

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO

I. FINALIDAD

Contribuir con el mejoramiento de la atención del RN hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales, mediante intervenciones que aseguren un diagnóstico temprano y un manejo óptimo de pacientes con Hipertensión pulmonar persistente, proporcionando recomendaciones basadas en evidencia acerca de las actuales opciones terapéuticas.

II. OBJETIVO

Objetivo General:

Establecer una metodología estandarizada para la atención de neonatos con Hipertensión pulmonar y disminuir la morbimortalidad asociada, en el marco de la atención integral del RN.

Objetivos específicos:

- Unificar criterios para el abordaje y evaluación de neonatos con sospecha y/o diagnóstico confirmado de hipertensión pulmonar.
- Unificar criterios para el manejo terapéutico de neonatos con sospecha y/o diagnóstico confirmado de hipertensión pulmonar.
- Disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a Hipertensión pulmonar en recién nacidos.
- Brindar seguimiento posterior al alta, para la detección oportuna y el tratamiento adecuado de las potenciales de secuelas.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

Los contenidos de la presente Guía técnica son de cumplimiento obligatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, bajo el ámbito de competencia del INMP. Del mismo modo pueden servir de referencia y como documento de interés en otras unidades neonatales.

IV. NOMBRE DEL PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con Hipertensión pulmonar persistente, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del INMP, con código CPMS 81506.01 Tamizaje de Diabetes gestacional, dislipidemia e hipertensión.

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. Definición:

Síndrome de severidad variable, debido a una transición anormal de la circulación fetal a la neonatal, en el que luego del nacimiento, la presión y la resistencia vascular

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

pulmonar (RVP) se mantienen anormalmente elevadas, determinando cortocircuitos de derecha a izquierda de sangre desoxigenada a través del ductus arterioso persistente (DAP) y/o el foramen oval permeable (FOP), con la consiguiente hipoxemia, en ausencia de cardiopatía congénita estructural.

Puede presentarse en forma primaria (sin enfermedad pulmonar) o secundaria a enfermedad pulmonar.

5.2. Etiología:

La HTPP del recién nacido se caracteriza por el incremento en la relación de RVP/RVS, que resulta de vasoconstricción, remodelación estructural vascular pulmonar, obstrucción intravascular por hiperviscosidad u otros motivos.

Según la etiología, puede ser clasificada en:

- A. Idiopática, donde no hay enfermedad pulmonar y el flujo pulmonar está disminuido debido a una remodelación vascular anormal, conduciendo a vasoconstricción pulmonar.
- B. Transición anormal al nacer, en casos de Asfixia perinatal, Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) o en la fase inicial del SDR en recién nacidos prematuros, que resultan en una vasodilatación pulmonar deteriorada al nacer.
- C. Trastornos del parénquima pulmonar debidos a la aspiración de meconio (SALAM) y neumonía.
- D. Desarrollo pulmonar anormal con hipoplasia pulmonar debida a oligohidramnios secundario a disfunción / anomalías renales o rotura prolongada de membranas, Hernia diafragmática congénita (HDC) u otras malformaciones pulmonares.
- E. Obstrucción intravascular debido a hiperviscosidad en casos de policitemia.
- F. Secundaria a patologías del desarrollo como DBP.

5.3. Patogénesis

Durante la etapa fetal el pulmón no participa en el intercambio de gases, los alveolos se encuentran llenos de líquido pulmonar, la PaO₂ es baja (aproximadamente de 25 mm Hg) y se liberan sustancias endógenas como la Endotelina 1 y el Tromboxano, que determina que los capilares pulmonares estén en vasoconstricción y que la resistencia vascular pulmonar sea alta y por tanto el flujo sanguíneo a este nivel sea bajo, limitándose solo a un 8 - 10% del gasto cardiaco. Inmediatamente después del nacimiento con las primeras respiraciones se completa la eliminación del líquido pulmonar, lo que produce una disminución de la presión hidrostática del líquido alveolar sobre los capilares pulmonares y también ocurre un incremento progresivo de la presión arterial de la PaO₂ (considerado el principal estímulo) y del pH, así como la liberación de sustancias vasodilatadoras a nivel del endotelio pulmonar, como el óxido nítrico (NO), la activación de la adenilato ciclasa, el subsiguiente aumento de la concentración de la adenosina Mono fosfato (AMPc), el Péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP), que en conjunto contribuyen a la vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo a nivel pulmonar (figura 1). Paralelamente con la remoción de la placenta se produce el incremento de la presión sistémica en el recién nacido, con el incremento de la presión a nivel de la aorta, lo que a su vez determina el incremento de la presión de la aurícula

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

izquierda sobre la aurícula derecha, que acompañado del incremento en la PaO₂ ocasionan el cierre del foramen oval y el ductus arterioso.

La patogénesis de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es compleja y multifactorial, resulta de una falla de la transición circulatoria normal, que da como resultado la incapacidad de resolver la hipertensión pulmonar fetal. De esta manera al permanecer elevada la resistencia vascular pulmonar, se disminuye el flujo de sangre que va a los pulmones y la sangre desoxigenada es deriva de derecha a izquierda a través del foramen oval permeable (FOP) y el conducto arterioso permeable (DAP) dando como resultado hipoxemia con la consiguiente aparición de cianosis.

5.4. Aspectos epidemiológicos

Tradicionalmente la HTPP del recién nacido es considerada una enfermedad de RN a término y bebés prematuros tardíos, sin embargo, ahora se está reconociendo cada vez más en los bebés prematuros con SDR.

- Incidencia: 0.4 – 6.8 por 1.000 nacidos vivos en los Estados Unidos
- Incidencia: 0,43 a 6 por 1.000 nacidos vivos en el Reino Unido
- Afecta hasta un 10% de todos bebés ingresados en cuidados intensivos neonatales por insuficiencia respiratoria.
- Tasa de mortalidad: oscila entre 4 - 33%, puede alcanzar hasta un 50% en países en vías de desarrollo.

5.5. Factores de riesgo asociados:

Los factores de riesgo más frecuentes asociados para el desarrollo de HTPP son SAM, asfixia perinatal, neumonía intrauterina, sepsis y hernia diafragmática congénita pero también se ha descrito en casos de restricción del crecimiento fetal y rotura prolongada de membranas con diferentes grados de hipoplasia pulmonar.

A. Factores de riesgo maternos:

- Exposición antenatal a fármacos inhibidores de las prostaglandinas y antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, indometacina, naproxeno y aspirina, diclofenaco sódico, ketoprofeno, piroxicam)
- Consumo de drogas EV
- Infección por estreptococo, fiebre materna y RPM
- Síndrome hipertensivo del embarazo
- Diabetes Materna
- Consumo de tabaco

B. Factores de riesgo Fetales:

- RCIU
- Hipoxia fetal crónica
- Oligoamnios
- Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas

C. Factores de riesgo Neonatales:

- Asfixia perinatal
- Síndrome de Aspiración de meconio

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Déficit de surfactante
- Hipoplasia pulmonar
- Derrame pleural
- Micro trombos pulmonares
- Hernia diafragmática congénita
- SDR en recién nacidos por cesáreas electivas entre las 34 a 37 semanas de gestación
- Policitemia
- Trastornos Metabólicos: hipoglicemia e hipocalcemia
- Sepsis o Neumonía por estreptococo grupo B u otros
-

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1. Cuadro clínico:

Sospechar HPPN en cualquier neonato cianótico, que presenta síntomas de dificultad respiratoria poco después del parto y especialmente cuando el grado de hipoxia es desproporcionado a la enfermedad respiratoria subyacente.

6.1.1 Signos y síntomas clínicos:

- Cianosis intensa que no mejora con la administración de oxígeno y/o labilidad frente a mínimos estímulos (dolorosos o disconfort), con cianosis difícil de recuperar.
- Respiratorio: signos de dificultad respiratoria taquipnea, retracciones y/o signos de la enfermedad pulmonar subyacente cuando existe.
- Cardiovascular: se puede escuchar un soplo sistólico de regurgitación tricúspide, el segundo ruido desdoblado y prominente y haber disminución de la perfusión tisular, los pulsos y la presión arterial.

6.2. Diagnóstico:

- Oximetría de pulso: presencia de una diferencial en la saturación de oxígeno de 10 puntos o más, encontrándose más alta en el brazo derecho (Preductal) que en las otras extremidades (Post ductal) debido al shunt derecha-izquierda. Algunos pacientes pueden no registrar la presencia de la diferencial entre la oxigenación pre y post ductal (esto ocurre cuando la mezcla de sangre desoxigenada y oxigenada se produce a nivel auricular, por la presencia del foramen oval permeable o por algún defecto en las paredes ventriculares).
- Hipoxemia refractaria a la oxigenoterapia o estrategias de reclutamiento pulmonar ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ a pesar de un FiO_2 de 100%) asociada con un gradiente de oxígeno preductal a post ductal mayor de 20 mm Hg.
- Eco cardiografía doppler – color: Es el método no invasivo más útil en el diagnóstico de la HTPP. Se puede observar, ausencia de cardiopatía estructural, presencia de cortocircuitos de derecha a izquierda o bidireccionales a través del ductus y/o foramen oval, desviación de tabique interauricular hacia la izquierda, escaso movimiento del tabique interventricular, pobre contractibilidad miocárdica, insuficiencia tricúspide, regurgitación de la válvula tricúspide con una velocidad Doppler de más de 2,5 m/s.
- Cateterismo cardiaco: es el estándar de diagnóstico por medio invasivo, presión media de la arteria pulmonar, mayor de 25 mm Hg en reposo.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- La Organización Mundial de la Salud ha definido HTPP como una presión sistólica de la arteria pulmonar mayor de 30 mm Hg, correspondiente a una velocidad de regurgitación tricuspídea de 3 m/s medidos por ecocardiografía.

6.2.1 Diagnóstico diferencial

- Cardiopatías congénitas cianóticas
- Otras afecciones que originen, distrés respiratorio, cianosis, soplo, insuficiencia cardíaca.

6.3. Exámenes auxiliares:

A. Gases arteriales:

- Hipoxemia severa: $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ y/o $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ respirando O_2 al 100%
- Acidosis metabólica y/o acidosis respiratoria dependiendo de la enfermedad subyacente.
- Índice de Oxigenación (IO) para valorar la severidad de la HTPP, a mayor IO, mayor es la gravedad de la insuficiencia respiratoria

$$\text{IO: } \text{MAP (cm}^2 \text{ H}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2 \text{ (mm Hg)}$$

IO >10 falla respiratoria moderada

IO >20 indicación de VAFO

IO >25 indicación de Óxido Nítrico

IO > 40 falla respiratoria grave indicación para ECMO

- Gradiente alvéolo-arterial O_2 aumentada variando desde 250 a más de 600 mm Hg. ($\text{VN} = < 20$)
- Anión Gap y ácido láctico aumentados. ($\text{VN}: < 12$)

B. Otros exámenes:

- Perfil de coagulación, perfil hepático
- Glucosa, urea, creatinina, electrolitos (Na, K, Cl, Ca, Mg)
- Examen de orina

C. Radiografía de tórax:

Puede ser normal o mostrar la enfermedad pulmonar parenquimatosa, el flujo sanguíneo pulmonar puede ser normal o estar disminuido. Permite evidenciar una Hipoxemia desproporcionada a la gravedad de la enfermedad parenquimatosa pulmonar.

6.4. Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive. (nivel hospitalario)

6.4.1 Medidas generales:

- Protocolo de manipulación mínima, abolición de estímulos, colocación de cubiertas para protección en ojos y oídos.
- Cuna térmica: para mantener temperatura corporal entre 36.5 a 37 °C, excepto en pacientes con signos de EHI, en estos casos la hipotermia terapéutica de vigilarse pues puede agravar la HTPP y puede ser necesario suspenderla.
- Colocación de monitor multiparámetros y oxímetro de pulso en localización preductal y postductal.
- Colocación de catéteres umbilicales arterial y venoso.
- Colocación de Sonda orogástrica y Sonda vesical.
- Monitoreo hemodinámico (presión arterial, frecuencia cardíaca, diuresis)
- Balance hídrico estricto de ingresos y egresos.
- Suspensión de la vía oral mientras persista la hipoxia.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Aspiración endotraqueal (con circuito cerrado) y orofaríngea solo en caso necesario.
- Sedación: Fentanilo, dosis según necesidad del paciente, para minimizar el estrés.

6.4.2. Manejo Hemodinámico:

Para Mantener una Presión arterial sistémica media en rango normal/alto y una función de bomba adecuada, con el objetivo de lograr una adecuada perfusión.

A. Expansores de volumen:

Indicados en caso haya evidencia de hipo flujo sistémico (baja precarga).

B. Dopamina:

indicada en caso de hipotensión

- Dosis moderadas (5 a 10 mcg/kg/min) actúa sobre receptores B1- B2 aumentando la contractilidad y la frecuencia cardiaca.
- Dosis más altas (10-20 mcg/kg/min) predominan los efectos α adrenérgicos que aumentan la resistencia vascular sistémica y también pulmonar.

C. Adrenalina:

Efecto similar que la Dopamina sobre la resistencia vascular sistémica y pulmonar y sobre el cronotropismo, predominando el efecto inotropo.

- Dosis bajas (0,01- 0,1 mcg / kg/ minuto), aumentan la contractilidad y la frecuencia cardiaca y producen vasodilatación periférica mediante estimulación de los receptores adrenérgicos B1- B2 cardíacos y vasculares.
- Dosis superiores a 0,1 mcg/ kg/ min, aumenta la RVS (vasoconstricción) con efecto inotropo a través de la estimulación de receptores A1 vasculares y cardíacos.

D. Dobutamina:

Aumenta la contractilidad del miocardio (efecto inotrópico), la frecuencia cardíaca (efecto cronotropo) y la velocidad de conducción (dromotrópico), también disminuye la RVS a través de receptores adrenérgicos B1 y B2.

- Dosis de 5 a 20 mcg/kg/min.

6.4.3. Manejo ventilatorio:

Utilizar una estrategia ventilatoria que permita a lograr un reclutamiento uniforme del pulmón, evitando la sobre distensión y el aumento de la resistencia vascular pulmonar, además de corregir la hipoxia (manteniendo una Sat O2 preductal >90% y una PaO2 > 60 mm Hg) , y corregir la hipo o hipercarbia.

A. Ventilación mecánica convencional

Indicada en pacientes que presenten:

- Hipoxemia persistente: PaO2 pre ductal < 60 mm Hg, o, Sat O2 < 86 %, con FiO2 > 70 – 80 % recibiendo oxígeno por ventilación no invasiva o por halo cefálico.
- Acidosis respiratoria o metabólica: pH < 7.30, o, PCO2 > 50 mm hg.
- Inestabilidad hemodinámica que requiera soporte inotrópico.
- **Ventilación de alta frecuencia (VAFO)**

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Indicada en pacientes que presenten:
- Falla de Ventilación mecánica convencional para mantener la CRF adecuada y mejorar la oxigenación.
- Pacientes con IO >20

El uso combinado de VAFO con ONi, mejora la oxigenación en neonatos con HTPP secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa. Las estrategias ventilatorias dependerán de la patología del paciente.

B. **Surfactante pulmonar exógeno:**

Indicado en pacientes con HTPP secundaria a enfermedad pulmonar parenquimatosa, la inactivación como el déficit de surfactante se observan en casos de neumonía, SDR y SALAM.

La administración temprana de surfactante y el reclutamiento pulmonar óptimo están asociados a mejores resultados, con menor riesgo de muerte o necesidad de ECMO.

6.4.4 Medidas que disminuyen la resistencia vascular pulmonar

A. **Óxido nítrico inhalado (ONi):**

Produce vasodilatación pulmonar selectiva, mejora la oxigenación y la hemodinamia del paciente con HTPP. Indicado en pacientes de 34 semanas o más, con:

- Insuficiencia respiratoria hipoxémica y con IO > 25.
 - Dosis inicial de 20 ppm, es la que consigue los mejores resultados en cuanto a la disminución de la RVP y oxigenación, sin producir efectos tóxicos significativos. Dosis mayores de 20 ppm no consiguen mayor eficacia y se han asociado a mayor frecuencia de efectos adversos. En general los pacientes que responden lo hacen en los primeros 60 minutos. Se considera paciente respondedor si la PaO₂ asciende un 20% con respecto a la basal previa.
 - Si responde al ONi, iniciar el descenso gradual a las 4 horas, disminuyendo 5 ppm cada 4 a 6 hs hasta llegar a 5 ppm, luego continuar descenso de 1 ppm cada 4 a 6 horas.
 - Suspender el tratamiento cuando el paciente tenga una PaO₂ >70, un FiO₂ < 50% y un IO <10, teniendo en cuenta además que administrando una FiO₂ menor a 60%, los descensos en la dosis no generen un incremento en la HTPP ni efecto rebote con necesidad de aumentar la FiO₂ un 15% con respecto al valor previo.
 - Cerca del 30% de los pacientes no responden al ONi. Se considera no respondedor al paciente en el que luego de 2 horas de tratamiento, la PaO₂ post ductal no asciende un 20% de los valores basales.

Es frecuente que la falta de respuesta se deba a una ventilación inadecuada del paciente con falta de reclutamiento alveolar, por lo que al de iniciar el tratamiento se debe asegurar que el volumen pulmonar sea adecuado antes de clasificar al paciente como no respondedor, pues en este caso, la falta de respuesta podría deberse a que el gas no pudo alcanzar su sitio de acción. Ante la falta de respuesta se disminuye el ONi en forma progresiva y lenta.

B. **Inhibidores de la fosfodiesterasa:**

Las altas concentraciones de fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar han llevado al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como el sildenafil y la milrinona. El

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

sildenafil también está recomendado en casos donde no se cuente con ONi. (Figura2)

- **Sildenafil:**

Actúa inhibiendo a la enzima PDE 5, lo que condiciona un incremento del ONi, mediado por el incremento del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), produciendo vasodilatación pulmonar y sistémica.

- Dosis: 1 – 2 mg/kg/dosis c/8 o 6 hrs VO

- **Milrinona:**

Actúa inhibiendo a la enzima PDE 3, produciendo un aumento del AMPc, mejorando la contractilidad miocárdica (efecto inotrope), aumentando el calcio intracelular en el miocito en sístole y promoviendo la relajación del ventrículo en diástole (efecto lusotrópico) por efecto directo y por disminución de la post carga. También disminuye el tono vascular sistémico y pulmonar (efecto vasodilatador) por acción en el musculo liso vascular.

- Dosis: 0,3 – 0,8 mcg/kg/min por infusión continua EV

Se recomienda administrar siempre asociada a un vasopresor.

6.4.5. Terapia coadyuvante:

Deben tratarse los problemas subyacentes asociados

- Evaluar y corregir la presencia de hipovolemia, acidosis, trastornos metabólicos (hipoglucemia) y trastornos electrolíticos (Na, K, Ca, Mg).
- Evaluar y corregir, anemia o poliglobulia (mantener hematocrito \geq 40%), trastornos de coagulación (transfusiones plaquetas, plasma fresco congelado o crioprecipitado según corresponda).
- Antibióticos en casos asociados a sepsis o bronconeumonía.
- Nutrición parenteral total

6.5. Criterios e alta

Paciente clínicamente compensado

6.6. Complicaciones:

Un 20-25% de los neonatos que sobreviven a la HPPRN desarrollan alteraciones a mediano o largo plazo tales como déficit auditivo, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intracraneal y problemas en el neurodesarrollo.

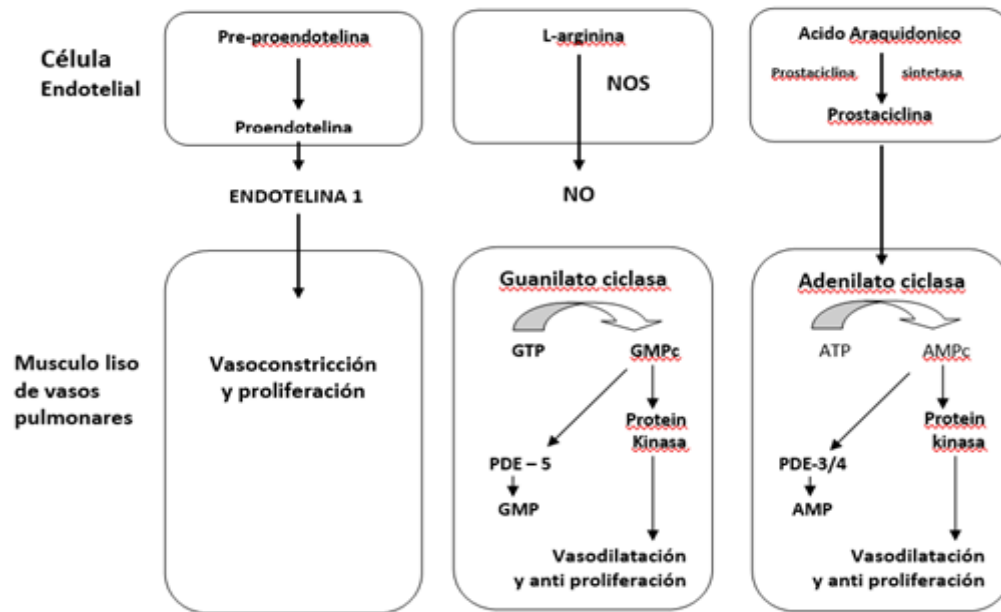
6.7. Criterios de referencia y contrareferencia

Seguimiento institucional: pacientes con hipertensión pulmonar persistente, serán citados de acuerdo a la guía de seguimiento del niño de alto riesgo del departamento de neonatología. INMP.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

VIII. ANEXOS:

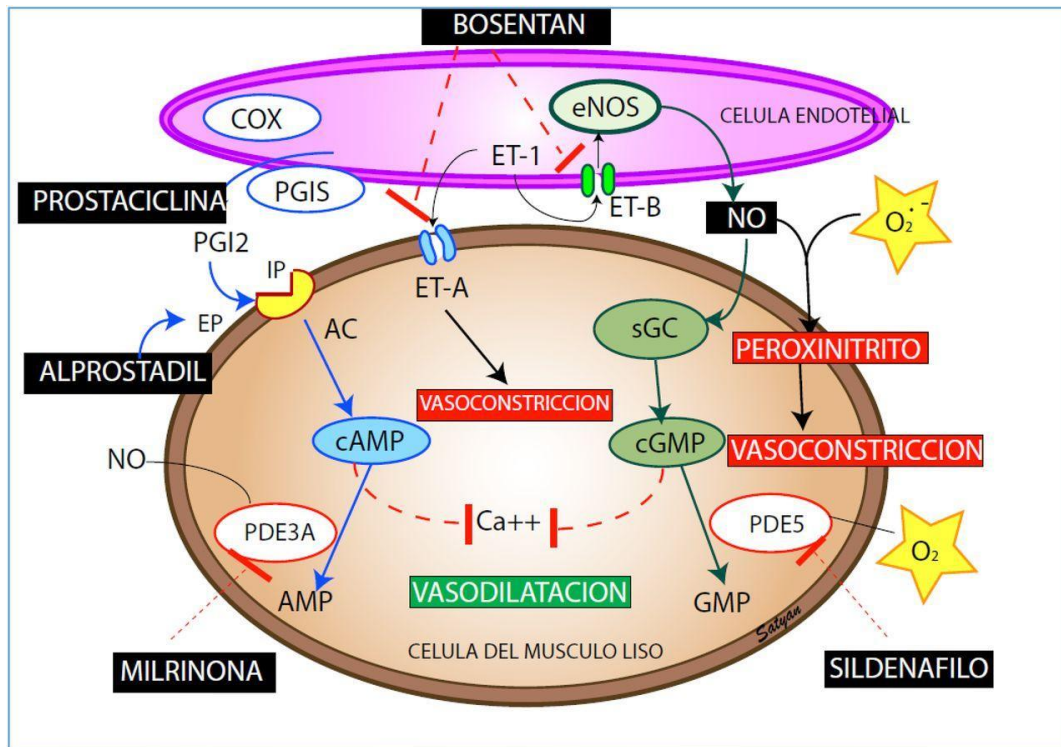
FIGURA 1:



Regulación del tono vascular: El Oxido Nítrico (NO) es sintetizado por el óxido nítrico sintasa (NOS) del grupo de nitrógeno terminal de L-arginina. El NO estimula el guanilato ciclasa para aumentar el GMPc intracelular. PGH2 es un metabolito del ácido araquidónico (AA) formado por la ciclooxigenasa (COX-1) y la prostaciclina sintetasa (IGP) en el endotelio vascular. PGI2 estimula la adenilato ciclasa en las células del músculo liso vascular, lo que aumenta el AMPc intracelular. Tanto cGMP y cAMP disminuyen indirectamente el calcio libre citosólico, lo que resulta en la relajación del músculo liso, lo que conduce a la dilatación vascular. Fosfodiesterasas específicas hidrolizan cGMP y cAMP, regulando así la intensidad y la duración de sus efectos vasculares.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

FIGURA 2:



Fuente: Seminars in Fetal & Neonatal Medicine xxx (2017)

Glosario:

- AMPc : adenosina Mono fosfato cíclico
- CRF: capacidad residual funcional
- DAP: ductus arterioso persistente
- DBP: displasia broncopulmonar
- ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea
- EHI: encefalopatía hipóxico isquémica
- ET: endotelina
- FIO2: fracción inspirada de oxígeno
- FOP: foramen oval permeable
- GMPc: guanósín Mono fosfato cíclico
- HDC: hernia diafragmática congénita
- HTPP: hipertensión pulmonar persistente
- IO: índice de oxigenación
- MAP: presión media de la vía aérea
- ONi: óxido nítrico inhalado A
- PaO2: presión arterial de oxígeno
- PDE: fosfodiesterasa
- PEEP: presión de fin de espiración

PIM: presión inspiratoria máxima

RVP: resistencia vascular pulmonar

RVS: resistencia vascular sistémica

SALAM: síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial

SDR: síndrome de dificultad respiratoria

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fuloria M, Aschner JL, Persistent pulmonary hypertension of the newborn, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2017, 1-7.
2. Ariasa D, Narváez C, Guía de práctica clínica: Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente, *Repertorio de medicina y cirugía*. 2016; 25(4) : 219 – 227.
3. Greg Boden and Charlotte Bennett, *Current Paediatrics* Agosto 2004: 14, 290–297
4. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: Wiley; 2003.
5. Bauer M, Wilkens H, Langer F. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:1034–6.
6. Greenough A, Robertson NRC. Acute respiratory disease in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 527–37.
7. Ng C, Franklin O, Vaidya M, et al. Adenosine infusion for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2004;51:10–3.
8. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997;15:277–80.
9. Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration in full term infants (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester UK: Wiley; 2004.
10. Walsh-SukysMC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14–20.
11. Shah PS, Ohlsson A, Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos, *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2
12. Robert Tulloh, Etiology, Diagnosis, and Pharmacologic Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension, *Pediatr Drugs* 2009; 11 (2): 115-128
13. Thomas Hoehn, Therapy of pulmonary hypertension in neonates and infants, *Pharmacology & Therapeutics* 114 (2007) 318–326
14. Ganesh Konduri, MD*, U.Olivia Kim, MD, Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 579–600
15. Kimberly A. Pesaturo, Peter N. Johnson and E. Zachary Ramsey, Pediatric Pulmonary Hypertension: A Pharmacotherapeutic Review, *Journal of Pharmacy Practice* 2009; 22; 166

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

16. Jana Spillers, BSN,RNC-NIC , HPPN: es el Sildenafil el Nuevo Nitrico. *Advances in Neonatal Care*, Vol. 10, No. 2, pp. 69-74
17. Hernando Baquero, Amed Soliz, Freddy Neira, Maria E. Venegas and Augusto Sola. Oral Sildenafil in Infants With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Pilot Randomized Blinded Study, *Pediatrics* 2006;117;1077-1083
18. Sola y H. Baquero, Sildenafil oral en medicina neonatal “Investigado para adultos, usado también por neonatos”. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(2):167-76
19. Steinhorn RH, Farrow KN: Pulmonary Hypertension in the Neonate - *Neoreviews* 2007;8: e14-e2.
20. Kitty G. Snoek, Irwin K.M. Reiss, Anne Greenough, Irma Capolupo, Berndt Urlesberger. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe:The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. *Neonatology* 2016;110:66–74, DOI: 10.1159/000444210
21. Roberta L. Keller. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vasodilators. *Clin Perinatol* 43 (2016) 187–202,
22. Mamta Fuloria, Judy L. Aschner. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* xxx (2017) 1e7.
23. Diana Ariasa, Claudia Narváez. Guía de práctica clínica: Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. *Repert med cir*. 2016;25(4):219–227.
24. Juan José Gasque Góngora. Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos, *Conceptos recientes*. *Revista mexicana de Pediatría*, Vol. 81, Núm. 5. Septiembre-octubre 2014.
25. Jayasree Nair, MBBS, MD, Satyan Lakshminrusimha, MD. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014 March ; 38(2): 78–91.
26. Meritano J, Espelt I, Nieto R, Gomez Bouza G, Vahinger M, Perez G. Manejo del paciente con hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2020;3(5).
27. Horacio Márquez-González, Daniel Ibarra Ríos, María G. Jean Tron, Leticia A. Barajas-Nava. Uso de sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(4):202-206.
28. Sergio Golombek, MD, Augusto Sola, MD, Lourdes Lemus, MD. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. <http://neoreviews.aappublications.org>
29. Goldsmith's. Assisted Ventilation of the Neonate An Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care. 7th Edition. Nov, 2021.