Milrinona

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, que provoca la liberación de calcio en el miocito cardíaco y de la musculatura lisa, consiguiendo aumento de la contractibilidad miocárdica y vasodilatación por relajación de la musculatura lisa vascular con disminución de las resistencias vasculares pulmonares. La milrinona es un fármaco utilizado como terapia de emergencia sobre todo cuando existe falla en el uso de NO, en otros casos ha mostrado efectividad en cuadros de HPPRN con disfunción ventricular izquierda<sup>3</sup>.

## 7. RUTA DEL PACIENTE

**Tabla 5. Ruta de pacientes con HPPRN en el Período Neonatal**

Paciente	El paciente será atendido en: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urgencias pediátricas o interconsulta dentro otra unidad del HCAM.</li> <li>2. Unidad de Neonatología.</li> </ol>
Evaluación Inicial	Valoración por médico tratante, el cual realizará: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historia clínica. Determinar factores de riesgo.</li> <li>2. Examen físico</li> <li>3. Ante sospecha clínica:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Realizar gasometría arterial y/o venosa.</li> <li>b. Determinar el gradiente pre y postductal.</li> <li>c. Monitoreo de SpO<sub>2</sub>.</li> <li>d. PaO<sub>2</sub> si es posible.</li> <li>e. Valorar si amerita IO.</li> </ol> </li> </ol>

Evaluación Subsecuente

4. Solicitar estudios complementarios
    - a. Ecocardiograma.
    - b. Radiografía de tórax.
  5. Medidas generales y de sostén.
  6. Terapéutica individualizada.
- Valoración por médico tratante y/o posgradista, el cual realizará:
1. Historia clínica. Determinar factores de riesgo.
  2. Examen físico.
  3. Revisión de estudios complementarios, establecer diagnóstico y toma de decisiones de acuerdo a algoritmo de manejo.
  - a. Alta.
  - b. Solicitud de estudios adicionales (Laboratorio, imagen, etc.)
  4. Medidas generales y de sostén.
  5. Terapéutica individualizada.

- a. Manejo clínico.
- b. Valorar procedimientos invasivos y/o quirúrgicos.
6. Valoración de interconsultas a otras unidades y/o requerimiento de derivación para manejo integral.

Evaluación subsecuente post operatoria y/o manejo clínico

- Valoración por médico tratante y/o posgradista, el cual realizará:
1. Historia clínica y examen físico. Valorar la evolución clínica.
  2. Revisión de estudios complementarios, establecer diagnóstico y toma de decisiones de acuerdo al algoritmo de manejo.

- a. Alta.
- b. Solicitud de estudios adicionales (Laboratorio, Imagen, etc.)
3. Terapéutica individualizada
  - a. Manejo clínico.
  - b. Valorar procedimientos invasivos y/o quirúrgicos
4. Valoración de interconsultas a otras unidades y/o requerimiento de derivación para manejo integral.
5. Decisión de alta hospitalaria y control ambulatorio.

Evaluación subsecuente Control en Consulta Externa

1. Toma de signos vitales en el área de enfermería.
2. Ingresar a la consulta con el médico tratante, el cual realizará:
3. Historia clínica.
4. Examen físico.
5. Revisión de exámenes de laboratorio y revisión de complementarios.
6. Terapéutica individualizada.
7. Se evaluará complejidad teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, para su seguimiento, alta definitiva o derivación a segundo nivel de atención.

**Fuente:** Unidad Técnica de Neonatología. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. HECAM. **Elaborado por: Autores.**

## 8. COMPLICACIONES Y/O DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

### Hipertensión Pulmonar (HP) asociada a Displasia Broncopulmonar (DBP)

Para los RN a término > 3 meses, la definición de HP es la misma que en adultos: presión arterial pulmonar (PAP) media  $\geq 25$  mmHg a nivel del mar<sup>14</sup>. No existe una definición específica para bebés prematuros.

#### Historia Natural, Patogenia y Factores de Riesgo

Entre el 20 y el 40 por ciento de los neonatos con DBP desarrollan HP y generalmente se desarrolla durante los primeros meses de vida. En una serie de RNs con peso extremadamente bajo al nacimiento (peso al nacer <1 000 g) el 7% desarrolló HP a las cuatro semanas de vida, y el 20% desarrolló HP al alta hospitalaria. Los neonatos que sobreviven a las etapas iniciales de la HP a menudo experimentan mejoría o resolución debido al crecimiento y desarrollo pulmonar de recuperación<sup>14</sup>.

En los neonatos con DBP, los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la HP incluyen:

- Lecho vascular pulmonar anormal: la HP en lactantes con DBP se caracteriza por una reducción absoluta en el tamaño lecho vascular pulmonar, con aumento del tono del músculo liso de la arteria pulmonar y aumento de la reactividad de las arterias a una variedad de estímulos<sup>15</sup>.

- Toxicidad por oxígeno y barotrauma: los efectos de la toxicidad por oxígeno y el barotrauma o volutrauma inducidos por el ventilador en el pulmón inmaduro también pueden interferir en el desarrollo alveolar, con un número reducido de alvéolos y de las arterias intra-acinarias. Las consecuencias de estos eventos pueden incluir un deterioro en la producción de NO y un factor de crecimiento endotelial vascular<sup>16</sup>.

- Hipoxia alveolar: paradójicamente, la hipoxia y acidosis alveolar crónica o intermitente causan vasoconstricción aguda y producen un cambio estructural adicional en las arterias pulmonares afectadas, incluida la lesión de células endoteliales, la proliferación de la íntima, la hipertrofia medial y la extensión del músculo hacia la pared arterial.

- Estenosis de la vena pulmonar (EVP): los neonatos prematuros pueden desarrollar HP secundaria a la estenosis de la vena pulmonar, que en general se desarrolla después en los primeros meses de vida. La EVP puede coexistir con la DBP o puede desarrollarse en bebés prematuros que tienen una enfermedad pulmonar mínima. La EVP no responde bien a la farmacoterapia típica dirigida al HP y se asocia con una alta mortalidad<sup>17</sup>.

Los factores predictivos de riesgo de desarrollar HP incluyen:

- DBP severa.
- La prematuridad extrema.
- Muy bajo peso al nacer (<1 500 g).
- Ventilación mecánica prolongada.
- Terapia de oxígeno prolongado.
- Anomalías anatómicas cardiovasculares, como estenosis de

la vena pulmonar, ductus arterioso permeable y colaterales aorta-pulmonares

- Oligohidramnios.
- Retardo del crecimiento intrauterino.

Los factores que contribuyen al desarrollo de la DBP también pueden contribuir al desarrollo o la gravedad de la HP en neonatos prematuros, estos factores incluyen:

- Ventilación con presión positiva.
- Uso de altas concentraciones de oxígeno suplementario.
- Aspiración crónica debido a disfunción de la deglución y / o reflujo gastroesofágico.
- Nutrición subóptima<sup>18</sup>.

#### Diagnóstico y Evaluación Temprana

La identificación temprana de la HP es útil para optimizar la terapia y minimizar los riesgos. Sin embargo, el momento óptimo para la detección es incierto por lo que se sugiere como prueba de detección universal la ecocardiografía la misma que debe realizarse en los siguientes casos:

Realizar un ecocardiograma en el momento en que se realiza el diagnóstico formal de Displasia Broncopulmonar.

Se recomienda realizar una ecocardiografía en una etapa más temprana en aquellos neonatos con síntomas o factores de riesgo importantes para la HP, como son:

- Necesidad de soporte de ventilador en el séptimo día postnatal.
- Necesidad de soporte respiratorio desproporcionado a su enfermedad pulmonar.
- Episodios recurrentes o severos de hipoxemia.
- Hipercarbia persistente ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg)<sup>19</sup>.
- En neonatos de alto riesgo que están programados para un procedimiento anestésico, ya que la HP está asociada con un mayor riesgo de complicaciones durante la anestesia, generalmente durante la inducción y emergencia de la anestesia. Se debe además considerar la realización de ecocardiograma en paciente con DBP moderada o severa antes del alta<sup>19</sup>.

Una vez identificados los neonatos con DBP y que tiene riesgo de desarrollar HP la ecocardiografía es el método más usado ya que es inocuo y permite además monitorear la progresión de la HP, sin embargo, la cateterización cardíaca es el estándar de oro para el diagnóstico de HP, así como para determinar la gravedad, pero se realiza solo en casos seleccionados.

Los criterios para cateterismo cardíaco son:

- Neonatos con HP grave que no responden a una terapia conservadora y son candidatos para un tratamiento farmacológico a largo plazo<sup>19</sup>.
- En casos de deterioro clínico y evidencia ecocardiográfica de aumento de HP o disminución de la función ventricular.
- Para determinar la utilidad de la farmacoterapia dirigida

a la HP, ya que algunos neonatos pueden no responder al tratamiento.

Los objetivos principales del manejo de la HP en neonatos con DBP son optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica para mejorar el intercambio de gases, evitar la vasoconstricción hipoxémica, prevenir una lesión pulmonar adicional y optimizar el crecimiento pulmonar.

#### •Medidas Generales

En pacientes con HP asociada a la DBP leve o moderada el manejo terapéutico se basa en la aplicación de medidas generales.

Uso de oxígeno suplementario: en concentraciones necesarias para mantener las saturaciones de oxígeno entre 92 y 95%, para maximizar el crecimiento pulmonar y reducir la PAP<sup>20</sup>.

Paciente con apoyo ventilatorio se debe utilizar estrategias para minimizar el barotrauma.

Otras medidas para maximizar el crecimiento de los pulmones, incluida una nutrición adecuada y evitar la infección respiratoria y la aspiración.

#### • Terapia Farmacológica

Para la HP asociada con DBP moderada o grave que no responde a las medidas anteriores, se puede considerar la farmacoterapia.

- Sildenafil es el agente que se usa más comúnmente para tratar el HP asociado con la DBP. Los eventos adversos informados en estudios de sildenafil en lactantes con DBP incluyen hipotensión transitoria, episodios de desaturación de oxígeno<sup>5</sup>.
- El NO inhalado se usa a menudo para el tratamiento de crisis agudas de HP. Se retira después de la estabilización, a menudo mediante la transición a un medicamento a largo plazo como el sildenafil<sup>20</sup>.
- Otros fármacos: son útiles para el tratamiento de la HP asociada con la DBP incluye bosentan, iloprost inhalado, epoprostenol intravenoso y treprostnil<sup>18</sup>.

#### • Monitoreo

Si se diagnostica HP, sugerimos ecocardiogramas de seguimiento mensuales hasta que los hallazgos anormales se normalicen o se estabilicen<sup>14</sup>. Los ecocardiogramas de seguimiento más frecuentes también deben considerarse en niños con DBP y antecedentes de HP que experimentan una exacerbación pulmonar aguda y persistente, o en aquellos tratados con farmacoterapia dirigida a la HP.

#### • Limitación de Insumos, Medicamentos y/o Estudios Complementarios

Unos de los problemas que puede presentarse para el adecuado manejo clínico de los pacientes es la limitación en cuanto a insumos o medicamentos. Esto se puede deber al no abastecimiento en la farmacia hospitalaria o a nivel nacional. Teniendo en consideración estas potenciales condiciones, como lo es prin-

cipalmente la no disponibilidad de NO, se ha considerado el uso de otras opciones terapéuticas como es el sildenafil.

Otra limitación es la no disponibilidad de equipo ecocardiográfico adecuado para la evaluación gold estándar, sin embargo, contamos con algunos criterios clínicos que ya se mencionaron.

Como actividades complementarias, debería tomarse en cuenta revisar los equipos idóneos como monitores cardiológicos funcionantes, ventiladores que brinden alta frecuencia, bombas de infusión disponibles, tener fórmulas disponibles para cálculos. Esta patología no debería ser manejada sin el apoyo de Cardiología Pediátrica tanto en evolución diagnóstica y tratamiento.

#### ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos, CPAP: Presión positiva continua en las vías respiratorias, DBP: Displasia Broncopulmonar, ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea, FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno, HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, HPPRN: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, IO: Índice de oxigenación, NO: Óxido nítrico, PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno, PAP: Presión arterial pulmonar, PEEP: Presión positiva al final de la espiración, PIM: Presión inspiratoria máxima, RN: Recién nacido, RVP: Resistencia vascular pulmonar, RVS: Resistencia vascular sistémica, SAM: Síndrome de aspiración de meconio, SIBEN: Sociedad Iberoamericana de Neonatología, SpO<sub>2</sub>: Saturación de Oxígeno, VAF: Ventilación de alta frecuencia, VMI: Ventilación Mecánica Invasiva.

#### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

MN, LCh: Concepción y diseño del trabajo; Recolección / obtención, análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE).

#### DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

#### APROBACIÓN DE GERENCIA GENERAL Y DIRECCIÓN TÉCNICA

El protocolo médico fue aprobado por pares y por las máximas autoridades.

#### CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 002 de fecha 07 de abril de 2023.

#### FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porta NFM, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol*. marzo de 2012;39(1):149-64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341543/>
2. Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcón-Santos SB, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. marzo de 2010;27(3):225-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19866403/>
3. Golombek S, Sola A, Lemus L, SIBEN M del C de. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *NeoReviews* [Internet]. 1 de mayo de 2017;18(5):e327-44. Disponible en: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/18/5/e327/89446/Recomendaciones-del-VI-Consenso-Clinico-de-SIBEN?redirectedFrom=fulltext>
4. Gasque Góngora JJ. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. octubre de 2009;76(5):11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2009/sp095f.pdf>
5. Curtis J, Kim G, Wehr NB, Levine RL. Group B streptococcus, phospholipids, and pulmonary hypertension. *J Perinatol* [Internet]. abril de 2011;31(Suppl 1):S24-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391007/>
6. Silvera F, Mele A, Costas M, Viña M, Hermida M, Di Lucci E, et al. Hipertensión pulmonar e hipoxemia grave en recién nacidos. *Rev Soc Boliv Pediatría* [Internet]. enero de 2009;48(1):54-66. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/sciELO.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752009000100014](http://www.scielo.org.bo/sciELO.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752009000100014)
7. Mir Villamayor R. Oxigenoterapia en neonato un problema aún no resuelto. *Pediatría Asunción* [Internet]. diciembre de 2016;43(3):237-45. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/sciELO.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032016000300237](http://scielo.iics.una.py/sciELO.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032016000300237)
8. Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein JD, Reid LM. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr*. junio de 1981;98(6):962-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347681806051>
9. Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Front Pediatr* [Internet]. 12 de noviembre de 2014 [citado 23 de noviembre de 2022];2:124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228850/>
10. Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. octubre de 2014;103(10):1009-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24838096/>
11. De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T, Henderson Smart DJ. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 8 de julio de 2009;2009(3):CD002974. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004244/>
12. Carrera Muiños S, Cano Villalpando C, Fernández Carrocera L, Cordero González G, Corral Kassian E, Barrera Martínez I, et al. Uso de óxido nítrico inhalado en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Perinatol Reprod Humana* [Internet]. 1 de junio de 2016;30(2):69-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533716300383>
13. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. marzo de 2009;154(3):379-84, 384.e1-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950791/>
14. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 24 de noviembre de 2015;132(21):2037-99. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000329>
15. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 24 de diciembre de 2013;62(25 Suppl):D117-126. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355636/>
16. Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. mayo de 2007;292(5):L1073-1084. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209139/>
17. Kumar VHS. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates. *Child Basel Switz*. 24 de agosto de 2017;4(9):75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837121/>
18. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J*. marzo de 2010;40(3):131-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339498/>
19. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 23 de noviembre de 2022];188:24-34. e1. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)30650-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)30650-9/fulltext)
20. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. febrero de 2017;181:12-28.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908648/>
21. Villanueva D. Programa de Actualización Continua. PAC. *Fed Nac Neonatol México AC*. 2016;4:82. ISBN:978-607-443-552-8. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC\\_Neonato\\_4\\_L2\\_edited.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L2_edited.pdf)