



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

**"FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN LA
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PERSISTENTE DEL
RECIEN NACIDO EN EL HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"**

LORENA ADRIANA CARRETE DÍAZ

ASESOR

M. EN C. MA. VICTORIA LIMA ROGEL

CO- ASESORES

M. EN C. ANA MARIA BRAVO RAMÍREZ

M.D. SATYAN LAKSHMINRUSIMHA

Febrero 2018

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN

TÍTULO DE TESIS
“FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO EN EL
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

PRESENTA
LORENA ADRIANA CARRETE DIAZ

Firmas

M. en C. Dra. Ma. Victoria Lima Rogel Maestra en Ciencias en biología molecular	
M. En C. Ana María Bravo Ramírez	
M. en D. Dr. Satyan Lakshminrusimha Jefe del servicio de pediatría en Davis Children's Hospital	

Sinodales	
Dr. Francisco Alejo González Tutor Médico subespecialista	
Dr. Juan Raúl Ochoa Zavala Médico subespecialista	
Dr. José Silvano Medrano Rodríguez Jefe del servicio de Pediatría del Hospital Central. Dr. Ignacio Morones prieto.	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	



RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido tiene una incidencia de 1.9 x 1000 (0.4-6.8) nacidos vivos a nivel mundial. La falla respiratoria ocurre en el 2% de los recién nacidos vivos y es responsable de un tercio de las muertes neonatales, la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido complica la falla respiratoria en el 10%. Está asociada a enfermedades o condiciones como asfixia perinatal, sepsis, aspiración de meconio, taquipnea transitoria del recién nacido, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática congénita, síndrome de dificultad respiratoria. La mortalidad varía de 4 a 33%.

Objetivos: Describir los factores asociados a la mortalidad en la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Sujetos y métodos: Se realizó un estudio tipo cohorte retrospectivo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" en los últimos siete años. Como criterios de inclusión pacientes con hipertensión arterial pulmonar persistente que tengan en el expediente datos completos. Se analizó las variables mortalidad, óxido nítrico, vía de nacimiento, patología. Muestreo no probabilístico no aleatorizado. Se incluyeron 26 pacientes durante el periodo 2010- los primeros meses del 2017 Resultados: La tasa de hipertensión arterial pulmonar persistente fue de 0.95 x 1000 nacidos vivos, la patología predominante en las madres fue infección de vías urinarias, el sexo más afectado fue el masculino. De los pacientes 30.7% se trasladaron del servicio de cunas a neonatología. En la gasometría inicial predominó la hipoxemia y la hipercarbía. El tratamiento de soporte hemodinámico utilizado fue dobutamina y dopamina en la mayoría de los pacientes. Para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido se utilizó óxido nítrico, sildenafil o milrinona. Dos pacientes fallecieron (2 y 4 días de vida respectivamente, uno de ellos trasladado del cunero fisiológico), la etiología más frecuente fue síndrome de



aspiración de meconio seguida de la falla hipoxémica respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria.

Conclusiones: La principal causa de hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido fue síndrome de aspiración de meconio seguido de falla Hipoxemia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria. Entre otros factores se encuentran nacer en periodo de término temprano y ser del sexo masculino.



DEDICATORIAS

A Luisa mi más grande inspiración, a Sofía la luz de mi vida.

A mis padres por su apoyo incondicional en estos años.

A Luis por estar siempre conmigo.

A mis maestros por sus grandes enseñanzas.

A mis enfermeras por cuidar de mí cada día.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que me permitieron aprender de ellos.

A la Dra. Victoria Lima por sus enseñanzas y su paciencia.

Gracias a la Dra. Ana María Bravo por su valioso apoyo en este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	16
SUJETOS Y MÉTODOS	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
ÉTICA	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclica
cGMP	Guanosín monofosfato cíclico
DA	Ducto arterioso
DBP	Displasia broncopulmonar
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
eNOS	Óxido Nítrico sintasa
ET	Endotelina
FDA	Administración de alimentos y fármacos de los Estados Unidos
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FIO ₂	Fracción de oxígeno inspirado
FO	Foramen oval
HAPP	Hipertensión arterial pulmonar persistente
HAPPRN	Hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido
HDC	Hernia diafragmática congénita
IO	Índice de oxigenación
IT	Insuficiencia tricúspidea
NV	Nacidos vivos
ON	Óxido nítrico
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PDE-3A	Fosfodiesterasa 3
PDE-5	Fosfodiesterasa 5
PGI ₂	Prostaciclina
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
ROS	Especies de oxígeno reactivo
RVP	Resistencias vasculares pulmonares
RVS	Resistencias vasculares sistémicas
SAM	Síndrome de aspiración de meconio
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
sGC	Guanilato de ciclasa soluble
TTRN	Taquipnea transitoria del recién nacido
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
V/Q	Ventilación perfusión



ANTECEDENTES.

La falla respiratoria ocurre en el 2% de los recién nacidos vivos y es responsable de un tercio de las muertes neonatales, la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido (HAPPRN) complica esta situación en el 10%.¹ La HAPPRN tiene una incidencia de 1.9 x 1000 nacidos vivos (NV) a nivel mundial y de 0.4 a 6.8 x 1000 NV en Estados Unidos de América y de 0.43 a 6 x 1000 NV en Inglaterra, con un rango de mortalidad de 4 a 33%.² La mortalidad es de 12 a 29% en países desarrollados y en países en vías de desarrollo puede ser hasta 44%.³ El intercambio gaseoso es la función principal del pulmón postnatal. La disminución de las resistencias pulmonares, el incremento en el flujo sanguíneo pulmonar que permite que el pulmón reciba la mitad del gasto ventricular, son factores cruciales para lograr el intercambio de gases eficiente por el pulmón aireado durante la vida postnatal. Durante la vida fetal, la placenta sirve como el órgano del intercambio gaseoso, la resistencia vascular placentaria es baja y recibe casi la mitad de la producción ventricular combinada fetal. Durante este período, la resistencia vascular pulmonar (RVP) fetal es alta (hipertensión pulmonar fisiológica) y el flujo sanguíneo se desvía de la arteria pulmonar a la aorta y las arterias umbilicales hacia la placenta.⁴ La circulación pulmonar fetal debe preparar los pulmones para un crecimiento estructural adecuado y la maduración funcional en anticipación para el cambio a la respiración aérea en el período postnatal. Durante la transición normal al nacer, la RVP disminuye y se asocia con un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar. La transición pulmonar anormal conduce al aumento sostenido de RVP, similar al estado fetal, dando por resultado HAPPRN. Las enfermedades pulmonares parenquimatosas, como el síndrome de aspiración de meconio (SAM), pueden resultar en un desajuste de la ventilación-perfusión (V/Q), hipoxemia y cambios estructurales y funcionales en la circulación pulmonar que lleva a la falla respiratoria hipoxémica.

La mayor parte del conocimiento de la hemodinámica pulmonar fetal se deriva de estudios en fetos de corderos. Estos datos sugieren que la RVP es alta, el pulmón fetal recibe 8% a 10% del gasto ventricular.^{5,6} Recientemente, los estudios de flujo



Doppler en fetos humanos han mostrado un flujo significativamente mayor de izquierda a derecha Pulmonar con 13% de la producción ventricular combinada a las 20 semanas de gestación (fase canalicular), aumentando al 25% a las 30 semanas (fase sacular) y al 21% a las 38 semanas (estadio alveolar).⁷ La RVP fetal es alta durante la etapa canalicular pudiendo explicarse por la menor cantidad secundaria de la red vascular pulmonar y el área transversal reducida de un lecho vascular pulmonar inmaduro. Durante la etapa sacular temprana, la proliferación rápida de los vasos pulmonares disminuye la RVP fetal. Los pretérmino tardíos y de término tempranos (34-36 y 37-38 semanas de edad gestacional respectivamente), tienen aumento en el área transversal del lecho vascular pulmonar, los vasos pulmonares se vuelven más sensibles a los mediadores vasoconstrictores, como la endotelina (ET) y la hipoxemia, dando como resultado una vasoconstricción pulmonar activa y un aumento de RVP.^{8,9} En este período, la hiperoxigenación materna aumenta el flujo sanguíneo pulmonar tanto en fetos de corderos como en fetos humanos.¹⁰

En los fetos de cordero, la vasodilatación pulmonar en respuesta a mediadores independientes del endotelio, como el óxido nítrico (ON), precede a las respuestas de los mediadores dependientes del endotelio, como la acetilcolina y el oxígeno. La respuesta al ON depende de la actividad de su enzima blanco, la guanilato ciclasa soluble (sGC), en la célula del músculo liso. En el feto ovino, los niveles de ARN mensajero de sGC son bajos durante la gestación prematura temprana (126 días) y aumentan durante la gestación pretérmino tardía y término temprana (137 días).¹¹ Los niveles de actividad disminuídos de la sGC pulmonar arterial durante las fases tardía del desarrollo pulmonar canalicular y sacular temprano son probablemente responsables de la mala respuesta al ON observada en neonatos prematuros con menos de 29 semanas de gestación.¹² El momento del nacimiento influye en la aparición de falla hipoxémica respiratoria neonatal, el nacimiento del producto pretérmino tardío o temprano se asocia con mayor incidencia y por lo tanto mayor riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con dificultad respiratoria.¹³

La HAPPRN es un síndrome secundario al incremento de las RVP hasta el punto de invertir los cortocircuitos de derecha a izquierda. Su fisiopatología se relaciona a varios factores que llevan a estas alteraciones. La vasoconstricción es dada por patologías que causan un desequilibrio en el balance de moléculas vasoactivas con predominio de vasoconstrictores sobre vasodilatadores. Está asociada a enfermedades o condiciones como asfixia perinatal, sepsis, síndrome de aspiración de meconio (SAM), taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática congénita (HDC).¹⁴

La HAPPRN se caracteriza por un aumento de la relación de RVP a resistencia vascular sistémica (RVS) resultante de (1) vasoconstricción; (2) remodelación estructural de la vasculatura pulmonar; (3) obstrucción intravascular por aumento de la viscosidad de la sangre, como en la policitemia o (4) hipoplasia pulmonar. Esta condición conduce a la derivación de la sangre de derecha a izquierda a través del foramen oval y del conducto arterioso, dando como resultado hipoxemia. Diversas enfermedades con diferentes causas pueden resultar en una fisiopatología final similar.

Aproximadamente el 10% de los casos con HAPPRN son idiopáticos, sin ningún trastorno pulmonar asociado al espacio aéreo. Sin embargo, la HAPPRN suele estar asociada con otras afecciones respiratorias agudas, como el SAM, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), la neumonía o la HDC. La hipoxemia en estas condiciones puede ser causada por una enfermedad pulmonar parenquimatosa, una deficiencia de surfactante (SDR) o una inactivación (SAM, neumonía), un desajuste de V/Q y una derivación de la sangre de derecha a izquierda intrapulmonar y extrapulmonar. En algunos recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipoxémica, predomina un único mecanismo (p. Ej., Derivación extrapulmonar de derecha a izquierda en la HAPPRN idiopática). Sin embargo, lo más frecuente es que varios de estos mecanismos contribuyan a la hipoxemia. A continuación, se explican los mecanismos más comunes asociados a HAPPRN.

Hernia diafragmática congénita

Ocurre en aproximadamente uno de 3000 nacimientos y es la causa más común de hipoplasia en el neonato. La hernia diafragmática está asociada a hipoplasia

pulmonar ipsilateral y contralateral, menor cantidad de vasos y remodelación de estos.

Síndrome de aspiración de meconio

Una combinación de hipoxia preexistente en el útero y aspiración de meconio en los pulmones con hipertensión pulmonar a menudo conlleva una alta morbilidad. En la década de 1980 y 1990 el síndrome de aspiración de meconio fue la causa más común de falla respiratoria hipoxémica e HAPPRN en los neonatos, pero la incidencia ha disminuido en los últimos años gracias al cuidado prenatal y a la reanimación cardiopulmonar neonatal sistematizada. La aspiración de meconio en presencia de asfixia perinatal conduce a una liberación inmediata a la circulación de sustancias vasoactivas que favorecen la contracción y la proliferación de fibras musculares lisas en la circulación pulmonar. En la mayoría de los casos de SAM mortal muestran evidencia de hipertrofia de músculo liso en las arteriolas pulmonares.¹⁵ además se encontró una disminución de la óxido nítrico sintasa (eNOS) en células endoteliales aisladas de la vena umbilical de bebés humanos con SAM.¹⁶

Taquipnea transitoria del recién nacido

Ramachandrapa y Jain¹⁷ revisaron la patogenia de la morbilidad respiratoria después de la cesárea electiva. Después de cesárea electiva el riesgo de presentar falla hipoxémica aguda por un periodo de transición inadecuado en los neonatos con taquipnea transitoria del recién nacido, cuando a estos se les administra oxígeno por la campana o la cánula nasal sin presión positiva, el exceso de oxígeno lava el nitrógeno y se colapsan los alveolos, aparecen los cortos circuitos intra y extrapulmonares y se establece la falla hipoxémica aguda y la HAPPRN. Es posible que la formación de especies de oxígeno reactivo (ROS) por la administración de oxígeno en fracciones elevadas, pueda conducir a un aumento de la reactividad vascular pulmonar y contribuir a HAPPRN. La insuficiencia respiratoria severa después de cesárea electiva puede progresar por lo antes descrito y el neonato requerir de ventilación mecánica o de alta frecuencia oscilatoria, óxido nítrico y ocasionalmente terapia con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).¹⁸

Recién nacido prematuro con displasia broncopulmonar e hipertensión arterial pulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad tardía en recién nacidos extremadamente prematuros. La hipertensión pulmonar se observa en aproximadamente 1 de cada 6 recién nacidos con peso extremadamente bajo.¹⁹ La DBP se asocia con una reducción del área de perfusión transversal con disminución de la densidad arterial y muscularización anormal de las arterias pulmonares periféricas.²⁰ Un análisis prospectivo reciente mostró que la aparición de hipertensión pulmonar en la displasia broncopulmonar es variable y puede ser tan tardía como de 3 a 4 meses de edad.¹⁹ El retraso en el diagnóstico se asocia con enfermedad vascular pulmonar progresiva, cor pulmonale y alta mortalidad. Los protocolos para detección oportuna de la hipertensión pulmonar en neonatos de alto riesgo con DBP ventilación mecánica o que requieran más del 30% de oxígeno, establecen toma de ecocardiograma al mes de edad y cada 4 semanas hasta el alta, lo que lleva a la terapia adecuada.

Síndromes de fuga de aire

Los síndromes de fuga de aire como el enfisema intersticial pulmonar, el neumotórax y el neumomediastino son complicaciones de la ventilación mecánica en los recién nacidos prematuros y están asociados con la insuficiencia respiratoria. Entre los recién nacidos prematuros y prematuros tardíos, el neumotórax espontáneo produce insuficiencia respiratoria. La mayoría de estos bebés mejoran espontáneamente o requieren toraconcentésis o drenaje de tubo torácico con resolución. Smith y col.²¹ informaron recientemente que casi la mitad de los recién nacidos prematuros tardíos con neumotórax sintomático espontáneo que requirieron drenaje con aguja o tubo torácico desarrollaron HAPPRN.

Entre las condiciones maternas, encontramos la obesidad, la diabetes, asma, etnicidad (predomina en la raza negra o asiática). De los medicamentos maternos que pueden predisponer encontramos los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los Inhibidores de la recaptura de serotonina.²² La ingesta materna de inhibidores selectivos de la absorción de serotonina durante la última mitad del embarazo se asocia con un mayor riesgo de HAPPRN.²³ Se desconoce el mecanismo por el cual

la fluoxetina induce hipertensión pulmonar en los recién nacidos. Se especula que los niveles de serotonina elevados producen vasoconstricción pulmonar. Un análisis retrospectivo reciente ha cuestionado esta asociación. Los obstetras deben sopesar los beneficios psicológicos maternos de la terapia antidepresiva durante el embarazo frente al riesgo de efectos neonatales adversos. La ingestión de medicamentos AINES, como la aspirina, durante la gestación tardía puede estar asociada con el cierre in útero del ductus arterioso (DA) fetal.²⁴ Las prostaglandinas mantienen la permeabilidad ductal in útero y son mediadoras de la respuesta vasodilatadora pulmonar en respuesta al oxígeno al nacimiento. El análisis de meconio de recién nacidos con hipertensión arterial pulmonar reveló la presencia de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en aproximadamente la mitad de las muestras.²⁵

Factores que altera la transición vascular pulmonar al nacimiento

El parto vaginal se asocia con una reducción en la RVP fetales al nacer. El parto por cesárea electiva^{26,27} retrasa la disminución de la presión arterial pulmonar, como lo muestran los intervalos de tiempo sistólicos prolongados del lado derecho, y aumenta el riesgo de hipertensión arterial pulmonar.²²

Momento del nacimiento

El nacimiento en el periodo pretérmino tardío o termino temprano se asocia con un mayor riesgo de ingreso a la UCIN con dificultad respiratoria.²⁸ Entre los pacientes con falla respiratoria hipoxémica grave que requieren ECMO, la mortalidad es mayor cuando se comparan los recién nacidos prematuros tempranos y tardíos con los recién nacidos a término.²⁹ Sin embargo, en recién nacidos con HDC sin otras anomalías se ha observado una necesidad reducida de tratamiento con ECMO y una mayor sobrevivencia cuando nacen termino temprano en comparación con termino tardío.³⁰ Estudios recientes basados en la población no han confirmado estos hallazgos.³¹

Glucocorticoides prenatales

La administración de glucocorticoides, como la betametasona, antes de la cesárea electiva puede reducir la incidencia de dificultad respiratoria y la admisión a la UCIN.^{32,33,34}

Pinzamiento tardío versus temprano del cordón umbilical
Las pautas actuales de reanimación neonatal recomiendan el pinzamiento tardío del cordón umbilical durante al menos 1 minuto para los recién nacidos que no requieren resucitación durante el nacimiento.³⁵ El pinzamiento tardío del cordón produce una presión sanguínea más estable y un mejor estado del hierro. Arcilla y sus colegas³⁶ evaluaron el efecto del pinzamiento tardío del cordón sobre la hemodinámica pulmonar en recién nacidos mediante el cateterismo de la arteria pulmonar. La razón media de la arteria pulmonar a las presiones arteriales sistémicas disminuyó 0.7 por 2 horas y hasta 0.5 por 4 horas después del pinzamiento temprano del cordón. Después del pinzamiento tardío del cordón umbilical, las presiones arteriales pulmonares fueron casi 90% de las presiones sistémicas en 9 horas. Los investigadores especularon que el aumento del volumen sanguíneo luego del pinzamiento tardío del cordón produce una distensión de los lechos capilares y venosos pulmonares, lo que da como resultado un aumento de la presión arterial. No hay informes de una incidencia aumentada de HAPPRN asociada con el pinzamiento retrasado del cordón.

Temperatura

La inducción de hipotermia severa en corderos entre 1 y 3 días de vida (disminución gradual de la temperatura de 40 a 30°C) aumenta la presión arterial pulmonar media de 29 a 49 mm Hg.³⁷ La asfixia perinatal es un factor predisponente bien conocido para HAPPRN.³⁸ Un análisis de un conjunto de ensayos aleatorizados no ha demostrado una mayor incidencia de hipertensión arterial pulmonar en esta población.³⁹

Asfixia

La asfixia perinatal interfiere con los mecanismos de la transición pulmonar en el momento del nacimiento y modifica esta compleja adaptación que impide la disminución de las RVP y aumenta el riesgo de HAPPRN.³⁸ Múltiples mecanismos causan insuficiencia respiratoria y afectan la circulación pulmonar en la asfixia: la hipoxemia fetal, la isquemia, la aspiración de meconio, la disfunción ventricular y la acidosis pueden aumentar las RVP.³⁸ La asfixia aguda se asocia con



vasoconstricción pulmonar reversible,⁴⁰ pero la asfixia crónica en el útero con o sin aspiración de meconio puede estar asociada con vasoconstricción y remodelado vascular.¹⁵

El ecocardiograma es el estándar de oro como prueba diagnóstica cuando se sospecha la HAPPRN, esta herramienta nos permite conocer la presión pulmonar y valorar los cortocircuitos de derecha a izquierda en el foramen oval (FO) y DA. Clínicamente se puede sospechar por la diferencia entre la oxigenación pre y post ductal con diferencia > de 5% y por ecocardiograma por presión sistólica de la arteria pulmonar > 25mmHg. Gasométricamente cuando hay una diferencia mayor a 20mmHg entre la sangre pre y posductal.¹⁷ Algo caracteriza a los neonatos con HAPPRN es la labilidad, ya que a pesar de la administración de oxígeno la cianosis es progresiva y persistente desde las primeras horas de vida. Se debe optimizar la oxigenación evitando la hipoxemia y la hiperoxemia. Asegurar un suministro adecuado de oxígeno al cerebro y a otros tejidos representa el pilar de la terapia de HAPPRN a través de modalidades terapéuticas, como la administración de oxígeno suplementario, la ventilación mecánica y el óxido nítrico inhalado (iON).

Medidas de tratamiento

Uso de oxígeno al nacimiento

Al nacimiento, después de la ventilación de los pulmones, ocurre un aumento en la tensión de oxígeno que contribuye a la vasodilatación pulmonar rápida. En corderos neonatos de término, el uso de oxígeno al 21% durante la ventilación inicial condujo a una disminución de las resistencias vasculares pulmonares en el período posnatal inmediato.⁴¹ Aunque la ventilación inicial con oxígeno al 100% mejoró marginalmente la disminución de estas resistencias al nacer, también perjudicó la vasodilatación pulmonar en respuesta a una exposición posterior de iON. Se observaron resultados similares en un modelo de cordero neonatal con hipertensión arterial pulmonar con remodelación de la circulación pulmonar inducida por ligadura prenatal del DA⁴² y en el modelo de cordero neonatal de hipertensión pulmonar aguda secundaria a asfixia perinatal.⁴³ Los estudios sugieren que, si bien las altas concentraciones de oxígeno inspirado pueden inducir una vasodilatación pulmonar

a corto plazo, también pueden alterar la respuesta vasodilatadora por el lavado de nitrógeno y atelectasias, al iON. Estos hallazgos respaldan la recomendación del programa de reanimación neonatal de utilizar un 21% de oxígeno para la reanimación inicial de neonatos a término.^{44,45}

La evidencia de modelos animales indica que la hipoxia causa vasoconstricción pulmonar y la normoxemia produce una vasodilatación pulmonar. Sin embargo, la hiperoxia (especialmente cuando la fracción de oxígeno inspirado [FiO₂] excede de 0.5, y la presión arterial de oxígeno [PaO₂] se excede de 80 a 100 mm Hg) no causa una vasodilatación pulmonar adicional. La hiperoxemia promueve la formación de ROS e interfiere con la función de varias enzimas de la vía del ON y reduce la formación de guanosín monofosfato cíclico (cGMP). Por lo tanto, evitar la hiperoxemia es tan importante como evitar la hipoxemia en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar. Los médicos deben reconocer que el oxígeno es un medicamento y se debe usar en consecuencia en el contexto terapéutico, teniendo en cuenta los beneficios potenciales y los efectos secundarios.

Óxido nítrico

La introducción de iNO, después de su aprobación por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) en 1999 revolucionó el manejo de la HAPPRN y la falla hipoxémica respiratoria neonatal en la UCIN. Los ensayos multicéntricos grandes, el ensayo del Grupo de Estudio del Óxido Nítrico Inhalado Neonatal (NINOS)⁴⁶, el ensayo clínico Inhaled Nitric Oxide Research Group (CINRGI)⁴⁷ y el ensayo de Roberts y colegas⁴⁸ mostraron que el ON reducía la necesidad de ECMO. El tratamiento con iNO produce vasodilatación, una mejor oxigenación y una reducción del índice de oxigenación en 50% a 60% de los pacientes en una amplia gama de gravedad de la HAPPRN.⁴⁹ Aproximadamente dos tercios de los recién nacidos con enfermedad pulmonar parenquimatosa, como el SAM, SDR y la falla hipoxémica respiratoria neonatal responden al iON mejorando la oxigenación. El porcentaje de respondedores puede ser mejorado con el uso de la ventilación de alta frecuencia, enfatizando la importancia del reclutamiento pulmonar durante el tratamiento con iON.⁵⁰ Se observa una respuesta de oxigenación similar en niños con HAPPRN idiopática. Por el contrario, la falla

respiratoria hipoxémica neonatal resultante de la HDC responde mal a ambos iON y ventilación de alta frecuencia cuando la hipoplasia pulmonar es severa.

En un ensayo realizado en Chile en un entorno donde no había ECMO disponible, se asignó aleatoriamente a 56 recién nacidos con insuficiencia respiratoria moderada y menos de 48 horas de vida en dos brazos, el primero con iON temprano o el segundo con ventilación mecánica convencional con oxígeno.⁵¹ Los recién nacidos en el grupo control que alcanzaron índice de oxigenación (IO) > 40 fueron tratados con iON. Las variables respiratorias al inicio del estudio fueron similares, incluyendo FiO₂ y IO. El IO disminuyó en el grupo de iON temprano de 22 al inicio del estudio a 19 a las 4 horas y se mantuvo más bajo en todos los puntos de tiempo posteriores. Por el contrario, la IO aumentó en el grupo de control y se mantuvo significativamente más alto durante las primeras 48 horas del estudio.⁵¹ de los recién nacidos que recibieron iON temprano (25%) y (61%) de los que inicialmente recibieron ventilación convencional desarrollaron IO > 40 a estos pacientes se les inicio ventilación de alta frecuencia oscilatoria con respuesta satisfactoria. Además de la mejoría en el IO, los recién nacidos en iON temprano tuvieron una reducción en la duración de la exposición al oxígeno. Estos resultados con iON temprano son consistentes con una disminución potencial en la progresión de la enfermedad en recién nacidos con insuficiencia respiratoria moderada.

Surfactante

Los ensayos clínicos aleatorizados han confirmado que la terapia con surfactante es efectiva para reducir la necesidad inmediata de un soporte respiratorio y mejorar el resultado clínico. Además, existe evidencia de que la administración temprana de surfactante selectivo administrada a recién nacidos que requieren ventilación asistida conduce a mejores resultados. Un estudio piloto en 40 neonatos con SAM, que evaluó el surfactante instilado cada 6 horas en comparación con el control, encontró que los valores medios de la relación de presión parcial arterial-alveolar de oxígeno aumentaron modestamente después de la primera dosis de surfactante y que la oxigenación mejoró significativamente después la segunda y tercera dosis de surfactante.⁵² Aunque no fue el resultado primario, también hubo una reducción significativa en la necesidad de ECMO y la duración de la oxigenoterapia y la

hospitalización con terapia con surfactante. Sin embargo, no todos los pacientes con SAM responden satisfactoriamente al surfactante.

Prostaciclina

Las prostaciclina (PGI₂) median la vasodilatación mediante la activación del adenilato ciclasa y el aumento del monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) en las células del músculo liso arterial pulmonar. Los autores especularon que los neonatos con hipertensión arterial pulmonar y respuesta inadecuada a ON pueden tener una vasodilatación pulmonar mediada por cGMP y podrían beneficiarse del uso de prostaciclina, que actúan a través de cAMP. También se ha informado sobre el uso exitoso de iloprost inhalado, un análogo de PGI₂, en combinación con iON para aquellos casos con HAPPRN recalcitrante.^{53,54}

Inotrópicos

La hipertensión arterial pulmonar es un síndrome asociado con un aumento de la relación RVP/RVS. La hipotensión sistémica es una característica común de los pacientes con HAPPRN y puede ser multifactorial. El estudio ecocardiográfico es una práctica común en la UCIN para el diagnóstico ya que al cuantificar la presión sistólica arterial pulmonar se tiene el valor de esta en mmHg, cuando la presión arterial es menor que la presión pulmonar se indica la infusión de fármacos inotrópicos como la dopamina. La dopamina es un vasoconstrictor no selectivo y puede aumentar la presión arterial sistémica, así como la presión arterial pulmonar en estudios experimentales en animales recién nacidos⁵⁵ y bebés prematuros con persistencia del conducto arterioso. La infusión de norepinefrina (0.5-1 mcg / kg / min) aumento de la presión arterial sistémica media de 39 ± 4 a 49 ± 4 mm Hg y aumento de la presión arterial pulmonar de 33 ± 4 a 42 ± 5 mm Hg, disminuyó la relación de presión pulmonar / sistémica y mejoró el flujo pulmonar y la oxigenación en prematuros tardíos y recién nacidos a término con HAPPRN.⁵⁶ Los investigadores informan hallazgos ecocardiográficos que sugieren aumento del flujo sanguíneo pulmonar y especulan que la norepinefrina puede mediar una vasodilatación pulmonar por su efecto sobre los adrenoreceptores alfa (α_1 , α_2 , β_1), incrementa la presión sistémica al mejorar el gasto que proporciona el ventrículo izquierdo. Comparado con dopamina, la norepinefrina tiene efecto α_2 . Estos

hallazgos enfatizan la necesidad del ecocardiograma para evaluar la presión arterial pulmonar en pacientes con HPPRN con dosis elevadas de dopamina y norepinefrina.

Milrinona

Los recién nacidos con falla respiratoria hipoxémica e hipertensión arterial pulmonar tienen cortocircuito de derecha a izquierda, cuando el cortocircuito es de izquierda a derecha en a generalmente es por disfunción ventricular izquierda y / o hipoplasia debido al aumento de la presión auricular izquierda.⁵⁷ La milrinona puede mejorar la función ventricular izquierda y reducir la hipertensión venosa pulmonar, ya que inhibe a la enzima fosfodiesterasa 3A (PDE-3A) tanto en miocaredio como en células de músculo liso arterial pulmonar, esto evita la degradación del cAMP, esto mejora la función ventricular y produce vasodilatación pulmonar. En corderos recién nacidos con HAPP, la milrinona intravenosa redujo las RVP en un 22% y aumentó el flujo sanguíneo pulmonar en un 18%.⁵⁸ Sin embargo, la vasodilatación no es selectiva por lo que podría haber vasodilatación sistémica y esto agravaría la HAPPRN.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

En un estudio de dosis-respuesta, el sildenafil intravenoso mejoro la oxigenación en neonatos con HAPPRN y disminuyó la presión arterial sistólica pulmonar, con y sin tratamientos concurrentes con iON,⁵⁹ lo que sugiere la utilización de sindenafil en los pacientes con respuestas inadecuadas al iON o como coadyuvante. Hipotéticamente, el sildenafil también puede ser efectivo en neonatos con hipertensión arterial pulmonar después de una falla hipoxémica prolongada, ya que las expresiones de PDE-5 y la actividad aumentan después de la ventilación con altas concentraciones de oxígeno y la exposición a ROS.⁶⁰ La disponibilidad de sildenafil como preparación enteral hace que sea factible para la terapia a largo plazo para bebés con enfermedad pulmonar crónica con hipertensión arterial pulmonar.^{61,62}

Inhibidores de endotelina 1

La ET-1 es sintetizada por las células endoteliales vasculares y es un vasoconstrictor potente que actúa a través de dos receptores mediados por ON. En

un ensayo controlado con placebo realizado en un solo centro sin acceso a iON inhalado o ECMO demostró que el bosentán inhibidor de endotelina 1, fue más eficaz que el placebo para mejorar la oxigenación y fue tolerado en neonatos de término y pretérmino con HAPPRN.⁶³

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen propiedades antiinflamatorias y se ha propuesto que reducen la duración de la dependencia del oxígeno en neonatos con SAM.⁶⁴ Existe evidencia anecdótica de que la hidrocortisona mejora la oxigenación en neonatos con HPPRN, y se usa en algunos centros como estrategia de rescate antes de la ECMO. La evidencia reciente derivada de modelos animales con HAPPRN sugiere un papel potencial para los glucocorticoides en la restauración de la función vascular pulmonar normal. En un modelo neonatal de cordero con HAPP, la hidrocortisona mejoró significativamente las relaciones arterio-alveolares y atenuó el estrés oxidativo, en parte al aumentar la actividad superóxido dismutasa.⁶⁵ La hidrocortisona aumentó el cGMP al normalizar la sGC y la actividad PDE-5 al atenuar la respuesta inducida por el estrés oxidativo.⁶⁶ sin embargo, hasta el momento no hay evidencia de su utilización en estos pacientes. En general el conocimiento de los cambios fisiopatológicos de la circulación pulmonar en la HAPPRN en las últimas dos décadas, el manejo y diagnóstico oportuno y adecuado, ha llevado a una disminución sustancial en el número de pacientes que requieren ECMO.



JUSTIFICACIÓN.

La HAPPRN tiene una incidencia de 1.9 x 1000 nacidos vivos y anualmente en el Hospital Central nacen 6000 neonatos, lo que significa una incidencia de 11.4 por año, desconocemos nuestras estadísticas respecto a la morbi-mortalidad de esta patología compleja, pero sabemos que la mortalidad por este padecimiento en países en desarrollo como el nuestro es elevada.

Así que conocer los factores que predisponen a la HAPPRN en la población que maneja este hospital, se podría prevenir o en su defecto dar un tratamiento oportuno y así ofrecer una mejor calidad de vida, ya que los costos de tratar esta enfermedad de manera tardía, tanto económicos como emocionales son elevados.

Se espera con este estudio dar respuesta para conocer las causas predisponentes para presentar HAPPRN en los pacientes de este hospital, con características diferentes a los de países desarrollados, y que los trabajadores de salud utilicen esta información para poder ayudar a los neonatos de este hospital y evitar esta urgencia médica.



HIPÓTESIS.

Los factores asociados a la hipertensión arterial pulmonar en el recién nacido serán los nacimientos por cesárea, recién nacidos que presenten síndrome de aspiración de meconio, y la ausencia de óxido nítrico en el tratamiento aumentara la mortalidad de estos pacientes.



OBJETIVOS.

Objetivo general

Describir los factores asociados a la mortalidad en la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Objetivos específicos

- Identificar la etiología de la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido como factor asociado a mortalidad.
- Establecer la vía de nacimiento como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido.



SUJETOS Y MÉTODOS.

LUGAR Y DURACIÓN

Archivo clínico del Hospital Central Dr. "Ignacio Morones Prieto", la revisión de expedientes se realizó de enero 2010 a julio del 2017.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODO DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

UNIVERSO: Expedientes de pacientes con hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido que ingresaron a la unidad neonatal de cuidados Intensivos de enero del 2010 a julio del 2017 y cuyos expedientes estén disponibles en los últimos 7 años.

TIPO DE MUESTREO: Muestreo no probabilístico, no aleatorizado

TAMAÑO DE LA MUESTRA: se encontraron 26 expedientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar persistente durante el periodo a estudiar.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **Inclusión:** Pacientes con HAPPRN que tengan en el expediente datos completos.
- **Exclusión:** Ausencia del expediente
- **Eliminación:** Expediente incompleto.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se expresaron en promedio \pm desviación estándar, o como mediana y rangos cuando no cumplieron los requisitos de normalidad, las categóricas como proporciones. Las variables categóricas se analizaron mediante prueba exacta de Fisher y las continuas con t de Student o U de Mann Whitney. El nivel de significancia $p \leq 0.05$. Se realizó un modelo de regresión logística. Para el análisis estadístico se utilizó prueba de R versión 3.0 (R project for statistical computing, Vienna, Austria).

VARIABLES

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Mortalidad	Muertes reportadas en recién nacidos hasta su egreso de la unidad de cuidados intensivos neonatales.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mejoría 2. Defunción 	NA	Dicotómica
Independiente				
Óxido nítrico	Gas de radicales libres producido endógenamente por una variedad de células de mamífero, sintetizado de la L- arginina por la enzima óxido nítrico sintasa.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No. 	NA	Dicotómica
Vía de nacimiento	Extracción del feto vía abdominal o vía vaginal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parto 2. Cesárea 	NA.	Dicotómica.
Etiología.	La relación de las causas con los efectos que producen	<ol style="list-style-type: none"> 1. SAM. 2. Hernia diafragmática 3. DBP 4. TTRN 	NA	Categórica.



ÉTICA.

Se consideró una investigación sin riesgo, se asegura la confiabilidad de todos los datos recabados de los expedientes, los expedientes están resguardados en el archivo clínico del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. El estudio se ajustó a las normas institucionales, de la ley general de salud⁶⁷ y de las normas de la conferencia de Helsinsky⁶⁸ de 1964 y su revisión en 2013.

RESULTADOS.

Cuadro 1. Características generales de la población

Variable	N = 26
No patología	12(46.15%)
Diabetes	4(15.38%)
Infección de vías urinarias	8 (30.77%)
Preeclampsia	1(3.85%)
Diabetes y preeclampsia	1(3.85%)
Modo de nacimiento	
Cesárea	15(57.7%)
Eutócico	11(42.3%)
Procedencia	
Cunas	8(30.7%)
UCIN	16(61.5%)
Otro	2(7.6%)
Semanas de gestación	37.5±2.5(32.3-41.6)
Sexo (Femenino/Masculino)	10/16 (38.5/61.5%)
Peso (g)	2,960.6±743.6 (1,440-4,970)

Media ± DE y (mínimo – máximo)

De la muestra seleccionada de pacientes con hipertensión arterial pulmonar persistente se observó que la patología que más presentaron las madres fue infecciones de vías urinarias, la vía de nacimiento más relacionada a la patología fue por cesárea, y el sexo más afectado fue el masculino.

Cuadro 2. Ecocardiograma (PSAP, IT, FEVI, gasometría inicial)

Variable	N = 26
Apgar 1	4.9±2.1(1 – 8)
Apgar 5	7[2] (3-9)
FiO2%	100[0] (40-100)
pH	7.2 [0.8] (6.7-7.4)
HCO3	17.7±5.4(4.4 – 30.4)
EB	-10.4±6.9(-27.7 – 5)
paCO2	50.6±21.8(18 – 94.6)
paO2	45.7±16.3(10.5 – 96.5)
Lactato	3.2 [3.7] (1.1-13.7)
SP mmHg	62.8±10.7(43 – 94)
DP mmHg	35.8±10.5(17 – 69)
MP mmHg	42[12] (26-71)
PSAP mmHg	55[14] (30-104)
A-a gradient on admission (mmHg)	604±33
IT	37.5±21.4(8 – 85)
FEVI	67.2±13.1(35 – 86)

Media ± DE (mínimo – máximo) Mediana [RIQ] (mínimo – máximo)

Tuvieron falla ventricular 5 pacientes de los cuales uno falleció. La toma de gasometría inicial en la muestra de pacientes con HAPPRN se encontró en promedio la saturación en 88.5, lactato en 3.2, pH 7.2, HCO3 17.7, paCO2 50.6, paO2 45.7.

Cuadro 3. Tratamiento de la HAPPRN (óxido nítrico, milrinona, sildenafil y citrulina).

Tratamiento	N = 26
Óxido Nítrico	17(65.4%)
Sildenafil	5(15.3%)
Milrinona	3(11.5%)
Citrulina	1(3.8%)
No vasodilatadores pulmonares	2(7.7%)

Dos pacientes recibieron al mismo tiempo primero óxido nítrico y se agregó milrinona para el manejo hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido.

Los dos pacientes que no recibieron vasodilatadores pulmonares, se les administró aminas y VAFO.

Cuadro 4. Aminas

Aminas	N=26
Dobutamina	25(96.1%)
Dopamina	21(80.7%)
Norepinefrina	13(50%)

La mayoría de los pacientes recibieron apoyo con aminas, en general dos o tres de ellas.

Cuadro 5. Alta por muerte o mejoría.

Alta	N = 26
Mejoría	24(92.3%)
Muerte	2(7.7%)

De la muestra seleccionada, solo se presentaron 2 muertes y el resto fue dado de alta por mejoría.

Cuadro 6. Diagnósticos

Diagnóstico	N = 26
Hernia Diafragmática	4(16%)
Falla respiratoria hipoxémica	4(16%)
SAM	8(32%)
Neumonía in útero	2(8%)
Estado Posparo	1(4%)
SDR	5(20%)
TTRN	2(7.6%)

Las enfermedades asociadas con HAPPRN fue síndrome de aspiración de meconio, seguido por SDR, HDC y Falla hipoxémica respiratoria.

Cuadro 7. Modo de oxigenación inicial o asistencia ventilatoria.

Oxigenación/ventilación inicial	N=26
Casco cefálico/escafandra	5(20%)
CPAP nasal	4(16%)
Intubación	12(46.1%)
Puntas nasales	5(20%)

Todos los pacientes finalmente recibieron asistencia ventilatoria como ya mencionamos MVI o VAFO

DISCUSIÓN.

En los resultados se observó que la presencia de infecciones de vías urinarias en las madres se asoció en un 30.77% de pacientes con HAPPRN, y la diabetes solo en un 3.85%, a diferencia del estudio realizado por Wilson et al.²² donde las condiciones maternas asociadas fueron la obesidad, asma y diabetes.

La mayoría de los pacientes de la muestra seleccionada fue de 37.5 semanas de gestación, lo cual es similar a lo encontrado por Ramachandrappa et al.²⁹ Donde se explica que el momento del nacimiento en el periodo pretérmino tardío o término temprano se asocia con dificultad respiratoria.

En relación con la etiología de la HAPPRN como factor asociado a mortalidad, en el 32% la causa fue Síndrome de aspiración de meconio, lo cual coincide con la literatura en la década de los ochenta y noventa con Murphy et al.¹⁵ ellos reportan el SAM como causa más común falla hipoxémica e HAPPRN, sin embargo, hoy en día de acuerdo con Steurer et al.¹⁴ en sus resultados la primera causa fue infección.

En relación con la vía de nacimiento como factor de riesgo para el desarrollo de HAPPRN, se encontró que la vía de nacimiento por cesárea estuvo relacionada al HAPPRN en un 15 por ciento lo cual concuerda con los estudios de Wilson et al.²² y Keszler et al.¹⁸ ya que la cesárea altera el periodo de transición. Y como refiere Ramachandrappa et al.²⁶ aumenta el riesgo de taquipnea transitoria del recién nacido, lo cual incrementa el riesgo de HAPPRN. Cuando se investigó si el uso temprano del óxido nítrico disminuye la mortalidad en los pacientes con HAPPRN, encontramos que no hubo significancia, lo mismo se encontró en el estudio realizado en Chile por González et al.⁵¹ donde la mortalidad, los días de ventilación mecánica y las tasas de enfermedad pulmonar crónica no difieren. Es interesante mencionar que al igual que otros estudios el diagnóstico de HAPPRN se realizó con ecocardiograma y la relación alveolo arterial de oxígeno. A igual que en la mayoría de los estudios relacionados con HAPPRN.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

El tratamiento utilizado fue óxido nítrico en un 65.4 por ciento, con mejoría en la oxigenación, similar a los estudios de Golombek et al.⁴⁹



CONCLUSIONES.

- 1.- La etiología de la HAPPRN como factor asociado a mortalidad fue Síndrome de aspiración de meconio.
- 2.- La vía de nacimiento por cesárea estuvo relacionada al HAPPRN en un 15 por ciento.
- 3.- Se encontró que no hubo significancia en el uso temprano con iNO y la mortalidad por HPPNR en la muestra seleccionada.
- 4.- La incidencia de HAPPRN en la Unidad de cuidados intensivos neonatales es similar a la Estados Unidos de América.
- 5.- La mortalidad fue baja (8%), a pesar de HAPPRN severa y limitada a Hernia diafragmática.
- 6.- El acceso a cuidado ventilatorio y vasodilatadores pulmonares (ON y sildenafil), aún en ausencia de ECMO resulta en sobrevida elevada en nuestra institución.
- 7.- Uno de los factores asociados a HAPPRN en este estudio, fue la falla en el diagnóstico y manejo oportuno de los recién nacidos con dificultad respiratoria, ya que el 56% de los pacientes inicialmente no se intubó, lo que posiblemente agravó su condición.
- 8.- De los 26 pacientes con HAPPRN el 30.7% se trasladaron del cunero fisiológico a la UCIN en condiciones graves que requirieron de vasodilatadores pulmonares, aminos y asistencia ventilatoria.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Steinhorn RH. Neonatal Pulmonary Hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11: S79-S84.
2. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *NeoReviews* 2015;16:e680-e692.
3. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Stevenson Dk, Verter J, Stoll BJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20.
4. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999;26:601-619.
5. Dawes GS. Pulmonary circulation in the foetus and new-born. *Br Med Bull* 1966; 22:61-65.
6. Ardran G, Dawes GS, Prichard MM, et al. The effect of ventilation of the foetal lungs upon the pulmonary circulation. *J Physiol* 1952;118:12-22.
7. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Hutha JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996;94:1068–1073.
8. Heymann MA, Lewis AB, Rudolph AM. Pulmonary vascular responses during advancing gestation in fetal lambs in utero. *Chest* 1977 270–271.
9. Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976 536–541.
10. Accurso FJ, Alpert B, Wilkening RB, Petersen RG, Meschia G. Time-dependent response of fetal pulmonary blood flow to an increase in fetal oxygen tension. *Respir Physiol* 1986;63 43–52.
11. Mensah E, Morin FC 3rd, Russell JA, Taggart R, Gugino SF, Steinhorn RH. Soluble guanylate cyclase mRNA expression change during ovine lung development. *Pediatr Res* 1998;43:290.
12. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S. Morin FC 3rd, Wyn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007;27 214–219.
13. Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007;120 272–282.
14. Steurer MA, Jelliffe-Pawłowski LA, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm. *Pediatrics* 2017;139.
15. Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J Pediatr* 1984;104(5):758–762.

16. Villanueva ME, Zaher FM, Svinarich DM, et al. Decreased gene expression of endothelial nitric oxide synthase in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1998;44(3):338–43.
17. Ramachandrapa A, Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol* 2008;35(2):373–393, vii.
18. Keszler M, Carbone MT, Cox C, et al. Severe respiratory failure after elective repeat cesarean delivery: a potentially preventable condition leading to extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* 1992;89(4 Pt 1):670–672.
19. Bhat R, Salas AA, Foster C, et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2012;129(3):e682–689.
20. Gorenflo M, Vogel M, Obladen M. Pulmonary vascular changes in bronchopulmonary dysplasia: clinicopathologic correlation in short- and long-term survivors. *Pediatr Pathol* 1991;11(6):851–866.
21. Smith J, Schumacher RE, Donn SM, et al. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborns: report from a large cohort. *Am J Perinatol* 2011;28(2):163–168.
22. Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, Cunningham BS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28:19-24.
23. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotoninreuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354 579–587.
24. Talati AJ, Salim MA, Korones SB. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinatol* 2000;17(2):69–71.
25. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107(3):519–523.
26. Ramachandrapa A, Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol* 2008;35(2):373–93, vii.
27. Sulyok E, Csaba IF. Elective repeat cesarean delivery and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):687–688.
28. Ramachandrapa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(3):565–577.
29. Ramachandrapa A, Rosenberg ES, Wagoner S, et al. Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on extra-corporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 2011;159(2):192–8.e3.

30. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, et al. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2009;123(2):494–502.
31. Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2010;117(13):1658–1662.
32. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, et al. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006614.
33. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331(7518):662.
34. Guilherme R, Rotten D, CEGORIF group. Betamethasone before elective caesarean section at term: a survey of practice in France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150(1):104.
35. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2010;122(16 Suppl 2):S516–38.
36. Arcilla RA, Oh W, Lind J, et al. Pulmonary arterial pressures of newborn infants born with early and late clamping of the cord. *Acta Paediatr Scand* 1966;55(3): 305–15.
37. Toubas PL, Hof RP, Heymann MA, et al. Effects of hypothermia and rewarming on the neonatal circulation. *Arch Fr Pediatr* 1978;35(Suppl 10):84–92.
38. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr* 2011;158(Suppl 2):e19–24.
39. Thoresen M. Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr* 2011;158(Suppl 2):e45–49.
40. Cornish JD, Dreyer GL, Snyder GE, et al. Failure of acute perinatal asphyxia or meconium aspiration to produce persistent pulmonary hypertension in a neonatal baboon model. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):43–49.
41. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, Swartz DD, Ryan RM, Gugino SF et al. Pulmonary hemodynamics in neonatal lambs resuscitated with 21%, 50%, and 100% oxygen. *Pediatr Res* 2007; 62: 313–318.
42. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 2009; 66: 539–544.
43. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH, Wedgwood S, Savorgnan F, Nair J, Mathew B et al. Pulmonary hemodynamics and vascular reactivity in asphyxiated term lambs resuscitated with 21 and 100% oxygen. *J Appl Physiol (1985)* 2011; 111: 1441–1447.

44. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122: S516–S538.
45. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J et al. Part 15: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S909–S919.
46. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336 597–604.
47. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, Keszler M, Kinsella JP Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000;342 469–474.
48. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM Gross I, Heumann MA, Zapol WM Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997;336 605–610.
49. Golombek SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of three clinical trials. *Clin Ther* 2010;32 939–948.
50. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55–62.
51. Gonzalez A, Fabres J, D'Apremont I, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C, Kattan J. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2010; 30: 420–424.
52. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97: 48–52.
53. Ehlen M, Wiebe B. Iloprost in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cardiol Young* 2003; 13: 361–363.
54. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1205–1213.
55. Sakamoto H, Takenoshita M, Asakura Y, et al. Comparison of circulatory effects between arginine vasopressin (AVP) and dopamine in conscious newborn goats. *J Vet Med Sci* 1996;58(6):511–514.
56. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, et al. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2008;153:345–349.

57. Lakshminrusimha S. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clin Perinatol* 2012; 39: 655–683.
58. Rashid N, Morin FC III, Swartz DD, Ryan RM, Wynn KA, Wang H, Lakshminrusimha S et al. Effects of prostacyclin and milrinone on pulmonary hemodynamics in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension induced by ductal ligation. *Pediatr Res* 2006; 60: 624–629.
59. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2009; 155: 841–847.
60. Farrow KN, Groh BS, Schumacker PT, Lakshminrusimha S, Czech L, Gugino SF et al. Hyperoxia increases phosphodiesterase 5 expression and activity in ovine fetal pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2008; 102: 226–233.
61. Farrow KN, Steinhorn RH. Sildenafil therapy for bronchopulmonary dysplasia: not quite yet. *J Perinatol* 2012; 32: 1–3.
62. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; 154: 379–384.
63. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 2012; 32: 608–613.
64. Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 8–12.
65. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L595–L603.
66. Mokra D, Mokry J. Glucocorticoids in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1495–1505.
67. Ley General de Salud México.
http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD
68. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>