

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

(Persistent pulmonary hypertension of the newborn)

Juan José Gasque Góngora*

RESUMEN

La hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido es un síndrome ocasionado por una falla respiratoria aguda que causa una elevada morbilidad y mortalidad en los neonatos. Ocurre en 0.5 a 2 de cada 1,000 nacidos vivos. La causa puede ser idiopática o como consecuencia del manejo en terapia prenatal con medicamentos, o por asfixia grave de neumonía, sepsis, o HDC con hipoplasia pulmonar. La terapia convencional incluye: altas concentraciones de oxígeno, ventilación mecánica, sedación, alcalinización, soporte con inotrópicos y coloides para mejorar el gasto cardíaco, vasodilatadores para tratar de disminuir la resistencia vascular pulmonar. El óxido nítrico inhalado mejora la oxigenación en 60% de los casos con HPP grave, sin reducir la mortalidad. Cuando los vasodilatadores pulmonares no son efectivos para mantener una oxigenación adecuada, se usa como terapia de rescate la oxigenación por membrana extracorpórea. A pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad oscila de 10 a 50%, dependiendo de la fisiopatología de la causa desencadenante.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, vasodilatador pulmonar, óxido nítrico inhalado.

SUMMARY

Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a syndrome of acute hypoxemic respiratory failure and important cause of high morbidity and mortality in the neonatal period. It's reported in 0.5 at 2 per 1,000 live births. The etiology can be idiopathic or secondary to prenatal drug therapy, serious asphyxia, SAM, SDR, pneumonia, sepsis, CDH with lung hypoplasia. The conventional therapy includes: high oxygen concentrations, mechanical ventilation, sedation, alkalinization, support with inotropic and colloids to improve the cardiac output and pulmonary vasodilators to try to diminish pulmonary vascular resistance. Inhaled nitric oxide produces improvement in the oxygenation in 60% of cases, without diminishing the mortality in severe. When the pulmonary vasodilators fails to maintain an appropriate oxygenation it's used the oxygenation for membrane extracorporeal as rescue therapy. Despite of the advances in the treatment the mortality oscillates from 10 to 50%, depend the physiopathology of underlying condition.

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

* Departamento de Neonatología del Hospital O'Horán SSA.

ABREVIATURAS:

AP: arteria pulmonar
SAM: síndrome de aspiración de meconio
NIU: neumonía intrauterina
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
HP: hipertensión pulmonar
HVD: hipertrofia de ventrículo derecho
VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria

En los recién nacidos la hipertensión pulmonar persistente (HPP) o persistencia de la circulación fetal, fue descrita por primera vez por Gersony et al en 1969. Aún se desconoce la incidencia de esta disfunción, pero en Estados Unidos de Norteamérica y Gran Bretaña, se estima que ocurren en 0.5 a 2 casos por cada 1,000 nacidos vivos. La mortalidad por esta causa oscila de 10 a 50%, dependiendo de las alteraciones fisiopatológicas y de la causa desencadenante de la hipertensión.^{1,2}

DEFINICIÓN

La HPP en los neonatos es un síndrome en el que hay una falla respiratoria aguda ocasionada por el aumento sostenido de la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo que se traduce en hipertensión persistente de la arteria pulmonar, después de que al nacer se producen cortocircuitos extrapulmona-

res de derecha a izquierda, de sangre no oxigenada a través del conducto arterioso (CA) y foramen oval (FO), con hipoxemia severa y acidosis secundarias.¹⁻⁴

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La HPP en el recién nacido no debe ser considerada como una entidad nosológica, ya que son muchas enfermedades de etiología diversa que pueden causar, por diferentes mecanismos, la elevación de la resistencia vascular pulmonar y la consecuente hipertensión pulmonar (*Cuadro 1*). La HP puede ser primaria o idiopática, o secundaria a la terapia prenatal con ciertos medicamentos, asfixia grave en el síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis, HDC con hipoplasia pulmonar. La identificación de la causa es importante para el tratamiento etiológico y para estimar el pronóstico que desean escuchar los padres.¹⁻⁴

Maladaptación. En 80% de los neonatos la HPP es secundaria a vasoespasmo de la arteria pulmonar (AP): como consecuencia de hipoxia severa aguda, hipercapnia y/o acidosis por enfermedad parenquimatosa pulmonar (SAM, NIU, SDR) o asfixia perinatal. Las sustancias vasoactivas neurales, humorales y mediadores lípidos de la inflamación pueden contribuir a la patogenia de este síndrome en respuesta a la hipoxia, acidosis o ambas.

En la neumonía y sepsis de origen bacteriano los mecanismos desencadenantes pueden ser debidos a depresión miocárdica mediada por endotoxinas, o a vasoespas-

mo pulmonar asociado con niveles elevados de tromboxanos y leucotrienos.⁵⁻⁸

Muscularización excesiva. La hipertensión pulmonar algunas veces ocurre como consecuencia de un lecho vascular pulmonar anormal con hipertrofia de la capa media de la AP, no obstante la ausencia de acidosis, hipercapnia e inflamación pulmonar. La remodelación vascular de la AP se ha observado en estudios necrópicos de neonatos que fallecieron por HPPRN idiopática y en algunos casos asociados con aspiración de meconio por hipoxia crónica *in utero*. Los cambios vasculares también pueden producirse por la exposición fetal a fármacos antiinflamatorios no esteroides (salicilatos, indometacina, naproxeno, ibuprofeno) que provocan constricción intrauterina del conducto arterioso e hipertensión pulmonar, probablemente debida a incremento del volumen minuto ventricular combinado y a un flujo sanguíneo más alto a través de los pulmones.^{4,7-9}

Hipodesarrollo. Los neonatos o con hernia diafragmática congénita e hipoplasia pulmonar pueden presentar HPPRN a consecuencia de disminución del área de corte transversal del lecho vascular pulmonar o hipodesarrollo y a un incremento de la reactividad de los vasos pulmonares a la hipoxia.^{2-4,10}

FISIOPATOLOGÍA

La transición normal de la circulación fetal a la postnatal o adulta, está caracterizada por una rápida disminución

Cuadro 1. Etiología de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

- I. Muscularización excesiva de las arterias pulmonares (mortalidad mayor del 50%)
 - Hipoxia fetal o estrés intrauterino crónico
 - Toxemia, hipoxemia materna, gestación prolongada, disfunción placentaria, SAM.
 - Constricción intrauterina del ductus arterioso: aspirina, salicilatos, indometacina, ibuprofeno, naproxen
- II. Desarrollo vascular pulmonar normal con vasoconstricción pulmonar funcional condicionada por sustancias vasoactivas o mala adaptación (80% buen pronóstico)
 - Asfixia perinatal (mal pronóstico en casos severos)
 - Enfermedades pulmonares (SAM, neumonía, SDR, TTRN)
 - Infección por estreptococo del grupo B
 - Problemas metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica)
 - Sepsis, choque séptico (mal pronóstico en casos severos)
- III. Disminución del número de vasos pulmonares o hipodesarrollo (mortalidad: 40-60%)
 - Hernia diafragmática congénita
 - Hipoplasia pulmonar congénita o SDM de Potter
 - Quistes pulmonares
- IV. Obstrucción al flujo pulmonar (buen pronóstico)
 - Policitemia
 - Hiperfibrinogenemia

de la RVP con la primera respiración y aumento rápido de la RVS con el cierre del flujo arterial umbilical de la placenta al pinzar el cordón umbilical. Estos cambios hemodinámicos causan el cierre funcional del FO y de manera simultánea el aumento del contenido de oxígeno arterial resulta en la constricción del DA. Estos eventos producen la separación de la circulación pulmonar y sistémica de circuitos en paralelo a circuitos en serie.² Sin embargo, si durante este proceso normal se produce hipertensión pulmonar por una causa aguda o crónica (con vasculatura pulmonar normal o anormal) el FO y el DA permanecerán abiertos debido a que la RVP permanece más alta que la RVS.¹ Como consecuencia indirecta de la hipertensión pulmonar aumenta la presión en la AD, se eleva la presión de llenado diastólico del VD y el retorno venoso pulmonar disminuye. Debido a esto y al aumento de presión en la AD se produce un shunt de derecha a izquierda a través de FO, CA, o de ambos, lo que condiciona un severo compromiso de la perfusión pulmonar, alteración y desequilibrio de la V/Q con hipoxia y acidosis resultantes que aumentan aún más la presión de la AP.¹ La RVP persistentemente alta aumenta la postcarga ventricular derecha y la demanda de oxígeno, altera el aporte de oxígeno de la pared posterior del VI y las regiones subendocárdicas del VD. La lesión isquémica resultante de esta reducción en el aporte de oxígeno puede provocar un severo compromiso del funcionamiento del miocardio con dilatación del corazón derecho, insuficiencia tricuspídea y falla cardíaca derecha. Si esta situación persiste puede haber necrosis de los músculos papilares e insuficiencia ventricular izquierda. Por último, el aumento de la postcarga ventricular derecha causa desplazamiento del tabique hacia el ventrículo izquierdo, alteración del llenado ventricular izquierdo, reducción del volumen cardíaco minuto y disminución severa del gasto cardíaco.¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas dependen de la patología asociada. Generalmente los recién nacidos afectados son de término o posttérmino, con buen peso al nacer o con retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU).¹⁻⁴ En la historia clínica materna puede encontrarse que la madre fumó durante el embarazo o ingirió antiinflamatorios no esteroides o antidepresivos (SRI) en la etapa prenatal, utilizó útero-inhibición con indometacina; otras veces hay el antecedente de hipoxia fetal crónica o aguda con SFA, líquido amniótico teñido de meconio, oligohidramnios, diagnóstico prenatal de HDC, ruptura prematura de membranas, colonización vaginal o corioamnionitis. En el 30% de los casos existe el antecedente de asfixia perinatal y en el 60% haber padecido hipoxia severa por en-

fermedad parenquimatosa pulmonar (SAM, neumonía, SDR) o TTRN.^{4,7-9,11}

El signo clínico predominante es la cianosis que se acompaña de grados variables de dificultad respiratoria con taquipnea y taquicardia. Inicialmente presentan cianosis intermitente que luego progresa a persistente y progresiva, que mejora poco usando concentraciones altas de oxígeno. Otro signo es la labilidad de la oxigenación: que se caracteriza por cambios intermitentes de coloración (de rosados a cianóticos en minutos) y amplias oscilaciones de la PaO₂ y SO₂ durante el llanto, la estimulación, o procedimientos como aspiración, pasaje de sondas, inyecciones o cambios de posición del neonato. Aunque este signo se señala como patognomónico, es posible que se encuentre en casos con enfermedad parenquimatosa pulmonar grave, sobre todo cuando hay cierto desequilibrio entre la ventilación y perfusión.⁴ La auscultación cardiovascular cuidadosa revelará *precordio prominente y desdoblamiento simple del componente pulmonar del 2º ruido cardíaco*, el cual puede ser intenso con características de repique denominado de tamborín (S2 simple) y que al parecer desaparece cuando hay resolución de la HPPRN. En el 50% de los casos se encuentra *soplo sistólico de eyección* en el borde esternal inferior izquierdo, debido a regurgitación tricuspídea y en los casos graves se observan datos de mala perfusión e hipotensión, así como disminución del gasto cardíaco y dificultad para mantener un volumen intravascular adecuado.¹⁻⁴

DIAGNÓSTICO

En vista de la dificultad para diferenciar, desde un punto de vista clínico, la HPPRN de una cardiopatía congénita cianógena y de enfermedades parenquimatosas pulmonares graves, tiene importancia crítica hacer el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. Éste debe considerarse en todo neonato cianótico que presenta hipoxemia e incapacidad para mantener una SO₂ normal, a pesar del manejo con FiO₂ al 100%.¹⁻⁴

El diagnóstico puede hacerse con base en los antecedentes, evolución clínica de la dificultad respiratoria, cianosis y labilidad de la oxigenación, los resultados de las pruebas gasométricas (hiperoxia, pre y postductal, hiperventilación-hiperoxia) y la radiografía del tórax. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza al demostrar la HP por ecocardiograma.¹²⁻¹⁷

GASES SANGUÍNEOS ARTERIALES

En estos neonatos se observa hipoxia progresiva que los lleva a hipoxemia persistente: con PaO₂ menor de 50

mmHg a pesar de FiO_2 al 100%. La PaO_2 puede disminuir de 100 a 40 mmHg en cuestión de minutos y puede desarrollarse acidosis mixta con pH menor de 7.25. Pero es necesario un monitoreo cuidadoso de los gases en la sangre arterial, para calcular el gradiente alveoloarterial del oxígeno (AaDO_2) y el índice de oxigenación (IO), los que son útiles para valorar la gravedad en estos casos. Un IO mayor de 25 o la AaDO_2 mayor de 610 mmHg, indican una enfermedad grave.¹⁻⁴

PRUEBAS GASOMÉTRICAS

Desde hace más de dos décadas estas pruebas se han usado con la finalidad de establecer un diagnóstico presuntivo de esta enfermedad, pero hasta la fecha no se ha establecido su validez.¹⁻⁴

- **Prueba de hiperoxia**

Al paciente se le administra FiO_2 al 100% por 5 a 10 minutos, posteriormente la PaO_2 es comparada con la PaO_2 obtenida previamente. Un incremento en la $\text{PaO}_2 > 150$ mmHg sugiere enfermedad parenquimatosa pulmonar, pero si la PaO_2 no aumenta y el neonato persiste hipoxémico ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg) esto probablemente se debe a un *shunt* verdadero de derecha a izquierda y el diagnóstico diferencial se limita a cardiopatía congénita cianógena e HPPRN.¹

- **Diferencia de oxigenación pre y postductal.** En la HPPRN puede producirse un cortocircuito en el AO, el CA o ambos. Cuando el cortocircuito ocurre exclusivamente en el CA los gases sanguíneos arteriales extraídos preductalmente (arteria radial derecha o temporal derecha) son mayores que los gases postductales (umbilical o extremidades inferiores). Una diferencia mayor de 15-20 mmHg debe considerarse significativa y una prueba negativa no excluye el diagnóstico, pues el cortocircuito a nivel auricular no da esta diferencia en el 40% de los casos.²⁻⁴

Esta prueba también puede realizarse con oximetría transcutánea. Se emplean dos oxímetros con un sensor colocado en la parte superior derecha de la pared torácica (preductal) y el otro en la parte inferior izquierda del abdomen (postductal). Como alternativa puede usarse el oxímetro de pulso con un sensor colocado en el pulgar derecho (preductal) y otro en el dedo grande del pie izquierdo (postductal). Una saturación preductal mayor del 10% que la postductal sugiere un cortocircuito de derecha a izquierda por el conducto arterioso.^{3,4}

- **Prueba de hiperventilación hiperoxia.** Con FiO_2 al 100% se hiperventila al neonato hasta llegar a una PaCO_2 crítica, por lo general de 20 a 25 mmHg, si se

produce un aumento acelerado en la PaO_2 al disminuir la PaCO_2 se infiere que existe HPPRN. Un incremento de la PaO_2 de más de 40 mmHg o de la saturación transcutánea de más del 15% en respuesta a la hiperventilación sugiere este síndrome, mientras que una prueba negativa apoya cardiopatía congénita cianógena. El peligro de esta técnica es que frecuentemente conduce a un tratamiento con hiperventilación constante con los sesgos consecuentes de la exclusión de otras modalidades terapéuticas, lo que puede evitarse si se hiperventila manualmente al paciente con bolsa y máscara con diferentes frecuencias y presiones para saber qué combinación es la que proporciona mayor oxigenación.¹⁻⁴

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía del tórax es usualmente normal o puede haber una leve o moderada cardiomegalia con disminución del flujo sanguíneo pulmonar. En los casos en que hay afectación del parénquima pulmonar, los hallazgos radiológicos son variables (SAM, SDR neumonía) y no correlacionan con la gravedad de la hipoxemia. La radiografía del tórax también es útil para descartar hernia diafragmática congénita y síndromes de escape de aire pulmonar.¹⁻⁴

ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL CON DOPPLER PULSADO EN COLOR

Con el «Doppler pulsado en color» podemos establecer el diagnóstico definitivo de HPPRN. El nivel del cortocircuito se puede delinear claramente y se puede definir la dirección y el nivel del *shunt* de derecha a izquierda en el DA, FO, o ambos. La magnitud de la hipertensión pulmonar puede estimarse en base a la velocidad del chorro regurgitado en la válvula tricúspide o pulmonar en 80% de los casos. Por otra parte, el ecocardiograma provee también información específica acerca de la integridad estructural del corazón. Los estudios seriados de ecocardiograma bidimensional son benéficos para determinar el volumen cardíaco minuto, la función de bomba y la respuesta cardíaca a los agentes inotrópicos.¹⁻⁴

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS

- Presión de la AP $>$ de 40 mmHg.
- Evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda a través del DA, FO, o ambos.
- Indicadores sugestivos de aumento de presión de la AP son: la prolongación del intervalo de tiempo sistólico ventricular derecho (radio del periodo pre-eyección/eyección $>$ 0.5) y el acortamiento del radio de velocidad del flujo pulmonar (rango de tiempo en al-

canzar la velocidad pico de la válvula pulmonar a la fracción de eyección ventricular derecha < 0.34).

- Un intervalo prolongado de tiempo sistólico ventricular izquierdo es indicativo de disfunción ventricular. La desigualdad en la fracción de eyección con volumen cardiaco minuto disminuido ocurre en el 10% de los casos, está asociada con daño miocárdico por isquemia y tiene mal pronóstico. En estos pacientes están contraindicados los vasodilatadores pulmonares, ya que la perfusión sistémica se afecta secundariamente.¹²

ECOCARDIOGRAFÍA MODO M

Si no se cuenta con el recurso de ecocardiograma bidimensional con Doppler es posible hacer uso de otras técnicas de diagnóstico como la ecocardiografía modo M o con medio de contraste.¹³⁻¹⁵

Hallazgos ecocardiográficos:

- FO y CA permeables.
- Aplanamiento del septum interventricular. Cierre mesosistólico de la válvula pulmonar.
- Disminución del tiempo de aceleración del flujo de la arteria pulmonar.
- Abombamiento del septum interatrial al atrio izquierdo.

En nuestra UCIN no contamos con equipo de ecocardiograma portátil, por lo que hemos ideado un sistema de puntaje para establecer el diagnóstico presuntivo de HPPRN, basándonos en las siguientes 5 pruebas (cada prueba con un valor de 1 a 3 puntos de acuerdo a la relevancia diagnóstica):

- 1) Radiografía de tórax (hallazgos radiológicos que no guardan proporción con la gravedad de la hipoxemia): 1 punto
 - 2) Labilidad de la oxigenación: 2 puntos
 - 3) Prueba de hiperoxia: 2 puntos
 - 4) Diferencia en la oxigenación preductal y postductal: 2 puntos
 - 5) Prueba de hiperventilación-hiperoxia: 3 puntos
- Si la puntuación es menor de 6 puntos se descarta el diagnóstico, pero si es mayor lo apoya.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad grave del parénquima pulmonar. El diagnóstico diferencial se realiza con radiografía de tórax, prueba pre y postductal y ecocardiograma bidimensional con Doppler.

Cardiopatías congénitas cianógenas (RVPAT, SVIH, EMC, EA, CoAo, TGV). El diagnóstico se efectúa por ecocardiograma con Doppler. Signos a favor de enfermedad cardiaca incluyen: cardiomegalia, pulsos débiles, diferencia de pulso entre extremidades superiores e inferiores, edema pulmonar, soplo grado III, PaO₂ persistentemente menor de 40 mmHg.²⁻⁴

COMPLICACIONES

Las complicaciones las podemos enumerar como propias de la patología y las secundarias a la ventilación mecánica.^{15,16}

Entre las propias de la patología encontramos:

- 1) Insuficiencia cardiaca congestiva
- 2) Encefalopatía hipóxico-isquémica
- 3) Acidosis metabólica
- 4) Hemorragia pulmonar
- 5) Shock cardiogénico
- 6) Insuficiencia renal

Secundarias a la ventilación mecánica:

- 1) Neumotórax o EPI (20-40%)
- 2) Disminución del gasto cardiaco
- 3) DBP (20-30%)

TRATAMIENTO

Los neonatos con HPPRN presentan mayor problema médico para su manejo en la UCIN y el tratamiento requiere de todos los recursos disponibles en la neonatología moderna, por lo que deben ser manejados por médicos experimentados en este problema y atendidos en un medio hospitalario adecuado. Un diagnóstico temprano y la referencia oportuna del paciente a un hospital que cuente con los recursos necesarios para su manejo, puede limitar la mortalidad y disminuir las complicaciones asociadas con la HPPRN. Una vez hecho el diagnóstico se debe establecer la etiología, ya que el tratamiento puede ser diferente según los mecanismos fisiopatológicos involucrados.¹⁻⁴

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- 1) Mantener una oxigenación adecuada y minimizar el barotrauma
- Ventilación conservadora o gentil
 - Hiperventilación
 - Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
 - ECMO

2) Perfusión óptima

- Mantener volemia y un equilibrio hidroelectrolítico y ácido base adecuados
- Mantener normotensión sistémica y un gasto cardíaco adecuado

3) Dilatar la arteria pulmonar y revertir cortocircuitos de derecha a izquierda

- Hiperventilación
- Alcalinización con bicarbonato de sodio
- Vasodilatadores pulmonares
 - a) Óxido nítrico
 - b) Prostaglandinas (PGI₂). Prostanoides: iloprost
 - c) Inhibidores de fosfodiesterasa: sildenafil, milrinona

El objetivo fundamental del tratamiento es disminuir la RVP y evitar los eventos que la aumentan:

- 1) Disminución de la PaO₂
- 2) Aumento de la PaCO₂
- 3) Descenso del pH sanguíneo
- 4) Estrés por frío y la estimulación táctil del niño
- 5) La disminución del gasto cardíaco o la hipotensión sistémica, aumentan el cortocircuito de derecha a izquierda y la hipoxemia

MEDIDAS GENERALES Y DE SOSTÉN

- 1) **Manejo mínimo.** Evitar estímulos innecesarios, agitación o llanto. La estimulación táctil, visual o auditiva deben ser mínimas y la aspiración de secreciones debe efectuarse sólo en casos muy necesarios.
- 2) **Mantener ambiente térmico neutro.** La hipotermia aumenta el consumo de oxígeno.
- 3) **Monitoreo continuo.** El monitoreo de la oxigenación, presión arterial, perfusión, metabólico y del equilibrio hidroelectrolítico-ácido base es crítico en estos neonatos. Oximetría de pulso continua. Medir cada hora: FR, FC, TA, PVC, LLC.
- 4) Evitar la hipoxia es prioritario. Mantener la PaO₂ mayor de 60 mmHg, SaO₂ ≥ 90%.
- 5) Evitar sobredistensión pulmonar.
- 6) Tratar la causa desencadenante:
 - Si existe hernia diafragmática congénita, estabilizar al paciente y luego intervenir quirúrgicamente.
 - Si se sospecha infección (neumonía o sepsis) se iniciará manejo antimicrobiano previa toma de cultivos.
 - Uso de surfactante en SDR, SAM, neumonía.

7) Corregir alteraciones metabólicas:

- Corregir la acidosis metabólica
- Mantener glicemia normal 60-90 mg

8) Manejo hemodinámico:

- a) Mantener volemia y equilibrio hidroelectrolítico adecuados.
 - Mantener la PVC de 6-10 cm H₂O (4-6 mmHg). Uresis de 1-3 mL/kg/h
 - Mantener el sodio, potasio, calcio y magnesio en límites normales
- b) Mantener normotensión sistémica y un gasto cardíaco adecuado:
 - Mantener FC entre 120-160X' y TA media entre 50-60 mmHg
 - Administrar cristaloides o coloides (albúmina, plasma, PG) si la PVC y la TA están disminuidas
 - Inotrópicos (dopamina-dobutamina) si existe hipotensión y la PVC está normal o elevada
- c) Mantener hematócrito de 40 a 45.

I. OXIGENACIÓN ADECUADA

La cianosis persistente en un recién nacido debe ser considerada una emergencia médica, evitar la hipoxia es prioritaria. El oxígeno es un potente vasodilatador pulmonar, por lo que los objetivos del manejo deben evitar los descensos drásticos de la PaO₂ y mantener la PaO₂ y la SaO₂ en valores normales o ligeramente por encima de ellos, sin pretender una hiperoxia significativa. En algunos niños con HPPRN leve es suficiente la administración de oxígeno en concentraciones elevadas a través de un halo cefálico y otros requieren manejo con CPAP nasal.²⁻⁴

VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica es casi siempre necesaria en neonatos con HPPRN. El objetivo consiste en utilizar la PMVA lo más baja posible para proporcionar una adecuada oxigenación y ventilación del neonato y evitar el barotrauma. Los parámetros del ventilador deben ajustarse para lograr una expansión pulmonar normal (8, 9 costillas) en la radiografía de tórax.^{4,17} El volumen tidal y los mecanismos pulmonares deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar sobredistensión pulmonar, ya que ésta puede contribuir a aumentar la RVP y agravar los shunts.^{4,19,20}

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO VENTILATORIO

Al inicio de la década de 1980 y hasta 1994 la hiperventilación (HV) fue la terapéutica más utilizada. Sin embargo,

se ha demostrado que la HV puede producir complicaciones y secuelas con daño a varios órganos (pulmón, audición, SNC). Por estos motivos la tendencia actual es el empleo de una VM menos agresiva. Algunos neonatólogos utilizan ventilación conservadora o gentil (pH de 7.25-7.30, PaO₂ de 55-70 mmHg, PaCO₂ de 45-50 mmHg) y otro grupo emplea hiperventilación leve (pH de 7.45-7.50, PaO₂ de 80-100 mmHg, PaCO₂ de 30-35 mmHg).¹⁻⁴

La estrategia de manejo ventilatorio depende de la presencia o ausencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar y la respuesta al tratamiento. El manejo debe iniciarse con ventilación gentil y ajustarse en cada paciente de acuerdo a la etiología, cuadro clínico y evolución.^{2,3}

En neonatos sin enfermedad del parénquima pulmonar asociada, la hipoxemia es causada por *shunt* de derecha a izquierda más que por el desequilibrio de la ventilación-perfusión. Como resultado de esto, la hipoxemia puede no responder a las maniobras de ventilación convencional y en estas circunstancias las estrategias para elevar la PMVA pueden disminuir el gasto cardíaco e incrementar la RVP.¹⁻⁴

Cuando la HPPRN complica una enfermedad pulmonar como SDR, SAM, o neumonía intrauterina, la ventilación debe ajustarse. Los pacientes pueden necesitar frecuencias más lentas, más PIP, TI más prolongado, o el uso de PEEP más alto para lograr una adecuada ventilación y oxigenación. En casos secundarios a SAM o HDC con hipoplasia pulmonar la hiperventilación puede condicionar mayor daño de la vía aérea y/o volutrauma, por lo que se recomienda ventilación gentil e iniciar a la brevedad posible un vasodilatador pulmonar.¹⁻³

Cuando la PaO₂ es persistentemente menor de 50 mmHg, a pesar de manejo con ventilación gentil, se sugiere utilizar hiperventilación leve. En estos casos el PEEP debe ser mantenido en niveles mínimos necesarios de 2-3 cm H₂O salvo que exista edema pulmonar o SDR, ya que niveles elevados de PEEP pueden disminuir el flujo sanguíneo pulmonar y el retorno venoso al corazón, alterando aún más el gasto cardíaco con incremento de los *shunt* de derecha a izquierda. La relación inspiración/espriación debe mantenerse en 1/1.2-1.5, para evitar PEEP inadvertido con las frecuencias elevadas y el tiempo espiratorio corto.

En neonatos con enfermedad severa del parénquima pulmonar que requieren picos de presión inspiratoria elevados (> 30 cmH₂O) debemos considerar el empleo de ventilación de alta frecuencia, para disminuir la incidencia de volutrauma.¹⁻⁴

DESTETE DEL VENTILADOR MECÁNICO

Se ha descrito que la labilidad de la oxigenación y el cortocircuito de derecha a izquierda usualmente persisten

por 4 a 7 días después de que la recuperación comienza a ocurrir. El destete del ventilador debe ser lento y gradual y debe iniciarse sólo después de un periodo de estabilidad del neonato con oxemias normales durante 12-24 horas.¹⁻⁴

En la fase aguda o crítica (3-4 días) las modificaciones de los parámetros del ventilador deben ser mínimas (1 cm de PIP, 2.5% de FiO₂ y 2 CPM) cada vez que esté indicado efectuarlas, ya que estos neonatos pueden tornarse hipoxémicos cuando se efectúa un destete convencional. Es fundamental no apresurarse a disminuir los parámetros del ventilador ni la FiO₂, ya que el fenómeno llamado «Flip-Flop» (descenso marcado de la PaO₂ muy desproporcionado al descenso de la FiO₂ realizado) es característico y muy perjudicial en HPPRN. Luego de modificar algún parámetro del ventilador esperar un tiempo más o menos prolongado (4-6 h) antes de realizar otro cambio.¹⁻⁴

Si el neonato tiene estabilidad respiratoria y ya no presenta labilidad de la oxigenación, podemos entonces disminuir los parámetros del ventilador y tolerar niveles más bajos de PaO₂ (60-70 mmHg) y más altos de PaCO₂ (45-50 mmHg) para evitar el barotrauma.^{1,4}

SEDACIÓN

Si el neonato con HPPRN tiene labilidad de la oxigenación y lucha con el ventilador a menudo se recurre a la sedación. El fenobarbital y el midazolam a menudo son útiles para estabilizar a estos neonatos. Con este fin se utilizan también el sulfato de morfina o el fentanyl en infusión continua. Si a pesar de la sedación los neonatos todavía están lábiles e incoordinados con el ventilador mecánico, se pueden emplear bloqueadores neuromusculares: pancuronio o vecuronio. Sin embargo, se reporta que la parálisis neuromuscular puede asociarse con aumento en el riesgo de muerte.^{3,4}

ALCALOSIS METABÓLICA

Se ha demostrado que la relación pH/PaCO₂ con descenso de la RVP ha sido relacionada más con el aumento del pH causado por la disminución de los iones de H⁺, que con la hipocarbía. Por lo tanto, en la hiperventilación, lo importante es la alcalosis (pH alto). Con la finalidad de elevar el pH a 7.50-7.55 (niveles que pueden tener un efecto vasodilatador de los vasos pulmonares) se utiliza infusión continua de bicarbonato de sodio. La alcalosis disminuye la RVP por disminución en la disponibilidad del calcio para la contracción del músculo liso de las arteriolas pulmonares.¹

Si el pH es inferior a 7.25 el tratamiento con bicarbonato de sodio usualmente se inicia con un bolo de 1-2 mEq/kg administrado en 20-30 minutos, posteriormente se utiliza en infusión continua a razón de 0.5 mEq/kg/h. Cuando el pH no se logra elevar por encima de 7.45, la infusión se puede incrementar hasta 1-2 mEq/kg/h, lo que puede conducir a una hipernatremia significativa. Aunque cada neonato tiene su pH particular al cual responde, éste se encuentra rutinariamente entre 7.5-7.6. Después que el pH deseado ha sido alcanzado es usualmente posible disminuir la infusión de bicarbonato al 50% y debe suspenderse a las 48 horas. El recién nacido permanecerá alcalótico por varios días, ya que el bicarbonato es lentamente aclarado por el riñón. Estudios controlados de alcalosis sugieren un efecto benéfico en algunos casos, pero no en todos.^{3,4,21,22}

SURFACTANTE

En neonatos cercanos al término o de término las enfermedades parenquimatosas pulmonares están frecuentemente asociadas a deficiencia de surfactante, inactivación del mismo, o ambos. En un largo estudio multicéntrico se reporta que la administración de surfactante a neonatos con HPPRN secundaria a SAM o neumonía, reduce la necesidad de ECMO y parece ser más efectiva cuando se administra tempranamente en el curso de la enfermedad. En HPPRN debida a otras causas el surfactante no ha demostrado ningún beneficio.^{4,22,24}

II. PERFUSIÓN ÓPTIMA

1) Mantener volemia, equilibrio hidroelectrolítico y ácido base adecuados.

Debido a que el neonato con HPPRN tiene fisiopatológicamente datos de sobrecarga cardiaca derecha debe manejarse inicialmente con restricción hídrica. El aporte hídrico posterior para mantener una volemia adecuada debe valorarse de acuerdo al peso, balance hídrico, PVC, TA, uresis y densidad urinaria.¹⁻⁴ Después de una oxigenación adecuada, corregir la acidosis es lo más importante, ya que ésta es causa frecuente de vasoconstricción de la AP en el neonato con HPPRN. Cuando se utiliza infusión continua de bicarbonato de sodio para elevar el pH a 7.50-7.55 los niveles séricos de sodio, potasio, calcio y magnesio deben determinarse cada 12 horas. Para mantener un volumen cardiaco minuto adecuado debemos tener niveles séricos normales de bicarbonato, glucosa y calcio; por este motivo corregir las alteraciones metabólicas es un aspecto muy importante del tratamiento.¹⁻⁴

2) Mantener normotensión sistémica y gasto cardiaco adecuado.

La hipotensión arterial puede ser causada por presiones excesivas del respirador mecánico, por lo que a veces es más importante descender la PMVA, para permitir un mejor llenado de las aurículas y así mejorar el gasto cardiaco. La mejoría en la oxigenación también puede relacionarse con una mejoría en la contractilidad miocárdica.¹⁻⁴

El mantenimiento de la TA en rangos normales aumenta la RVS y ayuda a reducir el *shunt* intracardiaco de derecha a izquierda. Puesto que la hipertensión pulmonar persistente puede traducirse en una PAP igual a la presión arterial sistémica, tratamos de mantener la TA sistólica en el RN de término entre 70-80 mmHg y TA media de 50-60 mmHg. En el pretérmino niveles de TA sistólica de 50-70 mmHg y TA media en 40 mmHg.¹⁻⁴

Si existe mala perfusión periférica, hipotensión sistémica, pulsos débiles, oliguria y acidosis metabólica es importante determinar si es por hipovolemia, baja contractilidad miocárdica o asociación de ambas. La exploración física, la medición de la uresis, PVC y el ecocardiograma son útiles en el diagnóstico diferencial.¹⁻⁴

El uso de agentes inotrópicos está indicado cuando es difícil mantener la TA, hay disminución del gasto cardiaco, o cuando existe una perfusión renal disminuida. Cuando hay datos de disfunción miocárdica o insuficiencia cardiaca se deben usar estas drogas para aumentar la PAS sin modificar demasiado la PAP. Fisiopatológicamente se debe estar seguro de que la precarga (volemia, tono venoso) sea adecuada, siendo el objetivo mantener y/o aumentar ligeramente la PAS manteniendo o disminuyendo la postcarga sistémica para mejorar la contractilidad miocárdica, todo esto sin aumentar la RVP (postcarga del circuito derecho). Obviamente, esto no es tarea fácil en algunos casos, por lo que se requiere de una detallada evaluación individual de cada paciente para administrar una combinación óptima de volumen y drogas inotrópicas. Si la PVC y la TA están disminuidas se necesita administrar cristaloides o coloides para normalizar la volemia y la TA, pero si hay hipotensión y la PVC está normal o elevada se requiere de apoyo de inotrópicos.¹⁻⁴

El empleo de agentes presores para inducir hipertensión y aumentar las resistencias periféricas con la finalidad de reducir el cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda, no tiene base científica y no debe recomendarse.¹⁵

DROGAS INOTRÓPICAS

Dopamina. Cuando es difícil mantener la TA y el gasto cardiaco se emplea esta droga a dosis de 4-7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, pero hay ocasiones en que es necesario usar dosis altas

(10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Sin embargo, se reporta que dosis mayores de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumentan la RVP como efecto colateral indeseable.^{3,4}

Dobutamina. Si la contractilidad cardiaca está muy disminuida puede agregarse al manejo debido a su efecto inotrópico. Habitualmente se emplea a dosis de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, aunque en ocasiones podemos necesitar hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.^{3,4}

Norepinefrina. Recientemente se ha demostrado que incrementa la presión sistémica y puede mejorar el gasto cardiaco en neonatos con HPPRN.²⁹

III. VASODILADORES PULMONARES

Como se ha mencionado, el objetivo fundamental del tratamiento consiste en dilatar la vasculatura pulmonar y disminuir la relación entre la PAP y la PAS. Esto se logra, en algunos casos, por varios métodos terapéuticos: hiperventilación, alcalinización, manejo con inotrópicos o VAFO. Cuando se fracasa con éstos, para mantener una oxigenación adecuada y el IO es mayor de 25, está indicado emplear drogas vasodilatadoras pulmonares (VP).^{25,29}

VASODILADORES PULMONARES SISTÉMICOS

Hasta 1992 entre los VP más usados fue el hidrocloruro de tolazolina, que tiene efecto vasodilatador pulmonar y sistémico, pero debido a que causa hipotensión arterial sistémica en 30% de los casos, se ha dejado de usar.¹⁻³

Otras drogas con efecto vasodilatador pulmonar que se han usado con éxito ocasional como las prostaglandinas (PGE_1 , PGI_2 , PGD_2) el nitroprusiato de sodio, la nitro-

glicerina, los bloqueadores de los canales del calcio (nifedipina), isoproterenol, hidralacina, los inhibidores de leucotrienos y el sulfato de magnesio. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos es un VP selectivo para su uso clínico y hay que tener en cuenta que tienen efectos sobre la circulación sistémica y pueden causar hipotensión.¹⁻⁴

Varios estudios, en los últimos cinco años, reportan que el sildenafil oral (que es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5) disminuye la RVP y al parecer no condiciona hipotensión. Bassler y MacNamara e investigadores reportan que la milrinona (inhibidor de fosfodiesterasa 3) produce mejoría en la oxigenación en neonatos con HPPRN al causar vasodilatación de la AP; su mayor utilidad se ha observado en el postoperatorio de cardiopatías congénitas y HDC, ya que disminuye la HP y mejora el gasto cardiaco. Sin embargo, no todos los casos responden a estas drogas. Recientemente se ha estado investigando otro vasodilatador pulmonar antagonista de la endotelina I (bosentan) en hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, pero que aún necesita ser evaluada.^{29-33,35}

VASODILADORES PULMONARES INHALADOS

El óxido nítrico inhalado (ONi) es un VP selectivo, por lo que no produce hipotensión sistémica y se le considera el VP de elección en el tratamiento. Sin embargo, el uso de ONi tiene un costo elevado, por lo que es un recurso que sólo tienen escasos centros hospitalarios.^{30,31} En HPPRN moderada o grave con el empleo de ONi se logra una eficacia del 60-80%, dependiendo de la fisiopatología de la causa desencadenante de la hipertensión pulmonar, ya que en la hernia diafragmática congénita con hipoplasia pulmonar la respuesta es pobre.³² Se ha ob-

Cuadro 2. Vasodilatadores pulmonares.

Vasodilatador	Dosis	Efectos adversos
Óxido nítrico	Dosis inicial 20 ppm mantenimiento 5-6 ppm por 3-5 días a 2 semanas	Metahemoglobinemia (dosis > 40 ppm) Toxicidad pulmonar (dosis > 40 ppm) Inhibición de la agregación y adhesividad plaquetaria (en RNP)
Prostaciclina (PGI 2)	Infusión de 10-40 ng/kg min	Hipotensión sistémica Hiperglucemia Sangrado
Sildenafil Milrinona	1.0-2.0 mg/kg/cada 6 h VO Dosis de carga 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada en 20-30 min infusión de 0.35-0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Retinopatía (en RNP) retraso del aclaramiento hepático Hipotensión sistémica (3%) Arritmias cardiacas (3%) Aumento del riesgo de HIV (en RNP)
Iloprost	Dosis: 200 ng cada 4 horas. El efecto vasodilatador pulmonar se mantiene de 60-120 min al discontinuarlo	Ocasionalmente puede producir broncoconstricción. Su uso por tiempo prolongado disminuye la <i>compliance</i> pulmonar y la reactividad de la vía aérea

servado que el ONi disminuye la necesidad de OMEC, pero no la mortalidad en la HPPRN grave. En ocasiones es necesaria su asociación con otras drogas para aumentar su eficacia (sildenafil, milrinona).^{33,34} En casos en los que el ONi fracasa para disminuir la RVP elevada se han usado prostaciclina (PGI₂) o el iloprost vía inhalatoria, con éxito en algunos casos.

OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

La OMEC se usa como terapia de rescate cuando la VAFO y el óxido nítrico fracasan en el tratamiento de los neonatos graves con HPP. El principal objetivo en este tipo de tratamiento es mantener una adecuada oxigenación tisular y evitar un daño pulmonar irreversible: mientras la RVP disminuye y la hipertensión pulmonar se resuelve.¹⁻⁴

PRONÓSTICO

Independientemente de la etiología de la HPPRN la supervivencia varía entre 70 y 80%, en tanto que la mortalidad es de 20 a 30%. Sin embargo, se describe un importante descenso en la mortalidad de los casos que son diagnosticados y tratados de manera temprana y efectiva, con las opciones terapéuticas que hay actualmente. La resolución espontánea de esta condición puede ocurrir a las 72 horas, o bien varias semanas después del nacimiento.¹⁻⁴

En este síndrome, el pronóstico está directamente relacionado con la fisiopatología, ya que en los casos en los que se debe a hipoplasia pulmonar la mortalidad llega a ser de 40 a 70%; mientras que en los que es debida a vasoconstricción de la AP la mortalidad es de 10 a 20%.^{4,37} También se reportan casos letales debidos a displasia alveolocapilar o a mutaciones en la proteína B del surfactante.^{4,29}

En neonatos con HPPR moderada o severa manejados con óxido nítrico se informa una mortalidad entre 14-28%. Aunque con el soporte de OMEC se ha logrado la sobrevida en cerca del 85% de estos neonatos graves y con esta medida terapéutica se reporta una morbilidad que puede variar entre 20-45% de los casos.³⁸⁻⁴⁰

Neurológico. En la mayoría de los neonatos que sobreviven su neurodesarrollo es normal en 70 a 80% de ellos. El mayor daño neurológico se llega a observar en los casos secundarios a un episodio de asfixia severa: los que requieren como medidas terapéuticas la hiperventilación o la OMEC.

Cuando se emplea hiperventilación se observan anomalías neurológicas severas en 10 a 20% (principalmente infarto cerebral, LPV) y la hipoacusia neurosensorial

se detecta en 20 a 53% de estos niños; mientras que cuando se usa una ventilación «gentil» las anomalías neurológicas graves se llegan a observar en el 5 a 7.5% de los sobrevivientes y la incidencia de hipoacusia neurosensorial es menor del 20%. En neonatos con HPPRN que fueron manejados con OMEC, se reporta una alta incidencia de secuelas neurológicas (entre 20 y 25%).^{4,37,38}

Problemas cardiopulmonares. Típicamente la recuperación de los pulmones es completa, pues la mayoría de los sobrevivientes no tienen alguna enfermedad pulmonar residual. En 25 a 30% de estos pacientes que sobreviven hay secuelas pulmonares (enfermedad reactiva de la vía aérea, enfermedad pulmonar crónica y rehospitalización por enfermedad respiratoria), sobre todo en los casos secundarios a hipoplasia pulmonar y al SAM. Se reportan signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar en 4.3% de los sobrevivientes.^{4,37,38}

Crecimiento. Alrededor de 30% de los sobrevivientes tienen alguna anomalía física en el primer año de vida y en cerca del 50% su peso y talla están por abajo del percentil 5 para la edad del niño. En el 17.6% de ellos se registran problemas relacionados con su alimentación, por lo que algunos requieren de una gastrostomía para ser alimentados o manifiestan reflujo gastroesofágico.^{4,37,38}

Referencias

1. Sola A, Porto R. Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. En: Sola A, Urman J. *Cuidados especiales del feto y recién nacido*. Ed. Científica Interamericana. 2001: 1003-19.
2. Van Marter LJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Cloherty P, Stark AR. *Manual of neonatal care*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008: 438-45.
3. Gomella TL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Gomella TL, Cunningham MD. *Neonatology. Management, procedures, on call problems, diseases and drugs*. 5th ed. McGraw-Hill. 2004: 364-370.
4. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Avery's MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 565-9.
5. Morin FC III, Davis JM. Persistent pulmonary hypertension. In: Spitzer AR. *Intensive care of the fetus and neonate*. Mosby Year Book Inc 1996: 506-16.
6. Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J Pediatr* 1984; 104: 758-62.
7. Waites KB, Crouse DT, Philips JB 3er, Cannup KC, Cassel GH. Ureoplasmal pneumonia and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1989; 83: 79-85.
8. Walther FJ, Benders MI, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 90: 899-904.
9. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal anti-in-

- inflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996; 97: 658-63.
10. Thébaud B, Mercier JC, Dinh-Xuan AT. Congenital diaphragmatic hernia a cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn which lacks an effective therapy. *Biol Neonate* 1998; 74(5): 323-36.
 11. Hintz SR, Benitz WE, Halamek LP, Van Meurs KP, Rhine WD. Secondary infection presenting as recurrent pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2000; 20(4): 262-4.
 12. Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathogenesis, etiology and management. *Paediatr Drugs* 2006; 8(3): 179-88.
 13. Hageman JR, Adams MA, Gardner TH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Trends in incidence, diagnosis and management. *Am J Dis Child* 1984; 138(6): 592-5.
 14. Duara SH, Fox WW. Persistent pulmonary hypertension of the neonate. In: *Neonatal Pulmonary Care*. 2nd ed. 1990; 19: 461-81.
 15. Hammerman C, Yousefzadeh D, Choi JH, Bui KC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Managing the unmanageable? *Clin Perinatol* 1989; 16(1): 137-56.
 16. Walsh-Sukys MC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. The black box revisited. *Clin Perinatol* 1993; 20(1): 127-43.
 17. Morin FC III, Stenmark KR. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2010-2032.
 18. Philips JB III. Treatment of PPHNS. In: Long WA, Tooley WH, McNamara DG. *Fetal and neonatal cardiology*. W.B Saunders Company. 1990; 55: 691-701.
 19. Goetzman BW, Milstein JM. Pharmacologic Adjuncts. In: Goldsmith JP, Karotkin EH. *Assisted ventilation of the neonate*. 3rd ed. 1996; 16: 291-304.
 20. Wung JT, James LS, Kilchevski E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics* 1985; 76: 488-94.
 21. Walsh-Sukys MC, Cornell DJ, Houston LN, Keszler M, Kanato WP. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn without hyperventilation. An assessment of diffusion of innovation. *Pediatrics* 1994; 94: 303-6.
 22. Roberts JD, Shaul PW. Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(5): 983-1004.
 23. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide. Practice, variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1): 14-20.
 24. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001; 28(3): 609-27, vii.
 25. Konduri CG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004; 31(3): 591-611.
 26. Boden G, Bennet CH. The management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Current Paediatrics* 2004; 14: 290-7.
 27. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4): 803-30.
 28. Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology* 2007; 91: 283-90.
 29. Weinberger B, Weiss K, Heck DE, Laskin DL, Laskin JL. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 67-79.
 30. No Authors listed. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxie respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(9): 597-604.
 31. 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, doce response, multicenter study. The INO/PPHN Study Group. *Pediatrics* 1998; 10: 325-34.
 32. 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.
 33. Herrera TR, Concha GP, Holberto 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): 159-63.
 34. 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): 1077-83.
 35. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalini H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinona: Four case reports. *Biol Neonate* 2006; 89: 1-5.
 36. Chotigeat U, Jaratwashirakul S. Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(1): 167-70.
 37. Hendricks-Muñoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics* 1988; 81: 650-6.
 38. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1988; 81: 657-61.
 39. 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): 306-10.
 40. Rosenberg AA. Outcome in term infants treated with inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 140(3): 284-7.

Correspondencia:
 Dr. Juan José Gasque Góngora
 Dpto. Neonatología,
 Hospital O'Horán SSA.
 Av. Itzaez por Av. Jacinto Canek.
 Mérida, Yucatán. México
 E-mail: jjgasque54@hotmail.com