

Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos. Conceptos recientes

(Current concepts about the persistent pulmonary hypertension in the newborns)

Juan José Gasque Góngora*

RESUMEN

La hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos (HPPRN) es una emergencia médica en la etapa neonatal con una alta morboletalidad, debido a una falla en la transición de la circulación fetal a la postnatal, que ocurre en los neonatos a término o próximos a esta etapa en 2 a 6 de cada 1,000 nacidos vivos, aunque en ocasiones puede encontrarse en neonatos prematuros con SDR o DBP. La causa más frecuente de la HPPRN es secundaria al síndrome de aspiración de meconio (SAM), la asfixia perinatal, la neumonía intrauterina, la sepsis y la hernia diafragmática congénita (HDC). En esta contribución se revisan los progresos en el conocimiento de la fisiopatología de la HPPRN y se discuten las evidencias de terapias comunes como la ventilación mecánica, el óxido nítrico y la oxigenación por membrana extracorpórea, así como también se informa del empleo racional y promisorio de los vasodilatadores pulmonares, entre los que se incluyen los inhibidores de fosfodiesterasa y nuevos medicamentos que actúan sobre substancias reactivas al oxígeno. En la última década, con los avances logrados, la mortalidad ha disminuido, lo que parece depender de un diagnóstico y tratamiento temprano de la causa desencadenante y la referencia oportuna a un centro hospitalario que tenga OMEC. El seguimiento neurológico a largo plazo es esencial, pues 20-25% de los sobrevivientes presentan anormalidades en su neurodesarrollo y de 10 a 25% problemas de audición.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, vasodilatadores pulmonares.

SUMMARY

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is a medical emergency with high morbidity and mortality in the neonatal period, which occurs due to failure in the transition of fetal circulation. It's seen in about 2-6/1,000 live born infants, more frequently in term and near term infants but it can be recognized in some premature infants with RDS or BPD. Most commonly, PPHN is secondary to diverse neonatal pathologies such as meconium aspiration syndrome, perinatal asphyxia, pneumonia, sepsis, and congenital diaphragmatic hernia. This review will focus on recent progress in our understanding of the pathophysiology of neonatal pulmonary hypertension and discusses the evidence for common therapies including mechanical ventilation, nitric oxide and extracorporeal life support. Finally review the rationale and promising with pulmonary vasodilators, including inhibition of phosphodiesterases and new treatment with scavengers of reactive oxygen species. In the last decade with the progress in the treatment the mortality rate has significantly decreased, with prompt recognition/treatment of underlying disease and early referral to ECMO centers. Neurologic long term follow up is essential, because 20-25% had neurodevelopmental impairment and 10-25% hearing abnormalities.

Key words: Persistent pulmonary hypertension of the newborn, pulmonary vasodilators.

ABREVIATURAS:

- AP:** arteria pulmonar
- HP:** hipertensión pulmonar
- SAM:** síndrome de aspiración de meconio
- NIU:** neumonía intrauterina
- SDR:** síndrome de dificultad respiratoria

RVS: resistencia vascular sistémica

PAP: presión de la arteria pulmonar

PAS: presión arterial sistémica

RVPAT: retorno venoso pulmonar anómalo total

SVIH: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico

EMC: estenosis mitral congénita

EA: estenosis aórtica

CoAo: coartación de aorta

TGV: transposición de grandes vasos

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria

OME: oxigenación por membrana extracorpórea

VP: vasodilatadores pulmonares

* Unidad de Neonatología, Hospital General «Dr. Agustín O'Horán».

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp>

ONi: óxido nítrico

HPPRN: hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos

HDC: hernia diafragmática congénita

RVP: resistencia vascular pulmonar

CA: conducto arterioso

FO: foramen oval

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

ET-I: endotelina I

SRO: substancias reactivas al oxígeno

GMPc: guanosín monofosfato cíclico

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

DBP: displasia broncopulmonar

La hipertensión pulmonar persistente en los niños recién nacidos (HPPRN) es un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda caracterizado por la elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar (RVP) asociada ésta con la resistencia vascular sistémica normal o baja, ocasionada al nacer por una falla en la relajación de la vasculatura de la arteria pulmonar (AP), lo que causa hipertensión pulmonar con cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda a través del conducto arterioso (CA) y del foramen oval (FO), lo que a su vez ocasiona hipoxemia severa. Es así como la falta de aporte de oxígeno a los tejidos y la falla cardiaca que ocasiona da lugar a una alta morbomortalidad en los neonatos. En cuanto a su etiología, la más frecuente es la asociada con el síndrome de aspiración de meconio, a la asfixia perinatal, al síndrome de dificultad respiratoria, a la neumonía, a la sepsis y a la hernia diafragmática congénita (HDC).

Es, pues, importante conocer los avances en su fisiopatología y su tratamiento con los nuevos medicamentos de vasodilatadores pulmonares, que se revisan en esta actualización, es así como se ha mejorado la sobrevida en estos niños graves con este síndrome, especialmente en países con recursos limitados.¹⁻⁵

FACTORES DE RIESGO

Entre éstos se han informado: la ruptura prolongada de membranas, la fiebre materna, las madre fumadoras, las exposición a medicamentos en el embarazo: como los AINES (indometacina, salicilatos, ibuprofeno, naproxeno) y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o diversas enfermedades en la madre: como la obesidad, la diabetes y el asma; otros factores de riesgo prenatal son el sufrimiento fetal agudo, el líquido amniótico teñido de meconio y el nacimiento por cesárea. 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. Otros factores de riesgo son la hipotermia, la hipoglucemias, la hipocalcemia y la policitemia; también recientemente se informa que está asociada genéticamente con el genotipo heterocigoto T1405N del carboxifosfato sintetasa o con variantes de liberación de la hormona corticotrópica (HCr), receptor I (HCr-I) y banda proteica de la HCr.⁵⁻⁸

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se estima que en 5% de los casos, la etiología es idiopática y en 70% es secundaria a enfermedades pulmonares ya mencionadas, la terapia prenatal con medicamentos diversos y en ocasiones por displasia alveolocapilar, que es una causa severa e intratable de esta enfermedad, es así como la identificación de la causa o causas es deseable para su tratamiento etiológico y su pronóstico.

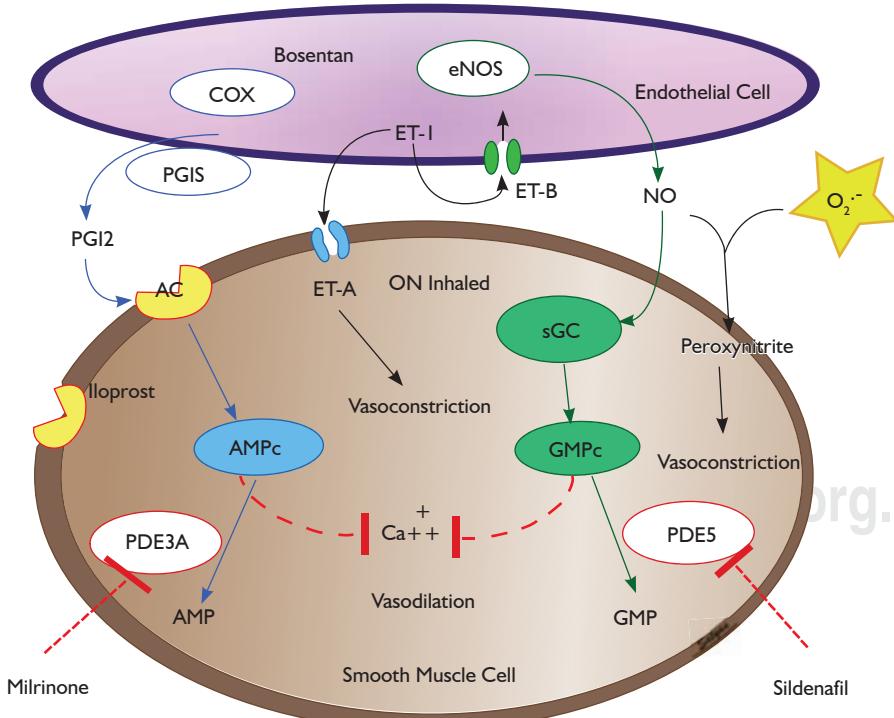
Con base en la morfología de la vasculatura pulmonar esta hipertensión puede ser ocasionada por causas fisiopatológicas: mala adaptación, mal desarrollo e hipodesarrollo de la vasculatura pulmonar (*Cuadro 1*).^{1-5,10-14}

En el último trimestre del embarazo, la administración de medicamentos antiinflamatorios como la aspirina, indometacina y el ibuprofeno producen disminución de la ciclooxygenasa y síntesis de prostaglandinas, lo que puede ocasionar constricción prenatal del conducto arterioso; sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente se informa que la administración de ibuprofeno y acetaminofén durante el embarazo no incrementa el riesgo de la HPPRN.^{5,8} Por otro lado, la ingestión de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en etapa tardía de la gestación aumenta el riesgo de la HPPRN por incremento del receptor 5 HT2A y la activación de la Rho quinasa, la que causa vasoconstricción pulmonar, aunque esto ha sido motivo de controversia. En otro estudio reciente¹⁰ los autores no encontraron aumento en la frecuencia de HPPRN en los niños de madres que recibieron durante el embarazo antidepresivos ISRS.^{5,10}

Cabe mencionar que la hipoplasia pulmonar observada en la HDC puede estar asociada con HPPRN intratable, ya que consiste en una combinación de hipertensión arterial-pulmonar, HVD con falla cardiaca derecha e hipoplasia del VI con hipertensión venosa pulmonar, que no responde al tratamiento convencional; en estos casos, el daño pulmonar es exacerbado por el volutrauma y la ventilación mecánica hiperóxica; la combinación de ventilación (gentil), la reducida exposición a la hiperoxia y el empleo de milrinona y PGE1, mejoran los resultados.¹⁻⁵

Cuadro I. Etiología y fisiopatología de la hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos.

Mala adaptación	Mal desarrollo	Hipodesarrollo
Fisiopatología:	Fisiopatología:	Fisiopatología:
Vasculatura pulmonar normal	Asociada con desarrollo anormal de las paredes de las arteriolas pulmonares condicionada por hipoxia crónica en útero	Disminución del área de corte seccional de la vasculatura pulmonar e hipodesarrollo del pulmón
Vasoconstricción funcional de la AP, condicionada por liberación de substancias vasoactivas inducidas por hipoxia o acidosis	Ingesta de salicilatos o ibuprofeno durante el último trimestre del embarazo	La elevación de la RVP es mixta pues también puede haber vasoconstricción pulmonar inducida por hipoxia, acidosis, y muscularización de la capa media de la AP
Se observan altas concentraciones en plasma de endotelina 1 y bajas concentraciones de guanosín monofosfato cíclico	Idiopática	
Asfixia perinatal Enfermedades pulmonares (SAM, Neumonía, SDR, Taquipnea transitoria del recién nacido) Sepsis		HDC con hipoplasia pulmonar Síndrome de Potter con hipoplasia pulmonar
Pronóstico: Mortalidad de 10-20% En asfixia y sepsis grave mortalidad de 25-30%	Pronóstico: Mortalidad del 30%	Pronóstico: Mortalidad de 30-50%

**Figura I.**

La ON sintetasa endotelial (eNOS) produce óxido nítrico (NO), el cual difunde al endotelio del músculo liso y estimula la guanilciclase soluble (sGC), enzima que produce guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Las enzimas ciclooxigenasa (COX) y la prostaglandina sintetasa (PGIS) participan en la producción de prostaciclin (PGI2), la cual actúa como receptor en la célula del músculo liso y estimula la adenilciclasa (AC) para producir adenosín monofosfato cíclico (AMPc), el cual es inhibido por la enzima PDE3A. La milrinona inhibe la PDE3A e incrementa la concentración de AMPc en las células del músculo liso de la AP. El GMPc es inactivado por la enzima PDE5 dentro de la célula del músculo liso. El sildenafil inhibe la PDE5 e incrementa la concentración de GMPc. El AMPc y GMPc disminuyen las concentraciones de calcio iónico citosólico (+Ca++) e induce la relajación de las células del músculo liso causando vasodilatación de la AP.

Tomado de: Saytan Laskminrusimha. Update on PPHN. Semin Perinatol. 2014; 38: 78-91.

PATOGENIA

La falla en la circulación pulmonar en los niños al nacer, durante la transición normal de la circulación fetal a la postnatal, puede ser por varios factores: por una inadecuada oxigenación o expansión de los pulmones, por falla en la liberación del óxido nítrico, aumento de prostaglandinas vasoconstrictoras o endotelina I, lo que causa RVP elevada e hipertensión pulmonar con cortocircuitos intracardiacos, de derecha a izquierda a través del CA y FO, lo que ocasiona hipoxemia severa, labilidad en la saturación y oxigenación.^{1-5,16-23}

Por otro lado, con base en estudios en animales se ha encontrado una «fuerte» evidencia de que la regulación alterada de las vías ON-GMPc, PG-AMPc y la endotelina juegan un rol importante en las anomalías vasculares asociadas con la HPPRN, lo que está relacionado con la respuesta a los vasodilatadores pulmonares (*Figura 1*). En cuanto a la endotelina I (ET-I), ésta contribuye a la patogénesis de la HPPRN, ya que disminuye la expresión y actividad del eONS a través del receptor ETA que media la generación de peróxido de hidrógeno. Por otra parte, el aumento de tromboxanos, leucotrienos, PDE3 y 5, substancias vasoactivas inflamatorias (citocinas, interleucinas, factor activador de plaquetas), éstas causan vasoconstricción de la arteria pulmonar (AP) por diferentes mecanismos que se involucran en las vías antes mencionadas.²⁻⁵

Hay una fuerte evidencia de que el estrés oxidativo también contribuye a la patogénesis de la HPPRN. Los mecanismos por los que las SRO causan vasoconstricción pulmonar y disminución de la respuesta al ON involucran múltiples vías de regulación de la respuesta vascular pulmonar, incluyendo la PDE5. La exposición normal de la vasculatura pulmonar fetal a la hiperoxia por más de 24 horas incrementa la expresión y los niveles de actividad de la PDE5, lo que da lugar a la disminución de la respuesta al ON en la vía del GMPc. Estudios recientes sugieren que el factor de crecimiento endotelial vascular contribuye a la patogénesis de la HPPRN, pues disminuye la actividad de la vía ON-GMPc.⁵⁻²⁴

DIAGNÓSTICO

Con los avances tecnológicos logrados en la actualidad se puede hacer un diagnóstico prenatal, mediante el ultrasonido de HDC con hipoplasia pulmonar e hipertensión de la arteria pulmonar en útero.

En la etapa postnatal se debe considerar el diagnóstico de la HPPRN en todo neonato de término o cercano al término, siempre que presente datos de manifestaciones

de dificultad respiratoria, cianosis persistente y labilidad de la oxigenación (signo que es característico) con incapacidad para mantener una SO₂ normal e hipoxemia a pesar del manejo con 100% de oxígeno, lo que no guarda proporción con la gravedad al observar la radiografía del tórax. En cuanto a la exploración física, se encuentra un desdoblamiento del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco, el que puede ser intenso con ciertas características de repique y soplo sistólico de eyeción en el borde esternal inferior izquierdo en 50% de los casos, debido a regurgitación tricuspídea; en casos graves se observan datos de mala perfusión e hipotensión, debido a la disminución del gasto cardíaco y a la dificultad para mantener un volumen intravascular adecuado.^{1-4,17}

PRUEBAS GASOMÉTRICAS

La prueba de hiperoxia (cuando el ecocardiograma no está disponible) puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre la HPPRN con la enfermedad pulmonar parenquimatosa y la cardiopatía congénita cianógena. Por parte la PaO₂ preductal > 20 mmHg y la saturación de oxígeno > 10%, comparada con la PaO₂ postductal indican cortocircuitos de derecha a izquierda, pero no es para hacer el diagnóstico de la HPPRN, ya que también se puede observar en los neonatos con cardiopatía congénita cianógena (RVPAT, SVIH, EMC, EA, CoAo, TGV).

El diagnóstico definitivo se hace al mostrar la hipertensión pulmonar por ecocardiograma¹⁻⁵ y éste con Doppler pulsado a color, es el estándar de oro para su diagnóstico y para descartar una cardiopatía congénita. Es pues necesario hacer este estudio antes de iniciar el tratamiento, para excluir otras enfermedades cardíacas y para vigilar la respuesta al tratamiento, pero, puede ser técnicamente difícil hacerlo en un niño ventilado, especialmente cuando se maneja con VAFO. Entre los hallazgos ecocardiográficos se encuentra información como:

- **Presión de la AP > 30 mmHg**, en 80% de los casos la magnitud de la hipertensión pulmonar puede estimarse con base en la velocidad del chorro regurgitado en la válvula tricuspídea. Por la velocidad de la regurgitación tricuspídea con Doppler permite estimar la presión ventricular derecha que es aproximada a la presión de la arteria pulmonar, por lo que esto nos puede hacer pensar sobre la meta de presión arterial sistémica que se debe obtener, con objeto de lograr una presión arterial sistémica mayor a la presión de la AP, que disminuya el shunt de derecha a izquierda.
- **Los shunts de derecha a izquierda a través del FO, CA o bidireccional**, ya que éstos indican cor-

tocircuitos que pueden responder a los vasodilatadores pulmonares. La presencia de *shunt* a nivel del CA indica que hay una presión más alta en la AP que en la aorta descendente.

- **Los shunts de izquierda a derecha a través del FO y CA** con marcada hipoxemia, sugieren cortocircuito intrapulmonar, por lo que la intervención terapéutica debe enfocarse en medidas de reclutamiento pulmonar: aumento de la presión positiva al final de la inspiración, presión media de la vía aérea y surfactante.
- **Un flujo bidireccional en el CA** (de derecha a izquierda durante la sístole y de izquierda a derecha durante la diástole) se observa cuando la presión a nivel de la aorta y la pulmonar son aproximadamente iguales.
- **Shunt de derecha a izquierda a través del CA y de izquierda a derecha a través del FO** sugiere HPPRN con disfunción ventricular izquierda e hipertensión venosa pulmonar, lo que puede observarse en neonatos con HDC, asfixia o sepsis grave.
- **Alargamiento intraventricular del septum al final de la sístole.** Si el *septum* intraventricular está aplanado o se insinúa dentro del ventrículo izquier-

do, sugiere que la presión de la AP es igual o mayor que la presión sistémica.

- **La valoración ecocardiográfica de la función y gasto cardiaco ventricular derecho e izquierdo es crucial en el tratamiento.** Un bajo gasto cardiaco biventricular derecho e izquierdo refractario al tratamiento se asocia con un pobre pronóstico.
- **Un intervalo prolongado de tiempo sistólico ventricular izquierdo** es indicativo de disfunción ventricular. La desigualdad en la fracción de eyección con volumen cardíaco por minuto disminuido ocurre en el 10% de los casos y se asocia con daño miocárdico por isquemia y tiene mal pronóstico. En estos niños los vasodilatadores pulmonares están contraindicados, ya que la perfusión sistémica se afecta secundariamente.^{1,5,23}

TRATAMIENTO

Hecho el diagnóstico de la HPPRN se debe tener conocimiento de su etiología, pues el tratamiento puede diferir, según los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Cuadro 2. Tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos.

- General
 - Disminuir la estimulación táctil, el ruido, la luz ambiental y las aspiraciones innecesarias
 - Corregir la hipoglicemia, la hipocalcemia, la acidosis y la policitemia
 - Evitar la hipoxia, hiperoxia e hipercapnia
 - Evitar alcalinización con bicarbonato
 - Antibióticos empíricos en neumonía y sepsis
 - Soporte nutricional endovenoso temprano
- Soporte Respiratorio
 - Debe iniciarse con ventilación convencional gentil con estrategias de reclutamiento pulmonar
 - Evitar hiperventilación agresiva ($\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$)
 - Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)
 - Evitar sobredistensión pulmonar
- Sedación y parálisis neuromuscular
 - Frecuentemente es necesaria la sedación con opioides (fentanyl, morfina) y benzodiacepinas (midazolan) para evitar incoordinación con la ventilación mecánica
- Soporte Cardiovascular
 - Mantener la TAM en rangos normales y un gasto cardíaco adecuado
 - Utilizar drogas inotrópicas (dobutamina) y vasopresoras (norepinefrina)
 - La dopamina puede condicionar elevación de la RVP
- Vasodilatadores Pulmonares
 - Óxido nítrico inhalado
 - Sildenafil
 - Milrinona
 - Otros: Iloprost, Beraprost, Bosentan etc
- Oxigenación por Membrana Extracorpórea (OMECA)

TAM= Tensión arterial media.

En cuanto a los objetivos del tratamiento, se debe mantener una oxigenación adecuada mediante ventilación mecánica con estrategias de reclutamiento pulmonar, mantener una perfusión (presión arterial en rangos normales y gasto cardíaco apropiado), disminuir la RVP con terapia vasodilatadora pulmonar y tratar la etiología de la HPPRN.¹⁻⁵

Es necesario hacer mención que la aplicación de medidas de soporte de la terapia intensiva apropiadas son la base del manejo de este síndrome (*Cuadro 2*), y que el neonato se debe mantener normotérmico, también hay que corregir los problemas metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y acidosis), así como también la policitemia para lograr una función suficiente del miocardio y la respuesta de los vasodilatadores pulmonares, de igual manera se debe proporcionar nutrición endovenosa temprana empleando un catéter venoso central con apropiada infusión de glucosa, aminoácidos y calcio. Algunos estudios informan que los neonatos con HPPRN tienen deficiencia de L-arginina, la que es requerida para la síntesis del óxido nítrico. En cuanto a la etapa aguda de la HPPRN, la grasa endovenosa debe restringirse a 2 g/kg y aumentar la proporción de ácidos grasos omega tres, ya que los omega seis pueden ocasionar vasoconstricción pulmonar. Con relación en los ácidos grasos poliinsaturados n3 (PUFA), éstos son metabolizados por varias enzimas incluyendo la ciclooxygenasa, para producir prostaglandinas (PGE2-PGE3) las que se conocen por su efecto mediador de vasodilatación pulmonar; los n3 PUFA compiten con el ácido araquídónico (n6 PUFA) en la conversión enzimática y esta competencia disminuye la formación de substancias vasoconstrictoras, como el tromboxano A2, lo que sugiere que los n3 PUFA pueden tener efectos benéficos en la HPPRN.^{4,5}

Una importante práctica es considerar el mínimo manejo del niño: haciendo la cobertura de ojos y oídos y en un ambiente bajo en ruidos, ya que la estimulación táctil, visual o auditiva pueden precipitar episodios de vasoconstricción de la AP la que ocasiona hipoxemia y desaturación.

Después de la segunda semana, los episodios repetidos de hipoxia pueden condicionar aumento de muscularización de la capa media de la AP y la disminución progresiva de la respuesta a la terapia con vasodilatadores pulmonares.¹⁻⁵

Sedación y parálisis neuromuscular. La sedación con opioides (fentanyl y morfina) es necesaria en la mayoría de los casos, para evitar que el neonato se incoordine con el ventilador mecánico y aumente la respuesta al estrés, la que puede dar lugar a la vasoconstricción de la AP; la relajación muscular debe evitarse en lo posible, ya que puede producir hipotensión e incrementa la mortalidad y la sordera.¹⁻⁵

Alcalinización. La infusión de bicarbonato de sodio con la finalidad de mantener un pH alcalino el que

puede dilatar la AP, fue una estrategia usada hasta hace algunos años. En la actualidad es considerada inadecuada, ya que aumenta la necesidad de empleo de OMEC y dependencia de oxígeno a los 28 días.^{4,5}

Surfactante. En un estudio multicéntrico, se ha informado que la administración de surfactante a neonatos con HPPRN secundaria a SAM o neumonía, reduce la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea y parece ser más efectiva cuando se administra tempranamente en el curso de esta enfermedad.¹⁻⁵

Soporte respiratorio. El oxígeno es un potente vasodilatador pulmonar y los neonatos con dificultad respiratoria leve pueden ser manejados con suplemento de oxígeno por halo cefálico o presión positiva continua en la vía aérea nasal; sin embargo, cuando el índice de oxigenación es mayor de 10 se recomienda iniciar ventilación mecánica temprana para evitar hipoxia, hipercapnia y acidosis, ya que pueden causar vasoconstricción pulmonar y agravamiento de la HPPRN. La estrategia de manejo ventilatorio depende de la presencia o ausencia de la enfermedad pulmonar y la respuesta al tratamiento.¹⁻⁵

Es conveniente señalar que el manejo debe iniciarse con una ventilación gentil: pH de 7.3, PaO₂ de 60-80 mmHg y PaCO₂ de 40-55 mmHg y ajustando cada neonato según su etiología, cuadro clínico y evolución. Por otra parte, se deben usar medidas de reclutamiento pulmonar adecuadas: PIP bajo, presión positiva al final de la inspiración 4-5 cmH₂O, 40 CPM y la presión media de la vía aérea lo más baja posible, con el fin de proporcionar una oxigenación y ventilación aceptables en los neonatos con HPPRN.¹⁻⁵

Es recomendable evitar la hipoxia ya que incrementa la RVP y contribuye a la fisiopatogenia de la HPPRN; a este respecto se informa que el aumento de la oxigenación produce vasodilatación transitoria de la vasculatura pulmonar, en cambio, la hiperoxia prolongada no da lugar a una disminución posterior de la RVP y puede resultar en vasoconstricción de la vasculatura pulmonar al aumentar la producción de SRO y la actividad de la PDE5, la que ocasiona disminución de los niveles de GMPc y vasoconstricción de la AP; debido a todas estas observaciones ahora se recomienda mantener SaO₂ preductal en 90% y PaO₂ de 60 a 80 mmHg durante el manejo de la HPPRN.^{4,5}

En HPPRN sin que el parénquima pulmonar esté involucrado y se encuentre asociada con la hipoxemia debida a cortocircuitos de derecha a izquierda más que por un desequilibrio de la ventilación-perfusión, lo que da como resultado que la hipoxemia puede no responder a las maniobras de la ventilación convencional y las estrategias para elevar la PMVA

pueden incluso disminuir el gasto cardíaco e incrementar la RVP.¹⁻⁵ Por otro lado, los parámetros del ventilador mecánico se deben ajustar para que ocurra una adecuada expansión pulmonar (8, 9 costillas) en la radiografía de tórax y evitar sobredistensión, ya que puede contribuir a aumentar la RVP y agravar los shunts.^{1-5,24}

Por otra parte una agresiva hiperventilación, con inducción de alcalosis respiratoria e hipocapnia (< 30 mmHg) aumenta el riesgo de volutrauma, con secuelas neurológicas y sordera neurosensorial, por lo que ahora ya no se emplea.¹⁻⁵

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. Cuando falla la ventilación convencional-gentil, para mantener una adecuada oxigenación se emplea ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), para mejorar la insuflación pulmonar y la oxigenación con una menor PMVA: lo que disminuye el riesgo de volutrauma. La combinación de VAFO con óxido nítrico (ONi) ha mostrado ser efectiva en la HPPRN grave mejorando el «shunt intrapulmonar», favoreciendo el vasodilatador pulmonar.

Soporte cardiovascular. Para optimizar la oxigenación tisular y disminuir el cortocircuito de derecha a izquierda es necesario mantener una perfusión sistémica normal, por lo que es crucial el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media, objetivo que se logra al mantener la presión arterial sistémica en lo normal o un poco por encima de la presión de la AP y un gasto cardíaco conveniente, para lo cual es necesario el empleo de drogas inotrópicas como la dobutamina y vasopresoras como la epinefrina o norepinefrina. La dopamina ha dejado de emplearse como droga vasopresora en la HPPRN, ya que puede aumentar la RVP; por otra parte, estudios recientes mencionan que la norepinefrina mejora las funciones pulmonar y cardiaca, al disminuir el radio RVP/RVS, por lo que se ha fomentado su empleo. La combinación de medicamentos inotrópicos y vasopresores, en muchos casos es beneficiosa, dando resultados inciertos ya que han sido pocos los estudios controlados en HPPRN.^{4,5}

Esporádicamente ocurre que hay hipotensión con una pobre perfusión por la hipovolemia, en estos casos, es ne-

Cuadro 3. Vasodilatadores pulmonares empleados en la hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos.

Medicamentos	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos colaterales
ON inhalado	Incremento de la concentración de GMPC vía estimulación de la GCs	5-20 ppm administrado a través del ventilador	Metahemoglobinemía, Formación de peroxinitritos, inhibición de agregación plaquetaria
Sildenafil	Incremento de la concentración de GMPC vía inhibición de la PDE5	VO: 0.5-2 mg/Kg/cada 6 h IV: Carga de 0.4 mg/Kg administrado en 3 h Infusión: 1-6 mg/Kg/d	Hipotensión cuando se administra vía IV con ON Disminución de vascularización de la retina en prematuros
Milrinona	Incremento de la concentración de AMPc vía inhibición de la PDE3	0.33-0.99 µg/Kg/min IV en infusión continua	Hipotensión sistémica HIV en prematuros
Prostaciclina (PGI2)	Incremento de la concentración de AMPc vía enzima adenilciclasa	5-40 ng/Kg/min IV en infusión continua	Hipotensión
Iloprost	Incremento de la concentración de AMPc vía enzima adenilciclasa	20 µg/Kg/dosis cada 90 min vía inhalatoria	Ocasionalmente puede producir broncoconstricción. Su uso por tiempo prolongado disminuye la distensibilidad pulmonar (compliance) y la reactividad de la vía aérea
Beraprost de sodio	Aumento de la concentración de AMPc, vía enzima adenilciclasa	VO: 0.5-1.0 µg/Kg/dosis cada 12 horas	Diarrea acuosa Enrojecimiento Dolor de cabeza
Bosentan	Aumento de la concentración de AMPc vía antagonismo de receptores de ET-1	VO: 1 mg/Kg/dosis cada 12 horas	Hipotensión sistémica

cesario restaurar el volumen intravascular, con cargas de solución salina entre 10-20 mL/kg, pero si la hipotensión persiste se recomienda aumentar la dosis de los medicamentos vasopresores, cabe recordar que la hipotensión también puede ser secundaria al empleo de medicamentos, como el fentanyl, el midazolam, la milrinona, etc., o bien, por el efecto hemodinámico de la ventilación mecánica, por lo que en ocasiones se hace necesario disminuir la PMVA, para mejorar el gasto cardiaco y la TAM.^{1-5,24}

Vasodilatadores pulmonares. El propósito fundamental del tratamiento en la HPPRN consiste en dilatar la vasculatura pulmonar y disminuir la relación entre la PAP y la PAS. Cuando el manejo con ventilación gentil y el surfactante fracasan para mantener una oxigenación adecuada y el IO es mayor de 25, es necesario el empleo de medicamentos vasodilatadores pulmonares (*Cuadro 3*).

Óxido nítrico. El óxido nítrico inhalado (ONi) ocasiona vasodilatación selectiva a nivel de la vasculatura pulmonar, por incremento en el GMPc, es por eso que no ocurre hipotensión sistémica y se le considera el VP de elección en el tratamiento de la HPPRN; sin embargo, es un recurso que se emplea en escasos centros hospitalarios debido a su alto costo.^{30,31} Es conveniente mencionar que la dosis inicial de este medicamento que ha sido recomendada es de 20 ppm, logrando una respuesta temprana con mejoría de la oxigenación a los 30-60 min., lo que se considera un buen pronóstico y refleja reversibilidad de la causa de la HPPRN.^{25-29,40}

Es así como por estudios randomizados y controlados y a la vez revisiones de Cochrane han mostrado que el empleo de ONi da lugar a una mejoría de la oxigenación en el 60% de los neonatos graves por HPPRN, ya que la respuesta tiene relación con la fisiopatología de la causa desencadenante; sin embargo, en la HDC e hipoplasia pulmonar la respuesta es pobre. Se informa que el ONi disminuye la necesidad de oxigenación por membranas extracorpóreas (OME), pero no reduce la mortalidad ni la incidencia de secuelas;²⁵⁻²⁹ y si el neonato con HPPRN tiene disfunción ventricular izquierda, la administración del ONi puede producir edema pulmonar; esta observación recalca la importancia de hacer un ecocardiograma y valorar la función ventricular derecha e izquierda, antes de iniciar el manejo con ONi, no solamente para documentar la HP y descartar cardiopatía congénita.⁵

Prostanoides: prostaciclina, iloprost y beraprost

La prostaciclina (PGI₂) y otros prostanoides generan vasodilatación pulmonar al aumentar la concentración de AMPc; la administración intravenosa de este medi-

camento (epoprostenol) da lugar a la hipotensión y en contraste, cuando se emplea por inhalación la PGI₂ da lugar a vasodilatación pulmonar selectiva y mejora la oxigenación sin efectos sistémicos.^{1,4,5,16} Por otro lado un derivado análogo de la prostaciclina es el **iloprost**, cuando es administrado por inhalación ha mostrado su eficacia al aumentar la oxigenación al disminuir la RVP en los neonatos con HPPRN que no responden al ONi y recientemente se ha empleado por vía intravenosa con buenos resultados, aunque puede producir hipotensión.^{1-5,30,31}

El **beraprost de sodio**, el que es un análogo de la prostaciclina, cuando es administrada por vía oral mejora la oxigenación en los niños con HPPRN, pero aún se necesitan más estudios para recomendar su empleo.^{4,5,32}

Sildenafil. En los últimos diez años este medicamento ha mostrado en varios estudios randomizados y controlados y por revisiones Cochrane, que el sildenafil oral produce vasodilatación pulmonar al inhibir la PDE5, ya que aumenta el GMPc dando lugar a la vasodilatación y mejorando la oxigenación en la HPPRN y al parecer sin producir hipotensión. Es pertinente mencionar que para administrar por vía oral el sildenafil se debe tomar en cuenta la capacidad de absorción intestinal del neonato, particularmente cuando éstos se encuentran en estado crítico, ya que su perfusión intestinal puede estar comprometida. Por otra parte, un estudio reciente multicéntrico en 36 niños con HPPRN mostró que la administración de sildenafil por vía endovenosa mejoró la oxigenación en la mayoría de los neonatos con pocos efectos secundarios, es importante mencionar que en algunos casos para prevenir el rebote de HP y facilitar su destete, el sildenafil ha mostrado su bondad como único medicamento por esta vía, o bien, asociado con el ONi; por otra parte, se ha informado que el empleo del sildenafil disminuye la mortalidad en estos niños y la necesidad de OMEC, aunque no se ha evaluado si aumenta o no la incidencia de secuelas y estudios recientes mencionan que el sildenafil es una opción más en la HP crónica por HDC o DBP, ya que puede ser administrada por la vía oral y por largo tiempo, con baja toxicidad.^{5,33-36,40,41}

Milrinona. También se ha informado que la milrinona (un inhibidor de PDE3) mejora la oxigenación en los niños con HPPRN y su mayor utilidad ha sido en el postoperatorio de niños con cardiopatías congénitas y HDC, ya que causa vasodilatación de la AP con mejoría del gasto cardiaco y de la disfunción diastólica, sin embargo, puede generar hipotensión; hay también algunos informes de casos clínicos que mencionan que la milrinona disminuye el «rebote» de la HP cuando se suspende el ONi y mejora la oxi-

genación en la HPPRN refractaria. Aunque la milrinona parece haber mostrado su eficacia como único medicamento, aún son necesarios más estudios para recomendar su empleo cuando el ONi no está disponible. Otros estudios señalan que la milrinona es el VP de elección en casos de HPPRN con disfunción VI debido a su triple acción: vasodilatadora pulmonar, inotrópica y lisotrópica, aunque son pocos estudios que lo apoyan.³⁷⁻⁴¹

Antagonistas de la endotelina I: bosentán

Administrado por vía oral es un bloqueador no específico de la endotelina I (ET-1), produciendo una mejoría en la oxigenación, sin causar efectos adversos en niños con HPPRN; sin embargo, cabe decir que no se use como medicamento único, sino junto con otro VP.^{42,43}

Combinación de drogas vasodilatadoras pulmonares

Por la complejidad de las alteraciones fisiopatológicas afectadas por la HPPRN grave en los neonatos que no responden a un solo medicamento, se ha optado por la combinación de medicamentos vasodilatadores pulmonares que intervienen en las vías de AMPc y GMPc.

Hace ya más de una década que se comenzó a emplear la combinación de ONi con sildenafil y poco después con milrinona, para evitar el «rebote» de la HP, al suspender éste y en años recientes ha habido cierto interés por la combinación de los que ocasionan vasodilatación pulmonar por diferentes vías; es así como se ha usado la asociación del ONi con iloprost o bosentán y la combinación de sildenafil con iloprost o bosentán; milrinona con iloprost o PGI₂; iloprost con bosentán y epoprostenol-bosentán; si bien se informan resultados favorables en los neonatos que no respondieron a un solo medicamento, aún son pocos los estudios para confirmar la bondad de estas combinaciones, por lo hay que tener cuidado en su combinación pues puede haber en ellos interacción medicamentosa y suma de efectos secundarios.^{24,30-42}

Nuevos vasodilatadores pulmonares en la +HPPRN

Hay evidencia creciente de que en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente ocurre un aumento del estrés oxidativo y que las substancias reactivas al oxígeno (SRO) están involucradas en la patogénesis de este síndrome; por lo que se han hecho estudios en animales con diversos compuestos químicos, disminuyendo la RV por diversos mecanismos antioxidantes:

Bloqueo de la acción de oxidantes. Es de esta manera que la enzima superóxido dismutasa recombinante aumenta la expresión de la PDE5 y, en consecuencia, la respuesta vasodilatadora al ONi y la oxigenación en corderos con HPPRN, pues al parecer bloquea la formación de oxidantes como los peroxinitritos e isoprostanos.^{5,24}

Inhibición de la Rho-quinasa. El tratamiento con fasudil a largo plazo disminuye la hipertensión pulmonar, el remodelamiento vascular y mejora la supervivencia en modelos de HPPRN inducida por hipoxia.^{5,24}

Activación de la guanilatociclase. El BAY 412 272 puede ser más efectivo que el ONi en inducir vasodilatación pulmonar en presencia de estrés oxidativo.

Inhibición de la oxidasa de NADPH. El apocynin mejora la oxigenación al atenuar la respuesta a los ROS que causan vasoconstricción e incrementa la actividad de la ON sintetasa en corderos con HPPRN.^{5,24}

Oxigenación por membrana extracorpórea (OMEc)

Se utiliza como terapia de rescate cuando la VAFO y el óxido nítrico fracasan para mejorar la oxigenación en los neonatos con HPPRN grave, o cuando el IO es mayor de 40.¹⁻⁴ En la actualidad, el manejo con ventilación gentil con estrategias de reclutamiento pulmonar adecuadas, surfactante y ONi han disminuido su empleo y sólo se usa en casos que no responden a estas medidas terapéuticas, especialmente en la HDC con hipoplasia pulmonar. La OMEC logra la supervivencia hasta en el 85% de los niños graves por HPPRN, sin aumentar el riesgo de secuelas.^{4,5,24,44}

Nuevas terapias en HPPRN

Betametasona antenatal. La administración de betametasona antenatal mejora la respuesta a los vasodilatadores pulmonares por aumento reverso de superóxido, de los niveles de GMPc y restauración de la interacción de Hsp90-eON.^{5,24}

Esteroides postnatales. Se menciona que los esteroides postnatales en el SAM disminuyen la duración de la estancia hospitalaria y la dependencia de oxígeno. En el cordero fetal con HPP el tratamiento postnatal con hidrocortisona ha mostrado mejoría de la oxigenación, incremento de la concentración de GMPc, GCs y actividad de la superóxido dismutasa y disminución de la PDE5 y radicales de oxígeno; estos datos sugieren el potencial rol de la hidrocortisona en la HPPRN.

PRONÓSTICO

En los neonatos con HPPRN el pronóstico está directamente relacionado con la fisiopatología, ya que en casos secundarios a la mala adaptación, la mortalidad es de 10 a 20%, mientras que en la hipoplasia pulmonar es de 30 a 50%. Por otra parte, también se reportan casos letales por la displasia alveolocapilar o por mutaciones en la proteína B del surfactante; la resolución espontánea de esta condición puede ocurrir de los cinco a siete días, o varias semanas después del nacimiento.^{1-5,45-49}

Neurológico. 75 a 80% de los neonatos que sobreviven tiene neurodesarrollo normal, en tanto que 20 a 25% tienen secuelas a largo plazo con alteraciones en el neurodesarrollo: motoras, cognoscitivas, conductuales, de lenguaje y anomalías en la audición. El mayor daño neurológico ocurre en los casos secundarios a asfixia severa y cuando se usa hiperventilación; en tanto que, cuando se emplea la ventilación gentil se mencionan anomalías neurológicas graves en un 5 a 7.5% de los casos, e hipoacusia neurosensorial en menos de 20%.

En los neonatos con HPPRN moderada y que son «manejados» con ONi temprano, se han observado anomalías neurológicas en 25% de los casos e hipoacusia neurosensorial en 23%, en los neonatos, lo que es muy similar a lo informado en sobrevivientes por HPPRN grave que han requerido como medida terapéutica la OMEC.^{1,5,44-50}

Patología cardiopulmonar. La mayoría de los sobrevivientes no tiene enfermedad pulmonar residual y entre 25 a 30% de los niños presenta secuelas pulmonares: enfermedad pulmonar crónica o reactiva de la vía aérea o rehospitalización por enfermedad respiratoria, principalmente en los casos secundarios a hipoplasia pulmonar o SAM.

Sin embargo, hay reportes que señalan en los niños signos ecocardiográficos de HP en 4.3% de los casos que sobreviven a la HPPRN, aunque no hay suficientes estudios para constatar el porcentaje de ellos durante su infancia. En la hernia diafragmática congénita pulmonar la hipertensión pulmonar puede ser subclínica, por lo que en estos niños se deben hacer ecocardiogramas seriados, pues observa HP crónica en 21 a 30% de los sobrevivientes durante los primeros tres meses de vida, lo que contribuye a la elevada morbilidad y mortalidad en la infancia tardía.^{38,45-48}

Referencias

- I. Gasque-Góngora JJ. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Rev Mex Pediatr.* 2009; 76(5): 220-230.
2. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* 2010; 11(2 Suppl.): S79-S84.
3. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatrics.* 2013; 1(23): 1-6.
4. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112: 177-184.
5. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014; 38: 78-91.
6. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2007; 120: e272-e282.
7. Delaney C, Cornfield DN. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulmonary Circulation.* 2012; 2(1): 15-20.
8. Van Marter LJ, Hernández-Díaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2013; 131: 79-87.
9. Byers HM, Dagle JM, Klein JM, Ryckman KK, McDonald EL, Murray JC et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res.* 2012; 71(2): 162-167.
10. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(3): 246-252.
11. Ornoy A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: on the way to resolving the controversy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 188-194.
12. Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr.* 2012; 7: 1-7.
13. Hintz SR, Benitz WE, Halamek LP, Van Meurs KP, Rhine WD. Secondary infection presenting as recurrent pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2000; 20(4): 262-264.
14. El-Sayed M, Sherif L, Said RN, El-Wakkad AS, El-Refay A, Aly H. Endothelin-1 and L-arginine in preterm infants with respiratory distress. *Am J Perinatol.* 2011; 28: 129-136.
15. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25(3): 329-337.
16. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011; 158: 19-24.
17. Benjamín JR, Bizzarro MJ, Cotten M. Congenital diaphragmatic hernia: updates and outcomes. *Neo Reviews.* 2011; 12: e439-e452.
18. Storm L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debar, Tourneux P et al. Congenital diaphragmatic hernia study group. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiol Dis.* 2013; 106: 169-177.
19. Roofthooft MTR, Bergman EKA, and Berger RMF. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulmonary Med.* 2011; 858154. doi: 10.1155/2011/858154.
20. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol.* 2001; 28(3): 609-627.
21. Konduri GG, Kim O. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56(3): 579-600.
22. Cabral JEB, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Paediatr (Rio J).* 2013; 89: 226-242.
23. Teixeira-Mendonça C, Henriques-Coeiro T. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: therapeutic indications. *Port J Cardiol.* 2013; 1: 105-112.

24. Agrawal A, Agrawal R. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Recent advances in the management. *Int J Clin Pediatr.* 2013; 2(1): 1-11.
25. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336(9): 597-604.
26. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double masked, placebo controlled, dose response, multicenter study. The INO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998; 10: 325-334.
27. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol.* 2003; 23(2): 98-103.
28. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 18(4): CD000399.
29. Gonzales A, Fabres J, D'Apremain I, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2010; 30(6): 420-424.
30. Ehlen M, Wiebe B. Iloprost in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cardiol Young.* 2003; 13(4): 361-363.
31. Chotigeat U, Jaratwashirakul S. Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90(1): 167-170.
32. Nakwan N, Wannaro J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn successfully treated with beraprost sodium: a retrospective review. *Neonatology.* 2011; 99(1): 32-37.
33. Amadu Ej, Abbad F. Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 626-629.
34. Herrera TR, Concha GP, Heberto CJ, Loera GR, Rodríguez Bl. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *Rev Mex Pediatr.* 2006; 73(4): 159-163.
35. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. A pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006; 117(4): 1077-1083.
36. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2011; 10(8): CD005494.
37. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate.* 2006; 89: 1-5.
38. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Semin Perinatol.* 2005; 29: 123-128.
39. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11): CD007802.
40. McNamara PJ, Shivananda SP, Shani 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; 14(1): 74-84.
41. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1): 149-164.
42. Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentán use. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 1075-1078.
43. Mohamed WA, Ismail M. A randomized double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentán for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the new-born. *J Perinatol.* 2012; 32(8): 608-613.
44. Lazar DA, Olutoye OO, Cass DL, Fernandes CJ, Welty SE, Johnson KE et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. *J Surg Res.* 2012; 177(2): 263-267.
45. Bifano EM, Pfaffenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics.* 1988; 81: 657-661.
46. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr.* 2002; 140(3): 306-310.
47. Konduri G, Vohr B, Robertson C, Sokol GM, Solimano A, Singer J et al. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborns infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr.* 2007; 150(3): 235-240.
48. Eriksen V, Nielsen LH, Klokke M, Greisen G. Follow up of 5 to 11 year-old children treated for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Acta Paediatr.* 2009; 98(2): 304-309.
49. Rosenberg AA, Lee NR, Vaver KN, Werner D, Fashaw L, Hale K et al. School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2010; 30(2): 127-134.
50. Berti A, Janes A, Furlan R, Macagno F. High prevalence of minor neurologic deficits in a long-term neurodevelopmental follow-up of children with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn: a cohort study. *Italian J Pediatr.* 2010; 36(45): 1-5.

Correspondencia:

Dr. Juan José Gasque Góngora
Neonatología, Hospital General
«Dr. Agustín O'Horán».
Av. Itzáes por Av. Jacinto Canek,
Mérida Yucatán, México.
E-mail: jjgasque54@hotmail.com