

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**Tesis para optar al título de especialista en pediatría**

Factores Asociados a la Hipertensión Pulmonar Persistente en el Recién Nacido en la Sala de Neonatología del HEODRA-León en el Periodo Comprendido de Junio 2014 a Mayo 2016.

**Autor:**

Dr. Franklin Berríos Salinas  
Médico residente de Pediatría-HEODRA

**Tutores:**

Dra. Nubia Berríos  
Pediatra-Cardióloga pediatra

Dr. Francisco Berríos  
Pediatra-Neonatólogo

**Tutor Metodológico**

Dr. Gregorio Matus  
Departamento de salud publica  
Docente Titular del Área de Investigación

León, Nicaragua 8 de febrero, 2017

## ÍNDICE

INTRODUCCION _____	1
ANTECEDENTES _____	3
JUSTIFICACION _____	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	6
OBJETIVOS _____	7
MARCO TEORICO _____	8
DISEÑO METODOLOGICO _____	32
OPERALIZACION DE LA VARIABLE _____	36
RESULTADOS _____	41
DISCUSION _____	53
CONCLUSIONES _____	58
RECOMENDACIONES _____	60
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS _____	61
ANEXOS _____	68

## RESUMEN

El objetivo de estudio fue la descripción de los factores asociados a la hipertensión pulmonar persistente del Recién Nacido.

Se realizó un estudio analítico de Casos y Controles con el fin de investigar la probable asociación de factores de riesgo en la aparición de HPPRN. En donde se estudiaron 28 casos y 56 controles de la sala de UCIN

Las características generales de la madre la mitad se encontraban dentro de las edades de 20 a 34 años; el 46 % de las pacientes eran adolescentes. Casi el 60% de las madres eran de procedencia Rural.

El 57% de los neonatos eran de sexo masculino, la vía de nacimiento que predominó fue cesárea con 65 % que esta resultó ser un factor de riesgo para HPPRN y casi el 80% fueron clasificados a término.

Las patologías maternas como la preeclampsia demostraron ser un factor de riesgo significativo para HPPRN.

El APGAR al primer Minuto con puntuación menor a 7 resultó ser un factor de riesgo; al igual que el APGAR a los 5 minutos menor a 7 puntos resultó.

Los Recién nacidos que presentan Neumonía tienen un OR de 10.8 veces mayor de presentar HPPRN, así mismo el SAM resultó con un OR de 15, siendo ambos estadísticamente significativos.

Las complicaciones asociadas, se encontró la Encefalopatía Hipóxica Isquémica y Acidosis Metabólica.

Las condiciones de egreso de estos neonatos fueron trasladados el 54% a otra sala en condiciones estables y el 46% resultaron en muertes.

**Palabras clave: Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido**

# AGRADECIMIENTOS

Agradezco a:

Dios nuestro creador y redentor por haberme dado fuerza, paciencia inteligencia y todo lo necesario para concluir esta Tesis la cual necesito de mucho esmero y dedicación

A mis padres por el apoyo incondicional tanto económico como intelectual, la confianza que se siempre tuvieron y el deseo de verme como triunfador hace aún más valiosa su cooperación.

Al Dr. Francisco Berrios Téllez mi padre y tutor que me guio y ayudo a realizar este trabajo, facilitándome bibliografía y conocimientos que fueron de mucha importancia en la orientación y desempeño.

A nuestro tutor Dr. Gregorio Matus por habernos encaminado, con empeño y entusiasmo en la realización de este trabajo investigativo.

A la Dra. Nubia Berrios responsable del área de cardiología, quien me facilitó apoyo bibliográfico y sus conocimientos muy importantes, además por su disponibilidad con el diagnóstico y manejo de los pacientes

Al Dr. Arnoldo Loáisiga jefe del departamento de pediatría, por su apoyo, su amistad y sus consejos.

A todas las personas que hicieron posible que este trabajo se llevara a cabo, como el personal de salud del departamento de estadísticas y admisión los cuales me facilitaron los expedientes para obtener la información.

Finalmente a todos aquella personas que de una u otra manera me apoyaron en pequeños pero muy significativos detalles en el transcurso de la realización de este trabajo.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo investigativo a Dios todopoderoso que cada día me ilumina en mi caminar, que me da fuerza para seguir adelante, confrontar todos los obstáculos que la vida me presenta para poder crecer.

A mis padres que siempre me apoyan, me animan a seguir y por supuesto me dan mucho amor y cariño.

A mi tutor y padre Dr. Francisco Berríos quien me ha guiado en este trabajo, compartiendo su sabiduría, experiencias y buenos consejos.

A mi Esposa y mi Hijo quienes han sido mi mayor fuerza, por su paciencia y compañía en este largo camino.



## INTRODUCCIÓN

Antes de nacer los alvéolos pulmonares fetales están llenos de líquido, las arteriolas están contraídas debido a la baja presión de oxígeno en el feto. Al nacer, los alvéolos eliminan el líquido el cual es sustituido por aire, los vasos sanguíneos pulmonares se dilatan disminuyendo la resistencia al flujo sanguíneo.

El pulmón de recién nacido con el nacimiento sufre adaptaciones trascendentales que modifican la circulación fetal; el reemplazo de líquido pulmonar por aire, es un fenómeno mecánico que requiere de la aplicación de presiones transpulmonares elevadas para lograr insuflar el pulmón en las primeras respiraciones; estas fuerzas pueden superar 3 elementos: viscosidad del líquido pulmonar, tensión superficial y resistencia de los tejidos. <sup>(1)</sup>

La expansión del tórax; así como el primer llanto, hacen que los bronquios aspiren aire que llenan los alvéolos pulmonares, se libera un agente tenso activo "surfactante" que evita el colapso alveolar. Cualquier alteración en estos mecanismos de adaptación, provocan una alteración pulmonar. <sup>(1-2)</sup>

La patogénesis de la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) es multifactorial incluyendo materna y causas neonatales; Sin embargo el síndrome de aspiración de meconio (SAM) sigue siendo la causa más común responsable de HPPRN. <sup>(2)</sup>

Los problemas respiratorios pulmonares pueden estar condicionados por la reabsorción de líquido pulmonar, la prematurez, las infecciones respiratorias, por trastornos de la circulación pulmonar (HPPRN) o por problemas crónicos. <sup>(3)</sup>

La hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) del recién nacido es consecuencia de un fallo en la circulación pulmonar neonatal en alcanzar o mantener una disminución de la



resistencia vascular pulmonar tras el nacimiento, que permita obtener una adecuada relación ventilación/ perfusión. (4)

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) resulta de la incapacidad de la relajación de la vasculatura pulmonar al nacer, lo que lleva a la derivación de la sangre no oxigenada de la pulmonar a la circulación sistémica. (5)

Es un síndrome clínico grave causado por una transición anormal de la circulación fetal a neonatal, con persistente resistencia de la presión venosa pulmonar marcadamente elevada. Esto determina que se mantengan los shunts a nivel del Ductus Arterioso Pulmonar y del Foramen Oval con flujo pulmonar muy bajo, lo que lleva a hipoxemia severa y mantenida en el RN. (Presión Arteria Pulmonar >30), que produce, cianosis intensa que no mejora significativamente con el aporte de O<sub>2</sub>, dificultad respiratoria. (5)



## ANTECEDENTES

La persistencia de la hipertensión pulmonar que lleva a insuficiencia respiratoria en el recién nacido ha sido reconocido durante 40 años desde su descripción original por Gersony y colegas en 1969. (5)

Inicialmente fue descrito como una patología que ocurre más en los recién nacidos a término con SAM o en presencia de asfixia, se ha venido ampliando su término para otras patologías que concomitan con hipoxia, incluyendo a la enfermedad de membrana hialina propia del Pretermino. (6)

Un estudio sobre los factores de riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario de Al-Minya en Egipto; se encontró que la población de estudio incluyó 640 recién nacidos durante la duración a partir de enero de 2009 hasta abril de 2012 Sólo 32 (5%) fueron diagnosticados como (HPPRN). Era más alto para los que nacieron por cesárea, después el de término, grandes para la edad gestacional, el líquido amniótico teñido de meconio, la asfixia perinatal, la sepsis, enfermedad de la membrana hialina, neumonía. Enfermedades maternas, incluyendo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y anemia. (7)

En un estudio del Centro de Epidemiología Slone, de vigilancia de casos y controles en curso que fue diseñado para identificar factores de riesgo de defectos de nacimiento. 16 sujetos de estudio fueron extraídos de 97 instituciones en 4 áreas metropolitanas (Boston, Filadelfia, San Diego y Toronto) entre 1998 y 2003 Ellos se identificaron mediante la revisión de ingresos y altas en los principales hospitales de referencia y clínicas, libros de anotaciones en las UCIN, y el contacto telefónico semanal con colaboradores en salas de recién nacidos en la comunidad hospitalares (el último se incluyeron para identificar a los bebés que tenían HPPRN y no podría haber sido referidos a los principales centros). Los recién nacidos sanos a partir de los mismos centros también fueron matriculados, incluyendo una muestra basada en la población de nacidos en Massachusetts. Utilizando una definición





rigurosa de HPPRN, encontramos que HPPRN no se limitó a recién nacidos a término o postérmino con aspiración de meconio o sepsis. El riesgo de HPPRN fue 7 veces mayor después de los partos cesárea que después de un parto vaginal. Otros factores que se asociaron con un riesgo elevado fueron la raza negro o asiático materna, alto IMC antes del embarazo, la diabetes y el asma. El riesgo también fue moderadamente elevado para los niños varones, para los niños que nacieron prematuros ya sea tarde o postérmino, y para los niños que eran grandes para la edad gestacional al nacer. (8)

No se encontró estudio sobre esta patología en hospitales de Managua, y León tampoco se cuenta con ninguna, por lo que no se cuenta con una referencia local.



## JUSTIFICACIÓN

En la vida fetal, la circulación pulmonar está disminuida debido a la marcada vasoconstricción, esto es ocasionado por la hipoxemia fetal y, también, a que los alvéolos están colapsados; ambos producen un aumento en la resistencia pulmonar.

La Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) es un trastorno pulmonar grave que se produce a un ritmo de uno de cada 500 nacidos vivos. Cerca del 10-50% de las víctimas morirán del problema y el 20% de los sobrevivientes desarrollan impedimentos a largo plazo, como: el déficit de la audición, enfermedad pulmonar crónica y hemorragia intracraneal. (11)

Son bien frecuentes las patologías en el servicio de neonatología y las complicaciones hipóxicas que conllevan a la hipertensión de la arteria pulmonar, estableciendo el cuadro grave de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

En nuestro hospital no contamos con estudios sobre esta patología que contribuye a la morbi-mortalidad de nuestros neonatos. Esto ha motivado nuestro trabajo, que pretende identificar las condiciones patológicas que aumentan el riesgo de estas complicaciones y como consecuencia también favorecerá trabajar en la prevención y manejo temprano de la enfermedad.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

***¿Cuáles son los factores asociados a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en servicio de neonatología del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016?***



## OBJETIVO GENERAL

Describir los factores asociados a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en servicio de neonatología del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016.

### **Objetivos Específicos**

- 1) Describir las características generales de la madre y el neonato con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 2) Reconocer las características clínicas y de laboratorio para diagnosticar la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
- 3) Identificar los factores de riesgo maternos y neonatales que conlleva a la presencia de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
- 4) Mencionar la condición de egreso de los neonatos que presentan hipertensión pulmonar del recién nacido.



## MARCO TEÓRICO

### CONCEPTO

La definición actual de HPPRN se basa en un concepto hemodinámico: cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, con presión sistólica mayor de 35 mmHg <sup>(12)</sup>.

Es un síndrome que se caracteriza por la elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que causa hipoxemia severa y desviación de la sangre de derecha a izquierda, a través del conducto arterioso y foramen oval. <sup>(12)(13)</sup> La HPPRN se asocia con frecuencia con baja presión sistémica y bajo gasto cardíaco debido al aumento de la poscarga del ventrículo derecho y la disfunción miocárdica. La Insuficiencia circulatoria inducida por HPPN es una condición que amenaza la vida. La insuficiencia cardiaca afecta aún más la entrega de oxígeno a los tejidos y contribuye a la mortalidad y la morbilidad significativa en los recién nacidos con HPPRN <sup>(14)</sup>.

En algunos recién nacidos, la resistencia vascular pulmonar permanece elevada después del nacimiento, lo que resulta en la desviación de la sangre lejos de los pulmones y la hipoxemia severa Central. <sup>(15)</sup>

Aunque la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) puede ser el resultado de varios trastornos neonatales divergentes, de reactividad vascular pulmonar anormal, marcada hipertensión pulmonar, respuesta incompleta a los estímulos vasodilatadores, aumento en los niveles circulantes de endotelina y los cambios histológicos en la vasculatura pulmonar (en los niños que mueren como resultado de HPPRN son todas características consistentes del síndrome. Estímulos intrauterinos adversos tales como la hipoxia crónica o la hipertensión pueden conducir a la fisiopatología que se asemeja mucho (HPPRN). <sup>(16)</sup>



La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) es un trastorno pulmonar grave que se produce a un ritmo de uno de cada 500 nacimientos vivos. Acerca 10-50% de las víctimas muere del problema y 7-20% de los sobrevivientes de desarrollar impedimentos a largo plazo, como la audiciencia déficit, enfermedad pulmonar crónica, y hemorragia intracraneal. (11)

- **Principios básicos**

En HPPRN de-derecha-izquierda a través del ductus arterioso, la contribución de la hipoxemia a la oxigenación tisular (baja presión parcial de oxígeno en sangre arterial [PaO<sub>2</sub>]) es probable que sea modesto, siempre SpO<sub>2</sub> en el área preductal es mayor del 80%, la función circulatoria es adecuada y la concentración de hemoglobina es normal. Del mismo modo, la hipoxemia durante la vida fetal (SpO<sub>2</sub> 60- 75%) o durante enfermedades cardíacas congénitas cianóticas no está asociado con la hipoxia tisular, siempre y cuando la función cardíaca es normal. Sin embargo, hay alguna evidencia que sugiere que la disfunción cardíaca puede jugar un papel importante en la PPHN. Severas hipertensión pulmonar aumenta la poscarga del ventrículo derecho que puede dar lugar a insuficiencia ventricular derecha. (11)

**Circulación fetal características más importantes son:**

La presencia de CORTOCIRCUITOS FETALES

- a) El conducto arterioso que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta.
- b) El foramen oval que comunica la aurícula derecha con la aurícula izquierda.
- c) El conducto venoso que comunica la vena umbilical con la vena cava inferior. (16)

**FLUJOS PREFERENCIALES:** La sangre de la vena cava inferior que transporta O<sub>2</sub> a elevada concentración (saturación 75%) proveniente de la placenta se dirige preferencialmente hacia la aurícula izquierda a través del foramen oval. Esto garantiza la oxigenación adecuada del cerebro y del miocardio fetal. Comprenderemos ahora por que, el cierre prenatal del foramen oval es causa de muerte fetal. (11)



La sangre de la vena cava superior que llega a la aurícula derecha se dirige al ventrículo derecho arteria pulmonar conducto arterioso, aorta descendente en un 60% del gasto cardiaco. Esto es debido a la resistencia pulmonar elevada que no permite flujo sanguíneo a los pulmones.

La permeabilidad del conducto arterioso en el feto depende del estado de hipoxemia de la circulación fetal y de la presencia de prostaglandinas E1 y E2 (producida por la placenta, el pulmón y la propia pared arterial del conducto); ambas relajan y dilatan sus fibras musculares. (14)

**EL CIRCUITO UMBÍLICO-PLACENTARIO:** La placenta maneja el 55% del gasto cardiaco y las funciones vitales que desempeña son: Intercambio de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> con sangre materna. (8)

## **CIRCULACIÓN NEONATAL**

### **CIERRE DE LA CIRCULACIÓN UMBÍLICO PLACENTARIA**

Se produce con la, ligadura del cordón umbilical en el recién nacido, excluyendo la placenta de la circulación. La placenta es un órgano sumamente vascularizado, y por lo tanto de resistencia vascular disminuida para acomodar un gran volumen de sangre; su exclusión provoca un aumento de la resistencia vascular sistémica con aumento de la presión aórtica a 4 mayores niveles que la presión de la arteria pulmonar. Igualmente, al ligar el cordón cesa el flujo de la sangre por el conducto venoso, disminuyendo el retorno venoso por la vena cava inferior al corazón del recién nacido. (5)

### **CIERRE E INVERSIÓN DE LOS FLUJOS SANGUÍNEOS POR LOS CIRCUITOS FETALES**

#### a) Cierre del foramen oval

Cierre funcional: se produce en las primeras horas de vida por disminución del retorno venoso y consecuente disminución de la presión en la aurícula derecha. Igualmente hay un aumento del flujo pulmonar con aumento de la presión de la aurícula izquierda. Así la mayor



presión de la aurícula Izquierda respecto a la aurícula derecha, en las primeras horas puede haber cortocircuito de izquierda a derecha por mayor presión en la aurícula izquierda.

Cierre anatómico: el foramen oval persiste anatómicamente abierto hasta los 5 años en el también hay efecto de la menor producción de prostaglandina E1 y E2 porque desaparece la producción placentaria, induciendo conjuntamente con el oxígeno vasoconstricción en el conducto arterioso. (17)

### **AUMENTO DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR**

En la vida fetal, la circulación pulmonar está marcadamente disminuida (7% del gasto cardiaco) debido, a la hipoxemia fetal y a que los alvéolos están colapsados, ambos producen un aumento en la resistencia pulmonar. (5)

En el momento del nacimiento ocurre un cambio brusco en la circulación pulmonar: disminuye marcadamente la resistencia, la presión de la arteria pulmonar a las 24 horas de vida es 50% menor que la presión aórtica y el flujo pulmonar aumenta de 4 a 10 veces más que en el feto. Estos cambios son consecuencia de la expansión de los alvéolos por la respiración que aumenta la PaO<sub>2</sub> y la saturación de hemoglobina a 96%. (17)

El O<sub>2</sub> tiene acción vasodilatadora sobre las arteriolas pulmonares. La resistencia pulmonar tiene disminución progresiva posterior al nacimiento y al final del primer año alcanza los valores del adulto. En cambio el flujo pulmonar, después del primer mes de vida, tiene un aumento progresivo. (17)

### **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.

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. (18)(19) y (20)

### **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 vasoespasmo pulmonar asociado con niveles elevados de tromboxanos y leucotrienos. (21)(22) y (23)

Los recién nacidos preterminos tardío presentan una dificultad en la adaptación en la vida extra uterina que los lleva a presentar complicaciones como hipotermias, un retardo en la reabsorción del líquido pulmonar y otras condiciones que lo vuelven vulnerable y aumentarle el riesgo de hipoxemia.

### **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 necrópsicos 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. (22) y (23)

### **Hipodesarrollo**

**Disminución del número total de vasos pulmonares o hipodesarrollados (mortalidad del 40-60%)** 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. (22)

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **La circulación fetal**

La circulación pulmonar fetal se caracteriza por una alta PVR y bajo flujo sanguíneo. A pesar de la presión arterial pulmonar alta, los pulmones se perfunden con menos de 10% de la salida ventricular combinado durante la gestación tardía. Debido a la alta PVR en el feto, la mayor parte de la salida del ventrículo derecho cruza el conducto arterioso en la aorta descendente, aumentando así el intercambio de flujo y gas umbilical de la placenta. (23)

Mecanismos que mantienen alta PVR en el útero no se comprenden, pero incluyen la presión de oxígeno fetal bajo (PO<sub>2</sub>), la falta de una interfaz gas-líquido y la producción de mediadores vasoconstrictores como la endotelina-1. La endotelina, un polipéptido de 21 aminoácidos elaborado por el endotelio, se ha demostrado que es un potente vasoconstrictor y mitógeno. (22)

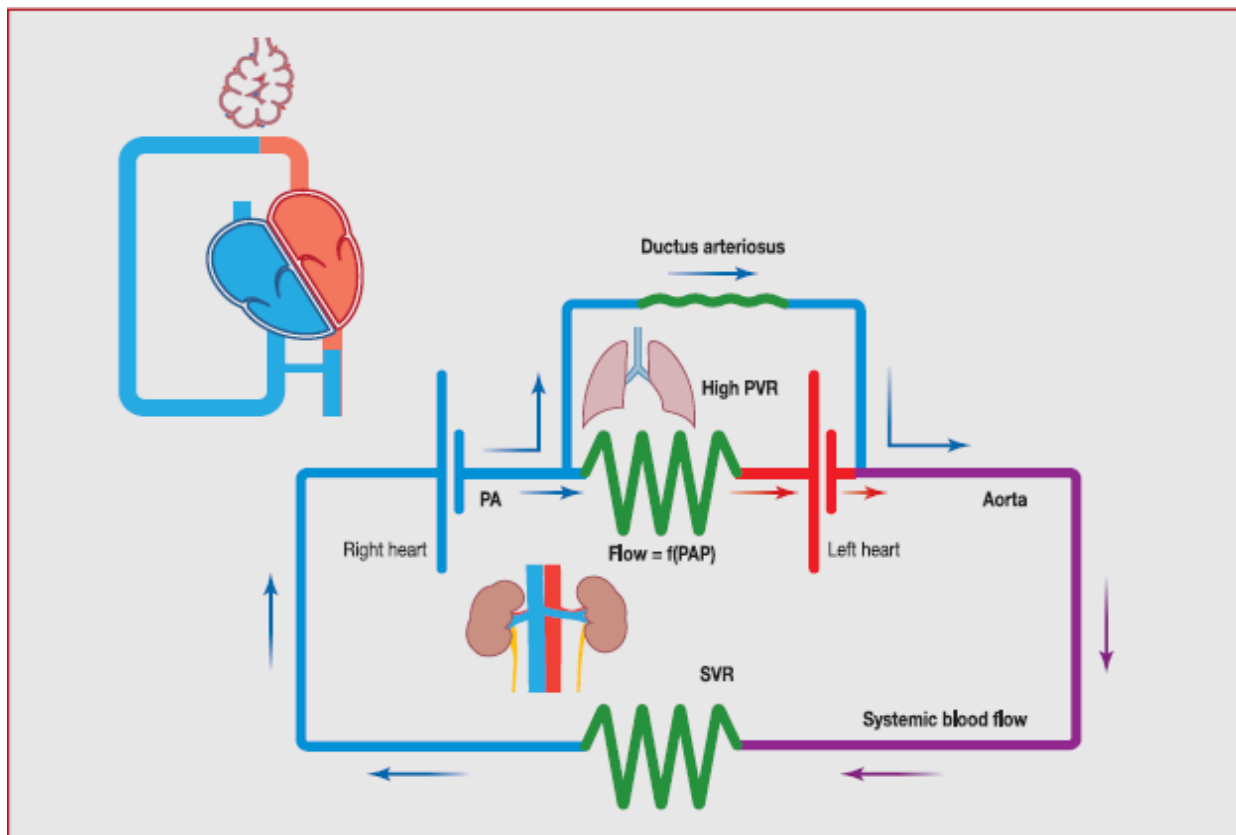


La endotelina es esencial para el desarrollo cardiovascular normal, ya que los ratones que carecen del gen de endotelina se manifiestan anomalías vasculares letales, incluyendo una hipoplasia del arco aórtico. (24)

La producción de óxido nítrico también modula el tono vascular pulmonar fetal en respuesta a diversos estímulos, incluyendo los cambios agudos en las fuerzas hemodinámicas. En corderos fetales, la compresión aguda del conducto arterioso aumenta bruscamente el flujo de sangre y la presión, y causa vasodilatación pulmonar aguda a través de la liberación de cizalladura inducida por el estrés de NO. Sin embargo, a pesar del mantenimiento de la presión constante, el flujo sanguíneo pulmonar disminuye progresivamente y PVR aumenta con el tiempo. Por lo tanto, la circulación pulmonar fetal se caracteriza por una capacidad para oponerse a la vasodilatación en el tiempo y para regular su flujo. (25)(26)

### **Adaptación pulmonar al nacer**

Al nacer, el flujo de sangre pulmonar aumenta drásticamente, por 8-10 veces, y PVR cae inmediatamente. Varios estímulos, incluido el drenaje y la absorción de líquido pulmonar fetal, distensión rítmica del pulmón, el aumento de PO<sub>2</sub> y la producción alterada de varios productos vasoactivos, incluyendo NO, se sabe que contribuyen a la vasodilatación pulmonar al nacer. Los efectos de varios estímulos relacionados con el parto, incluyendo el aumento del flujo sanguíneo o tensión de corte, el aumento de PO<sub>2</sub> y la ventilación son parcialmente dependiente de la activación de la óxido nítrico sintasa (NOS). (24)(26)



### Mala adaptación de la circulación pulmonar al nacer

Es un síndrome clínico que se asocia con diversas enfermedades cardiopulmonares neonatales, incluyendo asfixia al nacer, sepsis, aspiración de meconio y síndrome de dificultad respiratoria, o puede ser idiopática. (25)

La expresión clínica habitual de PPHN consiste en una hipoxemia refractaria inestable con saturación pre y posductal de oxígeno periférico ( $\text{SpO}_2$ ) gradiente. La hipertensión pulmonar puede estar asociada con una hipotensión y síntomas de shock sistémico, denominado choque "obstructiva", los signos clínicos y biológicos de los cuales no son



específicos: de color gris, taquicardia, llenado capilar más de 3 segundos, oliguria, hipotensión sistémica y acidosis láctica.

Se requiere la ecocardiografía Doppler para determinar el componente principal del choque y una evaluación clínica y ecocardiográfica rigurosa para el diagnóstico precoz de la insuficiencia circulatoria. Más relevante que los cambios en posductal SpO<sub>2</sub>, que refleja derecha-izquierda a la derivación del conducto arterioso, la disminución de preductales SpO<sub>2</sub> resultados de un aumento en el de derecha a izquierda de maniobras a través del foramen oval. Se produce cuando el retorno venoso pulmonar disminuye (lo que reduce la presión de la aurícula izquierda) o en caso de fallo cardíaco derecho (que conduce a la elevación de la presión de la aurícula derecha). Ambos son marcadores de insuficiencia circulatoria potencial.

Los estudios experimentales de hipertensión pulmonar crónica en los animales recién nacidos han demostrado la liberación endotelial de óxido nítrico y aumento de la producción de vasoconstrictores (por ejemplo, la endotelina-1). (27)

Los niveles circulantes de endotelina se incrementan en los bebés humanos con PPHN, concomitante con una disminución en la concentración de cGMP. El bloqueo del receptor de la endotelina en los resultados feto ovina en la vasodilatación sustancial, lo que sugiere que la endotelina juega un papel en la estrechamente circunscrita al flujo sanguíneo pulmonar que caracteriza la vida fetal.

En corderos fetales normales, la compresión aguda del conducto arterioso causa vasodilatación pulmonar progresiva, que está bloqueado por la inhibición de la NOS, lo que sugiere que NO con lleva a una vasodilatación inducida por el estrés. Después de la inhibición de NOS, la compresión del conducto arterioso causa una marcada respuesta vasoconstrictora pulmonar, lo que sugiere que el bloqueo NOS desenmascara una respuesta miogénica potente en el pulmón fetal normal. En contraste, la exposición a la hipertensión pulmonar crónica durante 2 días deteriora la vasodilatación inducida por el flujo y potencia la



respuesta miogénica durante la compresión conducto arterioso aguda en ausencia de la inhibición de NOS. (28)(29)

Por lo tanto, con hipertensión pulmonar prolongada durante el período perinatal, el flujo sanguíneo pulmonar se autorregula e independiente de la presión de la arteria pulmonar.

La característica más llamativa de la hipertensión pulmonar perinatal es la pérdida de la respuesta vasodilatadora normal a estímulos relacionados con el parto provocando una vasoconstricción paradójica al estrés hemodinámico agudo. (29)

### **Los factores de riesgo para la HPPRN:**

- **El impacto del medio ambiente**

Se suele asociar con la enfermedad del parénquima pulmonar, como la aspiración de meconio, neumonía o enfermedad de la membrana hialina; o con hipoplasia pulmonar relacionada con la enfermedad incluyendo hernia diafragmática congénita (HDC) o la ruptura prematura de las membranas oligohidramnios mediada. Sin embargo, la creciente evidencia indica que el ambiente fetal desempeña un papel crítico en la mala adaptación de la circulación pulmonar al nacer. (31)

- **La exposición al humo prenatal**

El tabaquismo materno también se ha relacionado con el desarrollo de PPHN. Es probable que la exposición al humo de tabaco materno causa hipoxia fetal. En cobayas y los monos rhesus, el contenido de oxígeno fetal se redujo después de la exposición al humo del cigarrillo. Por lo tanto, mientras que el consumo de cigarrillos puede aumentar indirectamente el riesgo de PPHN en un bebé, una relación epidemiológica entre el tabaquismo y PPHN sigue siendo difícil de alcanzar. Las Concentraciones de cotinina en sangre de cordón es un marcador biológico para la exposición a la nicotina se han encontrado a ser mayor en los bebés con PPHN que en control de recién nacidos sanos. (32)

El humo del cigarrillo prenatal se ha encontrado como factor importante para aumentar el riesgo de PPHN entre la edad de los bebés prematuros de menos de 30 semanas de



gestación, lo que sugiere un efecto tóxico en el desarrollo y la maduración vascular pulmonar. (33)

La disfunción endotelial en las arterias intrapulmonares se ha encontrado durante la exposición al humo de tabaco que contribuye, al menos en parte, a la vasoconstricción y la proliferación celular del músculo liso. En un modelo experimental de corderos fetales, se encontró que la exposición prenatal al humo del cigarrillo provoca una vasoconstricción pulmonar potente y sostenida en el feto. (34)

- **Papel del estrés o el dolor**

Los corticosteroides y catecolaminas son las principales hormonas del estrés. Sus efectos sobre la maduración parénquima pulmonar, el líquido de limpieza pulmonar y la liberación de surfactante al nacer han sido ampliamente investigados. La evidencia ha surgido que las hormonas del estrés promueven la adaptación circulatoria normal al nacer. Varios estudios experimentales y clínicos han demostrado que la norepinefrina mejora la circulación en el pulmón perinatal. En corderos fetales, norepinefrina se ha demostrado que aumenta el flujo sanguíneo pulmonar y reduce RVP.

La norepinefrina induce una vasodilatación pulmonar Oxido nítrico dependiente en el feto ovino través de la activación de  $\alpha 2$  – adrenorreceptores. (35)

- **Síndrome de aspiración de meconio (SAM)**

Aunque tinción meconial del líquido amniótico ocurre en el 10-15% de los embarazos, el SAM se produce con poca frecuencia, hasta en el 5% de los bebés que nacen con meconio fluido manchado. Como se señaló anteriormente, la incidencia de la SAM en los lactantes teñidos de meconio ha disminuido en los últimos años con la caída de los embarazos prolongados. Esta observación sugiere que el SAM es a menudo un resultado de estrés en el útero con la aspiración de meconio por un feto comprometida. El meconio puede causar insuficiencia respiratoria por numerosos mecanismos.



El meconio causa obstrucción mecánica en las vías respiratorias, sobre todo durante la exhalación, lo que resulta en el atrapamiento de aire, la hiperinflación y un mayor riesgo de neumotórax.

Los Componentes de meconio también inactivan el componente tensoactivo, incitan una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas y aumentar la producción de endotelina y tromboxano vasoconstrictors. SAM puede resultar en HPPRN por los mismos mecanismos que se acaban de describir.

- **Los estímulos dolorosos**

Estos perjudican la adaptación normal al nacer y promueven HPPRN. La hipoxemia se observa por lo general durante los procedimientos de cuidados intensivos estresantes en recién nacidos con insuficiencia respiratoria, la duración de los cuales se puede reducir la analgesia opioide. (36) En corderos fetales, estímulos nociceptivos aumentan la presión arterial pulmonar y PVR. (37)

Esta respuesta vasoconstrictora es abolida por la analgesia y por el bloqueo  $\alpha$  1 - adrenérgicos. Estos resultados proporcionan nuevos conocimientos sobre los mecanismos por los que los eventos estresantes pueden empeorar la hipoxemia en los recién nacidos con HPPRN. (38)

- **La exposición al fármaco**

La administración de fármacos durante el embarazo puede aumentar el riesgo de una mala adaptación al nacer.

La probabilidad de HPPRN aumenta después de la exposición prenatal a la aspirina u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos. Mecanismos de control prenatal no esteroide HPPRN inducida antiinflamatorio pueden incluir el cierre prenatal del conducto arterioso o disminución de la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. Existir riesgos





similares después de su nacimiento: la administración de ibuprofeno tiene el potencial de causar HPP en recién nacidos prematuros con ductus arterioso. (39) y (40)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), utilizados para tratar la depresión materna, elevan el tono vascular basal en el pulmón fetal. (41) En caso de insuficiencia respiratoria grave, la iniciación temprana de agentes inotrópicos y vasoactivos se justifica para aumentar el gasto cardíaco, mantener la presión arterial adecuada y mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos. (42)

La dopamina es la amina simpaticomimética usada con mayor frecuencia para el shock séptico en niños recién nacidos. La capacidad de la dopamina para aumentar la presión arterial sistémica ha sido claramente documentada. Sin embargo, la dopamina también se ha sugerido para aumentar la presión de la arteria pulmonar y pulmonar relación de presión arterial media sistémica / en modelos experimentales y en seres humanos. (43) Por lo tanto, la precaución debe ser defendida en el uso de dopamina en recién nacidos en riesgo de, o con, HPPRN.

- **Nutrición perinatal**

Ha sido bien establecido que la obesidad materna y la diabetes están asociadas con un mayor riesgo de mala adaptación al nacer. (44) Los mecanismos exactos no están claros, pero incluyen la asfixia perinatal, enfermedades del parénquima y policitemia. Los estudios han puesto de manifiesto que los niños con PPHN son deficientes en el aminoácido, L-arginina, que se requiere para la síntesis de NO (46) Existen pruebas de que los efectos vasculares diferenciales se pueden esperar de acuerdo con la ingesta de lípidos. De hecho, los aceites de pescado en la dieta tienen efectos beneficiosos sobre la función cardíaca y vascular, incluyendo los efectos sobre las interacciones de pared plaquetas / vasos, la función endotelial y la inhibición de la proliferación celular del músculo liso. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) no son metabolizados por varias enzimas, incluyendo la ciclooxigenasa, para producir las prostaglandinas (PGE<sub>3</sub> , PGI<sub>3</sub> ), que se conocen potenciales mediadores vasodilatadores. Además, **los ácidos grasos**



**poliinsaturados (PUFAs)** compiten con el ácido araquidónico para la conversión enzimática. Esta competencia disminuye la formación de metabolitos del ácido araquidónico vasoactivos como el tromboxano A<sub>2</sub>, un potente vasoconstrictor pulmonar. Por lo tanto, algunas evidencias sugieren que n3 PUFA puede ser beneficioso en condiciones asociadas con la hipertensión pulmonar. Además, n3 PUFA induce una vasodilatación pulmonar potente en el pulmón perinatal <sup>(47)</sup>

- **El oxígeno y la hiperoxia**

Mientras que el oxígeno estimula la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y la producción de NO y contribuye a la adaptación pulmonar al nacer, las altas concentraciones de oxígeno, tales como se utilizan para tratar PPHN, puede producir especies de oxígeno reactivas.

Además, la hiperoxia puede embotar la vasodilatación pulmonar mediada por NO mediante el aumento de la fosfodiesterasa. <sup>(47)</sup> Y <sup>(48)</sup>

- **Alteraciones estructurales pulmonares**

Los niños con hernia diafrágica congénita (HDC) están en riesgo de HPPRN. La incidencia de la CDH es 1 de cada 2000-3000 nacido vivos. A pesar de los avances significativos en la terapia intensiva neonatal, la tasa de mortalidad en los recién nacidos con hernia diafrágica congénita es de aproximadamente 60%. Hipertensión pulmonar refractaria es la primera causa de mortalidad en recién nacidos con HDC. En 1951, Reid et al. Demostrado que el número de las vías respiratorias, y por lo tanto el número alveolar, acinar y arterial se reduce en ambos pulmones de los pacientes con hernia diafrágica congénita. <sup>(37)</sup> La disminución es más pronunciada en el pulmón que es ipsilateral al defecto. En los bebés con hernia diafrágica congénita, el óxido nítrico endotelial expresión sintasa de óxido se reduce y la expresión de endotelina se incrementa. <sup>(38)</sup> La causa de la remodelación vascular pulmonar en CDH sigue siendo desconocido.



- **El tipo de parto**

Aumento de la evidencia sugiere que el tipo de parto es un determinante significativo del riesgo relativo de HPPRN. En un ensayo de casos y controles bien considerada a cabo en la población de Estados Unidos Ejército, los niños nacidos mediante cesárea poseían casi 5 veces más riesgo de desarrollar HPPRN en comparación con una población control demográficamente bien avenida. (41) Si bien el estudio incluyó casi 12.000 infantes, sólo 20 desarrollaron HPPRN. En este estudio, también el corionionitis confiere un riesgo significativamente mayor, más de 3 veces, de PPHN. La noción de que el parto por cesárea aumenta el riesgo de HPPN se apoya en datos de un estudio anterior en el que el tipo de parto, la raza materna (Negro, Asia) y alto índice de masa corporal de la madre cada uno aumentaron la probabilidad de HPPRN. (46)

## **EL DIAGNÓSTICO DE LA HPPRN**

### **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 esteroideos 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 enfermedad parenquimatosa pulmonar (SAM, neumonía, SDR) o TTRN. (49)



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 PaO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> durante el llanto, la estimulación, o procedimientos como aspiración, pasaje de sondas, inyecciones o cambios de posición del neonato. (50) y (51)

La auscultación cardiovascular cuidadosa revelará precordio prominente y desdoblamiento simple del componente pulmonar del 2° 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. (51)

## **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 SO<sub>2</sub> normal, a pesar del manejo con FiO<sub>2</sub> al 100%. (51)

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 Hipertensión Pulmonar por ecocardiograma. (52)



## **GASES SANGUÍNEOS ARTERIALES**

En estos neonatos se observa hipoxia progresiva que los lleva a hipoxemia persistente: con PaO<sub>2</sub> menor de 50mmHg a pesar de FiO<sub>2</sub> al 100%. La PaO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>) 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<sub>2</sub> mayor de 610 mmHg, indican una enfermedad grave. (51)

## **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. (51)

### **• Prueba de hiperoxia**

Al paciente se le administra FiO<sub>2</sub> al 100% por 5 a 10 minutos, posteriormente la PaO<sub>2</sub> es comparada con la PaO<sub>2</sub> obtenida previamente. Un incremento en la PaO<sub>2</sub> > 150 mmHg sugiere enfermedad parenquimatosa pulmonar, pero si la PaO<sub>2</sub> no aumenta y el neonato persiste hipoxémico (PaO<sub>2</sub> < 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. (51)

### **• 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. (51)

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. (51)

#### • Prueba de hiperventilación hiperoxia.

Con FiO<sub>2</sub> al 100% se hiperventila al neonato hasta llegar a una PaCO<sub>2</sub> crítica, por lo general de 20 a 25 mmHg, si se produce un aumento acelerado en la PaO<sub>2</sub> al disminuir la PaCO<sub>2</sub> se infiere que existe HPPRN. Un incremento de la PaO<sub>2</sub> 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. (52)

## 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. (51)

## **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 cardiaco minuto, la función de bomba y la respuesta cardiaca a los agentes inotrópicos. (51)

## **HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS**

- Presión de la AP > de 30 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 alcanzar la velocidad pico de la válvula pulmonar a la fracción de eyección ventricular derecha < 0.34)<sup>(51)</sup>
- 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. (51)



## 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.

### Medidas terapéuticas

El tratamiento requiere la contratación adecuada de pulmón y la ventilación alveolar, el óxido nítrico inhalado (ONi), y el líquido apropiado y reanimación cardiovascular. El inicio temprano de agentes inotrópicos y vasoactivos se utiliza comúnmente para aumentar el gasto cardíaco, mantener la presión arterial adecuada y mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos y. Sin embargo, hay muchas cuestiones controvertidas y no resueltas en relación con la fisiopatología y la gestión más eficaz de HPPRN.

Está surgiendo evidencia creciente que indica que el entorno perinatal desempeña un papel clave en este síndrome y para su manejo es importante aplicar las siguientes medidas:

#### 1. Cuidados de HPPRN

Los bebés con HPPRN requieren cuidados adaptados al grado de hipoxemia y la inestabilidad fisiológica. El enfoque general debería centrarse en la restauración de la adaptación cardio-pulmonar, evitando la lesión pulmonar y efectos adversos sobre la perfusión sistémica. La exposición prolongada al 100% de oxígeno y ventilación agresiva puede ser evitada mediante la aplicación juiciosa de las terapias más nuevas, como INO, reemplazo de surfactante y soporte inotrópico. La práctica tradicional de apuntar a un alto PO<sub>2</sub> (> 100 mmHg) y baja PCO<sub>2</sub> para lograr vasodilatación pulmonar no se ha demostrado para mejorar el resultado y es potencialmente perjudicial para el desarrollo pulmonar y la





perfusión cerebral. Mientras que el logro de una PaO<sub>2</sub> normal de 60-90 torr es importante para la adaptación postnatal, no hay evidencia de que una PaO<sub>2</sub>> 100 provoca una mayor reducción de la PVR. (45)

Desde HPPRN es a menudo asociada con la enfermedad del parénquima pulmonar o enfermedad sistémica, el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad subyacente. Los niños con dificultad respiratoria leve y transitoria pueden responder bien a oxígeno suplementario solo o el uso de CPAP nasal. Los niños con dificultad respiratoria moderada y la hipoxemia pueden necesitar asistencia respiratoria y monitoreo de gases en sangre. Los cuidados de una HPPRN de moderada a severa requiere un enfoque integral para optimizar la función cardíaca, lograr la expansión pulmonar uniforme y vasodilatación pulmonar. Es importante reconocer que el corazón y los pulmones están conectadas, interdependientes y funcionan como un sistema integrado mientras se somete adaptación crítica en el nacimiento. Reversión de derivaciones extra-pulmonar izquierda-derecha requiere tanto una reducción de la presión arterial pulmonar y el mantenimiento de la presión sanguínea sistémica. La sedación puede ser necesario para proporcionar comodidad y disminuir el consumo de oxígeno de la agitación en los recién nacidos hipoxémicos. Por último, los niños que no responden al tratamiento médico óptimo pueden requerir oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Estas medidas de apoyo se discuten en la secuencia con la evidencia presentada en disposición de favorecer cada enfoque para un niño críticamente enfermo con HPPRN. (48)

## **2. La ventilación mecánica**

El tratamiento requiere el manejo adecuada de pulmón y la ventilación alveolar, fluido apropiado y reanimación cardiovascular y el uso de vasodilatadores pulmonares. En CDH, la ventilación con mascarilla se debe evitar durante la reanimación en la sala de parto para prevenir la distensión intestinal situado en la cavidad torácica. Las altas presiones de la vía aérea también deben evitarse, para evitar barotrauma pulmonar, mientras que el



mantenimiento de la saturación de oxígeno preductal superior al 85% y la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) de 40 a 55 mmHg. (44)

### 3. Expansión pulmonar óptima

La ventilación mecánica facilita el reclutamiento alveolar y expansión de los pulmones, lo que podría mejorar la ventilación / perfusión (VQ). La estrategia ventilatoria será el reclutamiento de los segmentos atelectásicos evitando al mismo tiempo sobredistensión que conduce a la lesión pulmonar y aumento de la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar. La aplicación de la terapia surfactante facilita la expansión alveolar en la enfermedad del parénquima pulmonar. El tratamiento con surfactante se ha demostrado que disminuye la necesidad de ECMO en recién nacidos a término con insuficiencia respiratoria grave. El efecto beneficioso de tensioactivo se ve particularmente en los bebés con sepsis SAM y (48). El uso de surfactante en HPPN ha aumentado en los últimos años, con casi el 80% de los bebés con moderada a insuficiencia respiratoria grave que recibe actualmente esta terapia (49). Oscilación de alta frecuencia (HFO) puede ayudar a optimizar la expansión pulmonar en los bebés con HPPRN secundaria a la enfermedad pulmonar. Kinsella et al informaron de que HFO mejora la respuesta al iNO oxigenación cuando se utiliza en bebés con MAS y RDS (50)

Los bebés con significativa derivación de derecha a izquierda requieren tratamiento vasodilatador pulmonar. Actualmente, el iNO se recomienda para los bebés con HPPRN [55]. Esto mejora los resultados en los recién nacidos hipoxémicos plazo y corto plazo mediante la reducción de la incidencia de la variable combinada de muerte o necesidad de oxigenación extracorpórea (ECMO). (55)

La oxigenación mejora en aproximadamente el 50% de los lactantes que recibieron ONi. La mejora en la oxigenación también ha sido reportada con el uso de ONi en recién nacidos con HDC y PPHN. Sin embargo, el uso temprano de ONi no parece mejorar el criterio de valoración combinado de muerte / ECMO en los bebés con HDC sola. (55 y 47)



#### **4. La hiperventilación / alcalosis**

Estas terapias se utilizan ampliamente en la gestión de PPHN antes de la introducción de iNO. Los estudios realizados en los modelos animales y estudios limitados en los bebés con PPHN demostraron que PaCO<sub>2</sub> baja y aumento de la vasodilatación pulmonar causa pH (7.3-7.5). Sin embargo, estos estudios demostraron sólo mejoras a corto plazo en la hipertensión pulmonar y la oxigenación. El efecto de la hiperventilación en la circulación pulmonar parece estar principalmente relacionados con su efecto en el aumento de pH. Hipocarbica y alcalosis disminución de la perfusión cerebral y se han asociado con la pérdida y el daño neurológico de la audición en los estudios de seguimiento de los recién nacidos que sobrevivieron HPPRN. (49 y 46)

#### **5. Apoyo a la función cardiovascular**

El inicio temprano de agentes inotrópicos y vasoactivos se justifica para aumentar el gasto cardíaco, mantener la presión arterial adecuada y mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos.

La hipotensión sistémica es generalmente bien tolerada, con un empeoramiento de la hipoxia se explica por: una disminución en el llenado del ventrículo izquierdo causando una disminución en el suministro de oxígeno a los tejidos; una disminución en el flujo coronario; una caída en la presión pulmonar que resulta en una disminución en el flujo sanguíneo pulmonar. (50)

En efecto, como el conducto arterioso patente es por lo general en los recién nacidos con HPPRN, la presión arterial pulmonar y de la presión aórtica están estrechamente relacionados. Una disminución en la caída de presión mediada sistémica en la presión arterial pulmonar provoca una disminución en el flujo sanguíneo pulmonar.



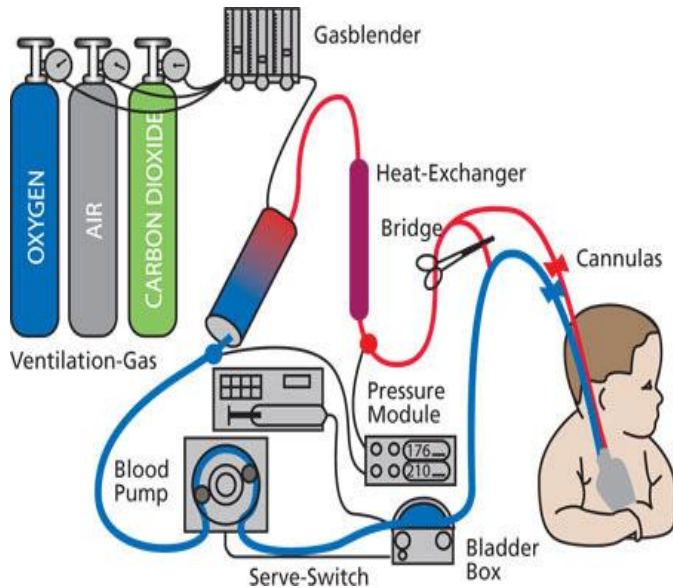
## 6. ECMO

ECMO puede ser necesaria para asegurar la oxigenación y la descarboxilación efectiva, para limitar la baro-volotrauma de los pulmones y mejorar la insuficiencia cardíaca derecha.

ECMO es indicada cuando la hipoxemia persiste a pesar del tratamiento médico óptimo.

ECMO puede ser indicada sobre la base de los siguientes criterios:

- SpO<sub>2</sub> inferior al 80% a pesar de la presión inspiratoria máxima superior a 28 cm H<sub>2</sub>O (o la presión media de la vía aérea superior a 15 cm H<sub>2</sub>O en la ventilación oscilatoria de alta frecuencia);
- PPHN e insuficiencia circulatoria resistente a la gestión adecuada; edad gestacional mayor de 34 semanas; peso al nacer superior a los 2 kg. (53)



## 7. Fármacos vasodilatadores pulmonares

Existe una experiencia limitada en HPPRN con otros vasodilatadores pulmonares farmacológicos.

Inhibidores de la fosfodiesterasa reducen la degradación de cGMP producida por endógena o NO inhalado. Sildenafil se ha encontrado para mejorar el gasto cardíaco y la función respiratoria mediante la reducción de la hipertensión pulmonar refractaria a iNO en siete recién nacidos con CDH. En la hipertensión pulmonar crónica asociada con CDH, sildenafil se ha encontrado para mejorar la función vascular pulmonar y el crecimiento de pulmón promovido. Existen pruebas de que el Sildenafil es bien tolerado en el recién nacido con HPPRN. (47 Y 49)



## Diseño metodológico

### **1) Tipo de Estudio**

Se realizó un estudio analítico de Casos y Controles con el fin de investigar la probable asociación de factores de riesgo en la aparición de HPPRN.

### **2) Área de estudio**

- En el Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA) ubicado en el centro de la ciudad de León, del costado este de la Basílica Catedral de La Asunción 1 cuadra al sur. En el departamento de pediatría, servicio de neonatología (UCIN)

### **3) Población**

La población comprendió todos los RN nacidos vivos en el hospital HEODRA en el período comprendido de Junio 2014 a mayo 2016.

En donde se estudiaron 28 casos y 56 controles de la sala de UCIN

### **4) Definición de caso**

Aquel Recién Nacido que cumplió la condición de ser diagnosticado con Hipertensión Pulmonar en la sala de Neonatología.

### **5) Definición de control**

Aquel Recién Nacido que se ingresó a sala de cuidados intensivos neonatal, que no presento Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido.

### **6) Criterios de inclusión**

Los criterios diagnósticos de casos HPPRN fueron la edad gestacional  $>34$  semanas, la presencia de nacer con insuficiencia respiratoria grave, y la evidencia de hipertensión pulmonar. La edad gestacional como se informó en la historia clínica del niño en el momento de la comprobación se verifico mediante la fecha de nacimiento, que se basó en su último período menstrual (LMP) o estimación ecografía del embarazo temprano.

La insuficiencia respiratoria grave se definió como la necesidad de intubación y ventilación mecánica. La hipertensión pulmonar fue documentado por un gradiente  $\geq 10\%$  entre la



saturación de oxígeno y pre ductal pos ductal y / o por la evidencia ecocardiográfica (> 95% de los casos tuvo evidencia ecocardiográfica). Entre los que se realizó un ecocardiograma, los bebés fueron considerados con HPPRN cuando el cardiólogo le asigna el diagnóstico de la HPPRN.

### **7) Los criterios de exclusión**

Fue la evidencia de cualquier anomalía congénita cardiorácica excepción de conducto arterioso persistente; foramen oval permeable; defecto septal auricular (ASD).

### **8) Fuente**

Secundaria:

- a) Expedientes y se registraron en un instrumento de recolección (anexos).

### **9) Procedimiento para la recolección de la información.**

Primeramente, se les informó a los responsables del área de estadística cuáles fueron los objetivos de nuestra investigación y lo importante que es la autorización al acceso de los expedientes de los recién nacidos diagnosticados con HPPRN, que fueron ingresados a UCIN.

Además se revisó el expediente del recién nacido en la sala de neonatología durante su estancia en dicha sala. En donde se solicitó permiso a medico de base de la sala para la recolección de información.

Posteriormente, se extrajo de los expedientes la información necesaria para dar respuestas a nuestras respectivas variables y al problema de investigación.

### **10) Plan de Análisis**

- a) Procesamiento: Una vez recolectada la información se procesó al análisis de los datos utilizando Epi-info 7.
- b) Tipo de análisis: A través de medidas de asociación OR y pruebas de significancia estadística Índice de Confianza (95%) y Regresión lineal.

El análisis se basó en la comparación de los hallazgos con estudios realizados anteriormente sobre este tema.



- ✚ Se describió las características de los recién nacidos con HPPRN.
- ✚ Se obtuvo los porcentajes de los factores asociados a la HPPRN.
- ✚ Se obtuvo el porcentaje de morbimortalidad asociado a esta patología.
- ✚ Se obtuvo el porcentaje de los hallazgos clínicos y métodos diagnósticos empleados eficazmente para el diagnóstico de HPPRN.

### 11) Consideraciones Éticas

- a) Se garantizó una total confidencialidad de los datos y de la identidad de los participantes, así como las complicaciones, causas de muerte y demás información, respetando el pudor de las madres y de los neonatos a la hora de obtener la información.
- b) Los datos se manejaron de manera estrictamente confidencial únicamente por los investigadores autores del estudio y tutores del mismo, el acceso a estos datos por parte de terceras personas fue denegado.
- c) Los resultados de este trabajo sólo se presentan en actividades de carácter estrictamente científico por los autores.





## OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Escala/Valor</b>
Edad materna	Años cumplidos hasta el momento de recolectar la información.	Menor de 19 años De 20-34 años Mayor de 35 años
Numero de Gestaciones	Número de embarazos maternos	Primigesta Bi y Trigesta Multigesta
Procedencia	Origen de las gestantes en Estudio	Urbana Rural
Patologías Maternas	Patologías que causan disminución del transporte de oxígeno y alteración del Intercambio feto-materno.	*diabetes *hipertensión pre-eclampsia-eclampsia *obesidad *desprendimiento de placenta infección materna
Uso de corticoides prenatales.	Uso de corticoides durante el periodo prenatal, para maduración pulmonar.	Si No
Sexo del niño.	Distinción entre hombre y mujer	Masculino Femenino



Vía de nacimiento	La vía por donde es expulsado (vaginal) o extraído (cesárea).	Vaginal Cesárea
Clasificación del recién nacido	Se obtiene relacionando el peso con la edad gestacional.	Pretérmino <37 semanas De término 37-41 6/7 Postérmino >42
APGAR Es el método para evaluar la condición de vida de al nacer	se evalúa en los primero	0-3: Depresión respiratoria severa. 4-6: Depresión respiratoria moderada. 7-10: Buena a óptima.
	Quinto minuto de vida.	Normal: > o igual a 7 (al 1er y 5to minuto) Depresión Recuperada ( al 1er minuto < 7 y ≥ 7 al 5to minuto ) Depresión no recuperada (al 1er y 5to minuto < 7)
Silverman Anderson	Es el método para evaluar la condición respiratoria de un RN,	Sin SDR : Puntaje 0-1 SDR leve: Puntaje 2 a 3. SDR moderado: Puntaje 4 a 5. SDR severo: Puntaje 6 a 10.
Patologías asociadas al RN	Enfermedad subyacente en RN con depresión respiratoria al nacer	Depresión respiratoria al nacer Neumonía Sepsis Enfermedad de membrana hialina.



		Trastornos Neurológicas Trastornos metabólicos Ductus arterioso persistente Hiperbilirrubinemia.
Tiempo de estancia	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día del egreso hospitalario.	<-24 horas 24 – 48 horas > 48 horas
Condición al egreso	Es la condición de vida que tiene el niño al salir del hospital	Alta Muerto Abandono
COMPLICACION	Grado de complejidad de una patología con relación a otra. impresión clínica de la patología	entre las propias de la patología tenemos: <ol style="list-style-type: none"><li>1) insuficiencia cardiaca congestiva</li><li>2) encefalopatía hipóxico isquémica</li><li>3) acidosis metabólica</li><li>4) hemorragia pulmonar</li><li>5) shock cardiogénico</li><li>6) insuficiencia renal</li></ol> Secundarias a la ventilación mecánica: <ol style="list-style-type: none"><li>1) neumotórax</li><li>2) disminución del gasto cardiaco</li><li>3) DPB</li></ol>



<b>GASOMETRÍA</b>	Es una medición de la cantidad de oxígeno y de dióxido de carbono presente en la sangre.	Prueba de hiperoxemia Diferencia de oxigenación pre y postductal
<b>Radiografía de tórax</b>	Es el examen de diagnóstico por rayos X de una parte del cuerpo (tórax) a dosis de radiación ionizante.	Normal Cardiomegalia leve. Cardiomegalia moderada.
Ecocardiograma		Presión de la AP > 30mmHg Evidencia de corto circuito de derecha a izquierda



# RESULTADOS



En el trabajo de Tesis en donde se estudiaron los factores asociados a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en servicio de neonatología del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016. Se estudiaron 28 casos y 56 controles.

**Tabla 1: Características Generales de las Madres de los Recién Nacidos que se ingresaron al servicio de UCIN del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016**

Variables	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Edad **</b>				
≤19	13	46.4	20	35.7
20-34	14	50	33	58.9
≥35	1	3.6	3	5.4
<b>Procedencia **</b>				
Urbano	12	42.8	34	60.7
Rural	16	57.2	22	39.3
<b>IMC**</b>				
Bajo peso	5	17.8	4	7.1
Normal	20	71.5	36	64.4
Sobre peso	3	10.7	16	28.5
Obesidad Grado I	0	0	0	0
Obesidad Grado II	0	0	0	0
Obesidad Grado III	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

\* Los porcentajes se calcularon en base al total de las columnas.

\* No se encontró significancia estadística (P>0.05)

Se encontró que la edad era similar en los casos y los controles, indicando una población homogénea joven, el 50% en los casos y el 58.9% en los controles están entre las edades de 20 a 34 años. En la mayoría los casos son Rurales y los Controles Urbanos.

El Índice de Masa corporal predominante es el Normal (71.4% casos y 64.25% controles), no se encontró madres obesas en la muestra.



**Tabla 2: Características Generales de los Recién Nacidos que se ingresaron al servicio de UCIN del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016**

Variables	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>				
Masculino	15	53.5	24	42.8
Femenino	13	46.5	32	57.2
<b>Vía de nacimiento*</b>				
Vaginal	9	34.6	43	76.8
Cesárea	19	65.4	13	23.2
<b>Clasificación del RN</b>				
Pretérmino	3	10.7	6	10.7
A término	22	78.5	45	80.3
Post término	3	10.7	4	7.14
<b>APGAR 1er minuto*</b>				
0-3	5	17.9	1	1.8
4-6	2	7.1	1	1.8
7-10	21	75	54	96.4
<b>APGAR 5to minuto*</b>				
0-3	0	0	0	0
4-6	5	17.9	1	1.8
7-10	23	82.1	55	98.2
<b>Silverman Anderson *</b>				
0-1	4	14.3	18	32.1
2-3	20	71.4	37	66.1
4-5	4	14.3	1	1.8
6-10	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

\* Hay significancia estadística

En las características generales de los niños se encontró que en los casos el 53.5% es Masculino y el 57.25% de los controles es Femenino, lo cual indica un ligero balance. El



nacimiento por vía Cesárea el 65.4% sucedió en los casos y por Vía Vaginal en el 76.8% de los controles.

Según la clasificación del recién nacido se encontró que el 78.5% de los casos y el 80.3 de los controles fue A Término. En ambos grupos de estudio se encontró que la mayoría había tenido una puntuación de 7-10 puntos APGAR 1er minuto y APGAR 5to minuto. Con respecto a la escala Silverman Anderson en ambos casos la mayoría puntuó de 2-3 (Casos en un 71.4% y controles en un 66.1%).

**Tabla 3 Pruebas Diagnósticas utilizadas Recién Nacidos que se ingresaron al servicio de UCIN del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016.**

Indicador	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Prueba de hiperventilación Hiperoxia	12	42	0	0
Diferencia oxigenación pre y post ductal	15	54		
Radiografía de tórax				
Normal	14	50	45	97.8
Cardiomegalia leve	11	39.3	1	2.2
Cardiomegalia moderada	3	10.3	0	0
Ecocardiograma				
Presión AP>30mmHg	21	75		
Cortocircuito de derecha Izquierda	2	7.1		
Sin ecocardiograma	5	17.9		

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA





**Tabla 4: Edad de la madre según los Casos y Controles** de los Recién Nacidos que se ingresaron al servicio de UCIN del HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016.

Edad – HP	N	Media	D. Est.	Min	Max	Moda
Casos	28	22.2	5.6	16	36	17
Controles	56	23.0	5.7	15	39	17

Análisis de varianza /Anova):  $P > 0.05$

Al analizar la edad de la madre en ambos grupos las pruebas estadísticas (Análisis de varianza) no se encontró diferencia significativa, por lo que se puede afirmar que las poblaciones son muy similares con respecto a esta variable.

**Tabla 5: Análisis del número de Gestaciones como Factor de Riesgo para HPPRN de los recién nacidos que se ingresaron al servicio de UCIN DEL HEODRA durante el periodo de junio 2014 a mayo 2016.**

N° de Gestaciones	Casos	Controles	Total
Primigestas + Bigestas	22	49	71
Trigestas + Multigestas	6	7	13
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>56</b>	<b>84</b>

OR= 0.5  
IC95%= 0.1-1.7  
P>0.05

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

Para realizar el análisis del riesgo del número de gestaciones se agruparon en dos diferentes categorías, se consideró como grupo de mayor riesgo a las Primigestas más las Bigestas, sin embargo el OR es de 0.5 siendo esto un factor protector, pero no significativo estadísticamente.



**Tabla 6. Patologías maternas como Factores de Riesgo de HPPRN de los Recién Nacidos ingresados en la sala de UCIN del HEODRA de junio 2014 a mayo 2016.**

Patologías	Frecuencia		OR	IC95%	Valor P
	Casos	Controles			
Diabetes	2	2	0.7	0.1-4.3	P>0.05
Pre-eclampsia*	11	8	3.88	1.3-11.2	P<0.05
Infección Materna	6	12	1.0	0.3-3.0	P>0.05

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

\*Condición de Pre-eclampsia fue estadísticamente significativo.

La Diabetes como Patología materna tuvo una distribución similar con dos casos en ambos grupos y sin significancia estadística. La pre eclampsia resultó ser un riesgo significativo con 3.88 de OR. La infección Materna tuvo una distribución proporcionalmente igual en los dos grupos y sin significancia estadística.

**Tabla7: Clasificación según Edad Gestacional como factor de riesgo de HPPRN de los Recién Nacidos que se ingresaron en la sala de UCIN DEL HEODRA de junio 2014 a mayo 2016.**

Clasificación	Casos	Controles	Total
Postérmino + Pretérmino	6	10	16
De término	22	46	68
Total	28	56	84

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

OR= 1.2  
IC95%= 0.4-3.8  
P>0.05

En la tabla número 7 se observa que la unión de los grupos Postérmino más Pretérmino empieza marcar una tendencia de riesgo (OR= 1.2) aunque no estadísticamente significativa en la muestra estudiada.



**Tabla 8: Análisis de la asociación entre resultados de APGAR (1 y 5 minutos) y la aparición de HPPRN de los Recién Nacidos ingresados en la sala de UCIN del HEODRA de junio 2014 a mayo 2016**

APGAR (1 Minuto)	Casos	Controles	OR	IC 95%	Valor P*
(0-3) + (4-6)	7	2	9.0	1.7-46.8	P<0.01
(7-10)	21	54			
APGAR (5 minutos)	Casos	Controles	OR	IC	Valor P*
(4-6)	5	1	11.9	1.3-108	P<0.05
(7-10)	23	55			

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

\*Corresponde al Test exacto de Fisher.

El análisis de asociación del APGAR al primer Minuto con puntuación menor a 7 resultó ser un riesgo de OR=9.0 en comparación a aquellos niños que obtuvieron de 7 a 10 puntos, siendo estadísticamente muy significativo ( $p<0.01$ ). El APGAR a los 5 minutos menor a 7 puntos resultó 11.9 veces más riesgoso que en aquellos niños que obtuvieron de 7 a 10 puntos, siendo también estadísticamente significativo ( $p<0.05$ ).

**Tabla 9: Análisis el Test - Silverman-Anderson y su relación con la HPPRN de los Recién Nacidos ingresados en la sala de UCIN del HEODRA de junio 2014 a mayo 2016.**

Test Silverman Anderson	Casos	Controles	O.R*	IC 95%	Valor P
2-3	20	37	2.4	0.7-8.1	P>0.05
0-1	4	18			
4-5	4	1	18	1.5-207	P<0.05 Test exacto de Fisher
0-1	4	18			

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

\*El valor de OR aumenta de 2.4 hasta 18 si el sujeto pasa de S.A (2-3) a S.A (4-5).

Los niños que registraron de 2 a 3 puntos en el Test Silverman-Anderson poseen 2.4 más riesgo de aquellos que registraron de 0 a 1 punto, sin significancia estadística. En cambio los que puntuaron de 4 a 5 tienen 18 veces más riesgo de los que registraron de 0 a 1, siendo estadísticamente significativo según Test exacto de Fisher.



**Tabla 10: Uso de Corticoides Prenatales y su relación como factor de Riesgo para HPPRN de los Recién Nacidos ingresados a la sala de UCIN.**

Uso de corticoides	Caso	Control	O.R*	IC 95%	Valor P
Si	17	38	0.7	0.2-1.8	P>0.05
No	11	18			
Total	28	56			

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

A pesar que el OR muestra que el uso de Corticoides Prenatales se comportan como factor protector (OR=0.7); esto no tiene significancia estadística probablemente a la poca muestra.

**Tabla 11: Análisis de vía del parto como factor de riesgo de HPPRN de los recién nacidos ingresados en la sala de UCIN del HEODRA en el periodo de junio 2014 a mayo 2016.**

Vía del Parto	Caso	Control	O.R*	IC 95%	Valor P
Cesárea	19	13	6.9	2.5-19.1	P<0.01
Vaginal	9	43			
Total	28	56			

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

En la tabla 11 se observa que la Cesárea como vía de parto resulta ser un riesgo de OR=6.9 en comparación a aquellas madres que lo realizaron por vía Vaginal, con alta significancia estadística.



**Tabla 12: Patologías del Recién Nacido Asociadas como factor de Riesgo para HPPRN que fueron ingresados a la sala de UCIN del HEODRA de junio 2014 a mayo 2016.**

Patologías	Casos	Controles	O.R	IC95%	Valor P
<b>1. Neumonía*</b>			<b>10.8</b>	<b>2.1-55.2</b>	<b>P&lt;0.01*</b>
Si	8	2			
No	20	54			
<b>2. Sepsis</b>			<b>2.7</b>	<b>0.7-10.0</b>	<b>P&gt;0.05</b>
Si	6	5			
No	22	51			
<b>3. Membrana Hialina</b>			<b>Indefinido</b>	<b>Indefinido</b>	<b>P&gt;0.05</b>
Si	0	2			
No	28	54			
<b>4. SAM*</b>			<b>15</b>	<b>1.7-131.9</b>	<b>P&lt;0.05 Fisher*</b>
Si	6	1			
No	28	55			
<b>5. Trastornos Neurológicos</b>			<b>Indefinido</b>	<b>Indefinido</b>	<b>P&gt;0.05</b>
Si	1	0			
No	27	56			
<b>6. Trastornos Metabólicos</b>			<b>Indefinido</b>	<b>Indefinido</b>	<b>P&gt;0.05</b>
Si	0	4			
No	28	52			
<b>7. D.A.P*</b>			<b>5.8</b>	<b>1.06-32.4</b>	<b>P&lt;0.05 Fisher*</b>
Si	5	2			
No	23	54			
<b>8. RRLP</b>			<b>0.3</b>	<b>0.1-0.9</b>	<b>P&gt;0.05</b>
Si	11	32			
No	17	34			
<b>9. Hernia diafragmática</b>			<b>Indefinido</b>	<b>Indefinido</b>	<b>p&gt;0.05</b>
Si	1	0			
No	27	56			

Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

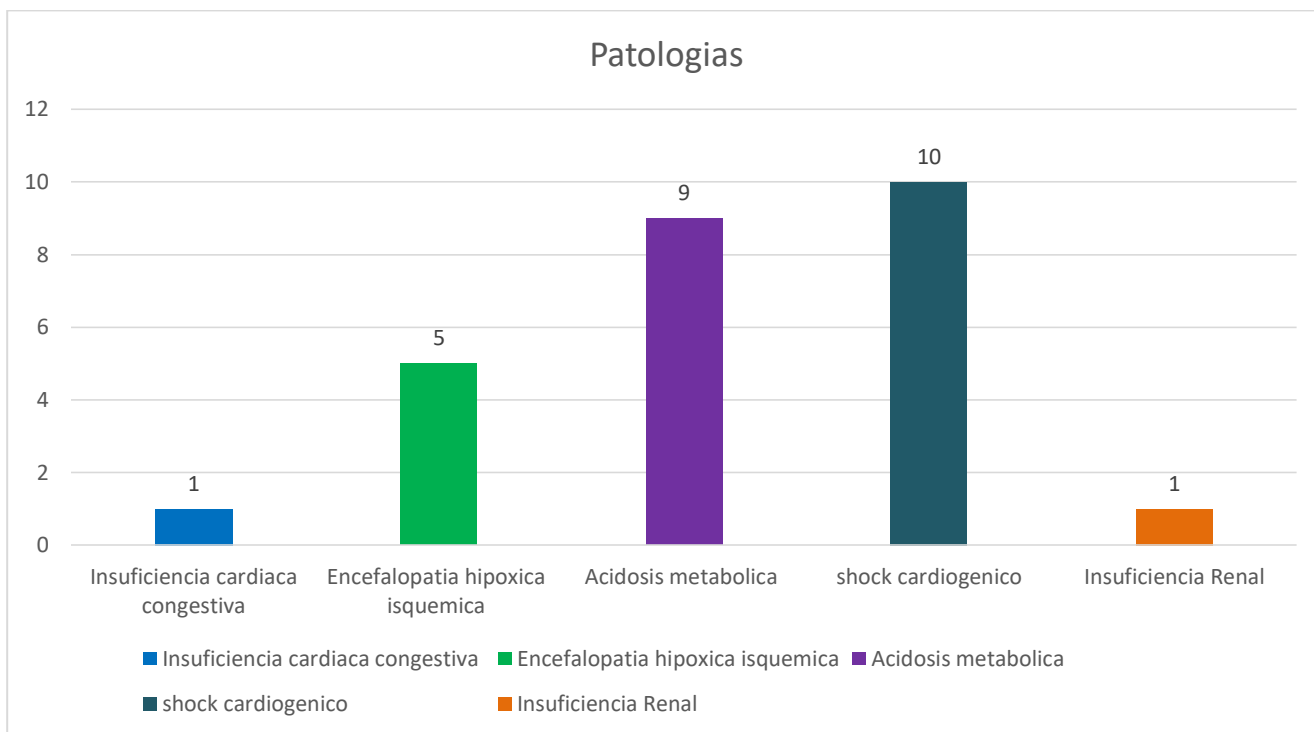
\*Asociación estadísticamente significativa entre patología y HPPRN.

En cuanto a las patologías asociadas al recién nacido resultó que la Neumonía es un riesgo de 10.8 en relación de aquellos que no la presentan, así mismo el SAM resultó con un OR de 15, ambos siendo estadísticamente significativos. La Sepsis resultó con un OR de 2.7 sin significancia. La Membrana Hialina, Hernia diafragmática, Trastorno Neurológico y Metabólicos resultaron sin OR definido y sin significancia estadística. En cambio la D.A.P



resultó con un OR de 5.8 siendo estadísticamente significativa. La RRLP resultó ser un factor de protección de 0.3 sin significancia estadística.

**Grafico 1: Principales complicaciones presentadas en los Recién Nacidos ingresados en sala de UCIN del HEODRA en el periodo comprendido de junio 2014 a mayo 2016.**

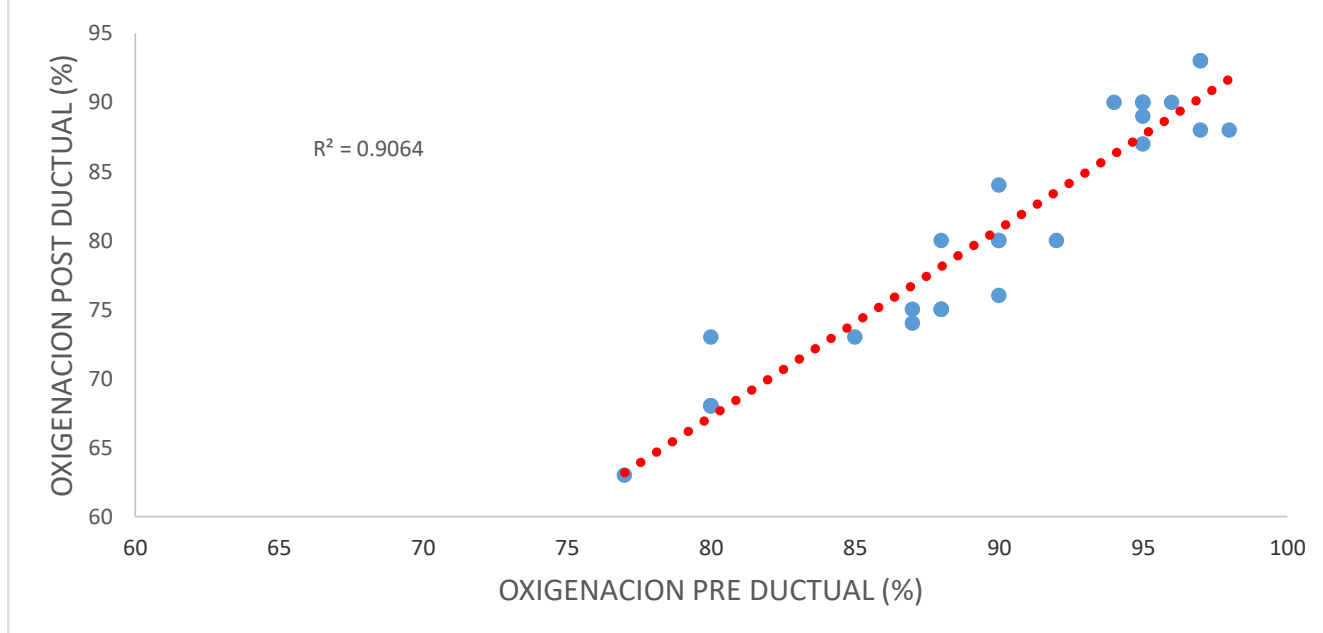


Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

En el grafico número 1 se encuentra que Dentro de las complicaciones más frecuentes que se encontraron asociados a los casos, fue el shock cardiogénico con (10), seguido de acidosis metabólica con (9), con menos frecuencia la encefalopatía hipóxica isquémica; las insuficiencias cardiacas congestiva y renal con (1) solo caso cada una.



Grafico 2. OXIGENACION PRE Y POST DUCTUAL EN CASOS CON HPPRN



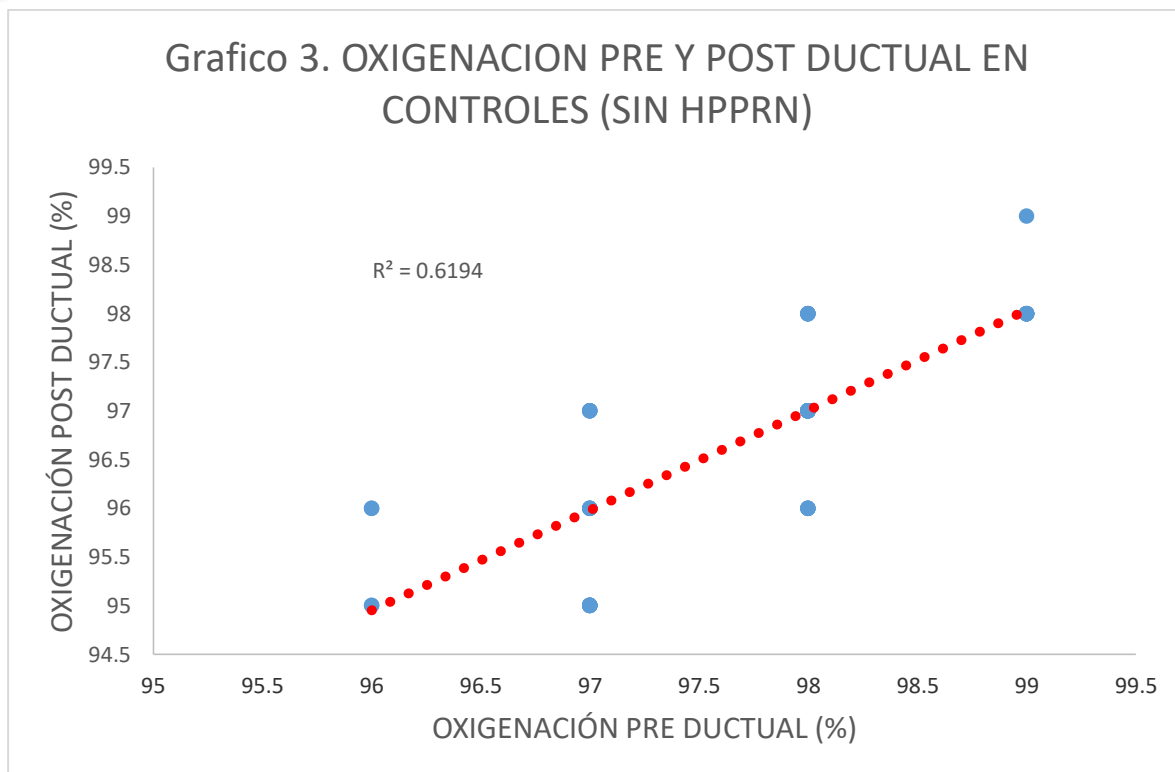
Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

Análisis de Regresión lineal mediante diagrama de dispersión: el análisis se basa en comparar dos variables numéricas y medir su correlación mediante el “Coeficiente de correlación ( $R^2$ ). Los valores cercanos a 1 denotan gran correlación entre las variables.

En el grafico 2 se muestra la asociación pre y post ductual en casos con HPPRN, teniendo una asociación fuerte entre las dos variables ( $R^2=0.90$ ), lo cual indica que la oxigenación pre ductual está muy asociada a la oxigenación Post y a la presencia de HPPRN.



Grafico 3. OXIGENACION PRE Y POST DUCTUAL EN CONTROLES (SIN HPPRN)



Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

**En el grafico 3** se muestra la asociación pre y post ductal en la población de controles sin Hipertensión pulmonar (HPPRN), observándose una correlación menor aunque siempre manteniendo una asociación entre las dos variables ( $R^2=0.61$ ), lo cual indica que los valores pre y post de la oxigenación son más parecidos en los casos que en los controles.





**Grafico 4. Porcentaje de las condiciones de egreso (casos, n=28) de los Neonatos con HPPRN.**



Fuente: Expediente clínico de la sala UCIN-HEODRA

**En el grafico 4** se muestra en porcentaje las condiciones de egreso, de los cuales el 54% fueron traslado a otra unidad de salud de referencia y el 46% resultaron en muertes.



## DISCUSIÓN

En nuestro hospital la tasa de incidencia en el periodo de estudio fue de 2,2% de acuerdo a 1000 nacidos vivos, que se encuentra en el rango de la literatura que se puede encontrar entre (0.5-6%).<sup>(54)</sup> La HPPRN representaba casi el 7% (28/384 casos) del total de ingresos unidades de cuidados neonatales del HEODRA.

El grupo etario predominante en la madre fue (20-34 años) que corresponde a la edad fértil, con respecto a la zona de origen de los casos fue mayor en área rural, haciendo también relevancia con que son mujeres que son trasladadas al hospital con alguna complicación de su embarazo.

En nuestro estudio la gran mayoría de mujeres presentó IMC normal y ninguna tuvo obesidad. Otros factores maternos relacionados en la literatura son Raza, en la que se encuentran mayor riesgo la negra y asiática con 7 veces mayor riesgo, nuestras mujeres fueron todas de origen mestiza; otro factor relacionado con la madre es el fumado y el uso de esteroides inhalados, en nuestras mujeres no tuvimos el antecedente de fumado, ni el uso de esteroides inhalados.<sup>(54)</sup>

En los datos generales del recién nacido hay mayor presencia de varones en los casos positivos y estos tiende a presentar mayor complicaciones que el sexo femenino, como esta descrito en la literatura. El hecho de ser varón inmunológicamente predispone a la presencia de infecciones y patologías respiratorias.

El mayor número de casos fue a término siendo estos ya con mayor grado de maduración del lecho vascular, y este ante un evento de hipoxia sufren hipertrofia de la capa media de la vasculatura pulmonar.<sup>(14)</sup>

A los niños que presentaron datos clínicos sospechosos de HPPRN se les realizó las pruebas como la prueba de hiperoxia resulta positiva en 12 pacientes y la presencia de alteración en porcentaje de saturación pre y post-ductal en 15 pacientes poco más de la



mitad siendo esta última más confiable y menos riesgosa. Estas pruebas estarán hasta en un 80% de los casos. Con la realización de la radiografía de tórax revela que la mayoría se encuentra normal y esto se relaciona con la literatura, debido a que la lesión es meramente vascular. (14)

Queda demostrado que el ecocardiograma es el método diagnóstico definitorio y más confiable (estándar de oro) ya que en los 23 pacientes que se pudo realizar el estudio todos resultaron con alteración y en una proporción pequeña de 5 no se pudo realizar.(51)

Las Patologías maternas como Factores de Riesgo que más se asoció fue la pre-eclampsia, se encontró que 19 madres estaban relacionadas con la aparición de la HPPRN, siendo esta un factor de riesgo por disminución en la perfusión y presentado un ambiente crítico en la mala adaptación pulmonar.

La asociación entre resultados de APGAR (1 y 5 minutos) y la aparición de HPPRN. Los más frecuentes fueron los que se encontraban en rangos normales, sin embargo en aquellos que presentaron puntaje bajo aumenta el riesgo por la consecuente hipoxia al nacer. Al momento del nacimiento se disminuye la oxigenación pulmonar, por lo tanto aumenta el riesgo de una patología pulmonar; al presentar una hipoxemia severa se presenta vaso espasmo de la arteria pulmonar. (22 y 23)

En relación con la presencia de dificultad respiratoria valorada por el Test Silverman-Anderson y su relación con la HPPRN. se encontró que el niño que presenta puntaje normal tiene menor riesgo de presentar, sin embargo el riesgo incrementa en base al aumento del valor del puntaje, presentando 18 veces más riesgo el paciente con valores 4-5, que los que tuvieron de 0-1.

En el análisis de vía del parto y su asociación con HPPRN de acuerdo a la vía de nacimiento, se encontró como un factor de riesgo altamente significativo 7 veces mayor el nacer por vía cesárea que el nacer vía vaginal, además se puede asociar que el nacer vía cesárea con lleva alteraciones en la perfusión materno fetal.



La vía de nacimiento en nuestro estudio fue vía vaginal (62%) y la vía cesárea (38%) de manera general, pero al analizar solo los casos la presencia de vía de nacimiento por cesárea es de (68%).

Según el estudio de hospital de Alt. Minya de Egipto se encontró casi similar el porcentaje (62%), presentando estos en su gran mayoría problemas perinatales. (7)

En un ensayo de casos y controles en ejército de EEUU los RN que nacieron vía cesárea tuvieron 5 veces más riesgo de desarrollar HPPRN (41)

### **Cesárea**

Numerosas publicaciones han informado de parto por cesárea, incluyendo la cesárea electiva, que se asocia con una alta incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y la HPPRN

La interpretación de la asociación entre la cesárea y HPPRN se hace difícil por el hecho de que ciertos antecedentes (por ejemplo, sufrimiento fetal) pueden servir tanto como indicaciones para la cesárea y como causas subyacentes, las consecuencias, o marcadores de la HPPRN.

El aumento de la incidencia de hipertensión pulmonar persistente después de una cesárea podría ser atribuible en gran medida a las condiciones fetales subyacentes que provocaron la intervención y, en última instancia resultar en hipertensión pulmonar persistente, más que a un efecto causal directo de la cesárea (o la falta de parto vaginal) (53 y 54)

La propia operación de cesárea podría causar hipertensión pulmonar persistente. Si los aumentos normales perinatales de los niveles de prostaglandina y catecolaminas endógenas, que promueven la eliminación de líquido pulmonar, podrían no ser alcanzados. Por otra parte, la compresión física que resulta de un parto vaginal normal, que expulsa a los pulmones del feto y el líquido de las vías respiratorias, es deficiente en los bebés que nacen por cesárea.(54)



En la relación sobre las Patologías Asociadas al recién nacido y relación con HPPRN se obtuvo como resultado que la neumonía es un riesgo altamente significativo, así como la presencia del síndrome de aspiración de meconio, en menor grado la presencia de Sepsis.

Según el estudio de factores de riesgos y la presencia de HPPRN de la sala de UCIN del hospital Alt Minya en Egipto se encontró que la patología más frecuente fue el SAM en un 50%. En nuestro estudio fue la segunda causa más frecuente con un 21%, sin embargo es la causa más asociada a la presencia de HPPRN con 15 veces mayor de adquirir HPPRN teniendo SAM. (7)

El meconio causa obstrucción mecánica lo que resulta en atrapamiento de aire, hiperinflación y riesgo de neumotórax; el meconio inactiva el agente tenso activo al desencadenar una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas y aumenta producción de endotelina, además el estados de hipoxia aumenta la hipertrofia de la capa media vascular.

Además encontramos que la principal patología relacionada a HPPRN fue la neumonía 28% en comparación con el estudio antes citado del hospital Alt-Minya de Egipto que resulto la segunda causa, además se encontraron la sepsis como tercera causa como en nuestro estudio. Además se mencionó la EMH y la taquipnea con una frecuencia del 16%. (7)

La neumonía y la sepsis secundaria a patógenos neonatales comunes, las endotoxinas bacterianas conllevan a liberación de tromboxano, endotelina y citocinas que pueden hacer presentar la HPPRN por la vasoconstricción. (27)

En nuestro estudio solo tuvimos 2 casos de EMH y la presencia de Retardo en la reabsorción de líquido pulmonar (RRLP) no nos demostró significancia estadística como factor de riesgo.

En el grafico 1 se encuentra que Dentro de las complicaciones más frecuentes que se encontraron asociados a los casos, fue el shock cardiogénico con (10), seguido de acidosis metabólica con (9).



En el gráfico 2 De acuerdo al análisis de la regresión lineal mediante diagrama de dispersión se encontró con un coeficiente de correlación fuerte ( $R^2 :0.9$ ) entre las oxigenaciones pre-ductales y pos-ductales con la presencia de la HPPRN, resultando una interpretación gráfica positiva. Considerando la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda.

En la tabla 4, Donde se valora condición de egreso. Se considera la HPPRN una condición patológica bien grave, y en la literatura muestra que hay una alta tasa de mortalidad, del estudio encontrándose en un 42%, se considera un porcentaje alto de fallecidos.



## CONCLUSIONES

En el presente trabajo podemos concluir lo siguiente:

- 1) Dentro de las características generales de la madre la mitad se encontraban dentro de las edades de 20 a 34 años; el 46 % de las pacientes eran adolescentes. Casi el 60% de las madres eran de procedencia Rural. Las primigestas y bigesta representaron el 71% de los casos.
- 2) La mayoría eran sexo masculino, la vía de nacimiento que predominó fue por vía cesárea hasta en 65 % y casi el 80% fueron a término.
- 3) Las patologías maternas como la preeclampsia demostraron ser un factor de riesgo significativo para Hipertensión Pulmonar en el neonato; la Diabetes y la infección materna tuvieron una distribución similar con 2 casos en ambos grupos.
- 4) De las pruebas diagnósticas utilizadas se evidenció que en la prueba de hiperventilación Hiperoxia fue bien significativa (54%); la mitad de los casos tenían radiografía de tórax no de acuerdo a la gravedad del paciente; y el Ecocardiograma fue valioso en todos los que casos que se realizó.
- 5) El APGAR de la mayoría fue normal, pero el hecho de nacer con valores bajos aumenta el riesgo de HPPRN. En relación al Silverman Anderson en la medida que se aumenta el valor se aumenta el riesgo de la patología.
- 6) Los niños que presentaron SAM son los de mayor riesgo (OR: 15) seguido de los que presentaron Neumonía tienen un riesgo de (10.8), los Recién nacidos diagnosticados con Ductus Arterioso permeable resultaron con un OR de 5.8 siendo estadísticamente significativa.



- 7) Con respecto a las complicaciones asociadas se encontró Encefalopatía Hipóxica Isquémica y Acidosis Metabólica.
  
- 8) Las condiciones de egreso de estos neonatos fueron trasladados el 54% a otra sala en condiciones estables y el 46% resultaron en muertes.





## RECOMENDACIONES

- 1) Mejorar la vigilancia en los neonatos que presentan dificultad respiratoria para detección temprana de la HPPRN.
- 2) Realizar controles prenatales en las áreas rurales principalmente a las primigesta por su mayor riesgo de presentar un bebe con dificultad respiratoria que se complique con HPPRN
- 3) Tener presente los signos clínicos de una HPPRN para iniciar un pronto y oportuno manejo de paciente
- 4) Mejorar el equipamiento que se utiliza para el manejo de esta patología.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Dueñas E, Mesa L, Domínguez F, Moreno O. *Pediatría* 5, La Habana: Editorial pueblo y educación. 2000.
2. Programa de seguimiento del prematuro [homepage on the internet]. Chile: comisión nacional seguimiento de prematuros (citado el 13 septiembre 2014). Guía clínica SDR neonatal. Marzo 2006. Disponible en: [http://www.prematuros.cl/webmarzo06/guiasSDR/índice\\_sdr.htm](http://www.prematuros.cl/webmarzo06/guiasSDR/índice_sdr.htm).
3. Tapia JL, ventura-juncá P. problemas respiratorios del recién nacido. En: Guiraldes E, Ventura-Juncá P, editores. *Manual de pediatría*. Santiago de Chile: Pontificia Universidad católica de Chile. 2002.
4. Behrman Richard E. **TRATADO DE PEDIATRÍA**, 17ª edición, Madrid, España. Editorial Elsevier, 2004 (1432-1437).
5. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. 1a edición; Editorial Jitendar P, 2008 (657-61).
6. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. "PFC syndrome" (persistence of the fetal circulation). *Circulation* 1969; 40(Suppl 3):87.
7. Abdel Hakeem Abdel Mohsen and Amr Salah. Risk Factors and Outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Neonatal Intensive Care Unit of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol*. 2013 Apr-Jun; 2(2): 78–82.
8. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354:579—87.



9. Amin Sonia Hernández-Díaz, MD, DrPH un, b, Linda J. Van Marter , MD, MPH c , Martha M. Werler , ScD una , Carol Louik , ScD una , Factores de riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Pediatría* Vol. 120 No. 2 01 de agosto 2007 pp. E272 -e282 (doi: 10.1542 / peds.2006-3037)
10. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
11. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995;126:853—64.
12. Abman SH. New developments in the pathogenesis and treatment of neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18:201-4.
13. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2008; 153:345-9.
14. Villamor E, Le Cras TD, Horan MP, Halbower AC, Tuder RM, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1997; 272:L1013—20.
15. Storme L, Parker TA, Kinsella JP, Rairigh RL, Abman SH. Chronic hypertension impairs flow-induced vasodilation and augments the myogenic response in fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L56—66.



16. Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Abman SH, Clarke WR. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 1998;275:L931—41.
17. 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. p. 1003-1019.
18. Van Marter LJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Cloherty P, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008. p. 438-445.
19. Gomella TL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Gomella TL, Cunningham MD. *Neonatology. Management, procedures, on call problems, diseases and drugs*. Fifth Ed. McGraw Hill. 2004 .p. 364-370.
20. Morin FC III, Davis JM. Persistent pulmonary hypertension. In: Spitzer AR. *Intensive Care of the Fetus and Neonate*. Mosby Year Book Inc. 1996. p. 506-516.
21. Duara Sh, Fox WW. Persistent pulmonary hypertension of the neonate. In: *Neonatal Pulmonary Care*. Second Ed. 1990; 19: p. 461 - 481.
22. Hammerman C, Yousefzadeh D, Choi J-H, and Bui K-Ch. Hipertensión pulmonar persistente del neonato. ¿Tratamiento de lo intratable? *Clin Perinatol* 1989; 1:153-174.
23. Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. Physiologic characterization of endothelin A and B receptor activity in the ovine fetal pulmonary circulation. *J Clin Invest* 1994; 93:2141—8.
24. [10] Storme L, Rairigh RL, Parker TA, Cornfield DN, Kinsella JP, Abman SH. K<sup>+</sup>-channel blockade inhibits shear stress-induced pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1999; 276:L220—8.



25. Rairigh RL, Storme L, Parker TA, et al. Inducible NO synthase inhibition attenuates shear stress-induced pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1999; 276:L513-.
26. Villamor E, Le Cras TD, Horan MP, Halbower AC, Tudor RM, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1997; 272:L1013-20.
27. Storme L, Parker TA, Kinsella JP, Rairigh RL, Abman SH. Chronic hypertension impairs flow-induced vasodilation and augments the myogenic response in fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L56—66. [21] Hanson KA, Ziegler JW
28. Storme L, Rairigh RL, Parker TA, Kinsella JP, Abman SH. Acute intrauterine pulmonary hypertension impairs endotheliumdependent vasodilation in the ovine fetus. *Pediatr Res* 1999; 45:575—81.
29. GH Kim, JJ Ryan, G. Marsboom, SL Archer Mecanismos epigenéticos de la hipertensión pulmonar *Pulm Circ*, 1 (2011), pp. 347-356
30. C. Bearer, RK Emerson, MA O'Riordan, E. Roitman, C. Shackleton Exposición al humo de tabaco materno y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido *Environ Health Perspect*, 105 (1997), pp. 202-206
31. JK Muraskas, LJ Juretschke, MG Weiss, M. Bholá, RE Besinger Factores de riesgo neonatal-perinatal para el desarrollo de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en los recién nacidos prematuros *Am J Perinatol*, 18 (2001), pp. 87-91.
32. JL Wright, A. Churg La exposición breve al humo del cigarrillo induce disfunción endotelial en arterias pequeñas intrapulmonar: análisis utilizando rebanadas de pulmón conejillo de indias de corte de precisión *J Appl Physiol*, 104 (2008)



33. S. Jaillard, V. Houfflin-Debarge, Y. Riou, et al. Efectos de las catecolaminas sobre la circulación pulmonar en el feto ovino *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281 (2001), pp. R607-R614
34. ML Pokela El alivio del dolor puede reducir la hipoxemia en neonatos en dificultades durante los procedimientos de tratamiento de rutina *Pediatrics*, 93 (1994), pp. 379-383.
35. V. Houfflin-Debarge, A. Delelis, S. Jaillard, et al. Efectos de los estímulos nociceptivos en la circulación pulmonar en el feto ovino *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288 (2005), pp. R547-R553
36. V. Houfflin-Debarge, S. Bresson, S. Jaillard, et al. Desarrollo de un nuevo modelo para investigar las vías nociceptivas fetales *Fetal Diagn Ther*, 20 (2005), pp. 415-419.
37. V. Houfflin-Debarge, B. Sicot, S. Jaillard, et al. Los mecanismos de vasoconstricción pulmonar inducida por el dolor en un estudio experimental en corderos fetales *Anesth Analg*, 104 (2007), pp. 799-806.
38. MA Alano, E. Ngougma, EM Ostrea Jr., GG Konduri Análisis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en el meconio y su relación con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido *Pediatrics*, 107 (2001), pp. 519-523.
39. V. Gournay, C. Savagner, G. Thiriez, A. Kuster, JC Roze La hipertensión pulmonar después de la profilaxis ibuprofeno en niños muy prematuros *Lancet*, 359 (2002), pp. 1486-1488.
40. I. Seri Apoyo circulatorio del recién nacido prematuro enfermo *Semin Neonatol*, 6 (2001), pp. 85-95.



41. A. Bouissou, T. Rakza, S. Klosowski, P. Tourneux, M. Vanderborgh, L. Storme. La hipotensión en los recién nacidos prematuros con conducto arterioso patente significativo: efectos de la dopamina *J Pediatr*, 153 (2008), pp. 790-794.
42. EA Nohr, E. Villamor, M. Vaeth, J. Olsen, S. Cnattingius La mortalidad en los recién nacidos de madres obesas: se modificó el riesgo por tipo de parto. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91 (2012), pp. 363-371.
43. RJ Vosatka, S. Kashyap, RR Trifiletti Deficiencia de arginina acompaña a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido *Biol neonatos*, 66 (1994), pp. 65-70.
44. A. Houeijeh, E. Aubry, H. Coridon, et al. Efectos de n-3 ácidos grasos poliinsaturados en la circulación pulmonar fetal *Crit Care Med*, 39 (2011), pp. 1431-1438.
45. S. Wedgwood, SM Negro La endotelina-1 disminuye la expresión de la NOS endotelial y la actividad a través de la generación mediada por el receptor ETA de peróxido de hidrógeno *Am J Physiol de pulmón de células Mol Physiol*, 288 (2005), pp. L480-L487.
46. JP Kinsella, TA Parker, JM Davis, SH Abman La superóxido dismutasa mejora el intercambio gaseoso y la hemodinámica pulmonar en corderos prematuros *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (2005), pp. 745-749.
47. Hammerman C, Yousefzadeh D, Choi J-H, and Bui K-Ch. Hipertensión pulmonar persistente del neonato. ¿Tratamiento de lo intratable? *Clin Perinatol* 1989; 1:153-174.
48. Walsh-Sukys MC. Hipertensión pulmonar per-sistente en el recién nacido. “Vuelta a la caja negra”. *Clin Perinatol* 1993; 1: 137-154.



49. Gomella TL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Gomella TL, Cunningham MD. Neonatology. Management, procedures, on call problems, diseases and drugs. Fifth Ed. McGraw Hill. 2004 .p. 364-370.
50. Waites KB, Crouse DT, Philips JB III, Cannup KC, Cassel GH. Ureoplasma pneumoniae and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 1989; 83: 79-85. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, and Wert SE. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Avery's Mac-Donald MG, Mullett MD, Seshia MMK. Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 565-569.
51. KN Farrow, P. Fliman, RH Steinhorn Las enfermedades tratadas con ECMO: se centran en PPHN Semin Perinatol, 29 (2005), pp. 8-14.
52. Gerson WM, Duc GV, Sinclair JC. síndrome de PFC. circulación 1969; 40 (suppl): 3-87
53. Rocha G, MJ Baptista, Guimarães H. La hipertensión pulmonar persistente de causa no cardíaca en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Pulmonary Medicine, 2012. 2012 818971. [ [Artículo libre PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
54. Hageman J, M Adams, T. Gardner hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: tendencias en la incidencia, diagnóstico y manejo. *Am J DisChild*. 1984 ; 138 : 592 - 595
55. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Sonia Hernández-Díaz, MD, DrPH<sup>a,b</sup>, Linda J. Van Marter, MD, MPH<sup>c</sup>, Martha M. Werler, ScDa, Carol Louik, ScDa, Allen A. Mitchell, MD<sup>a</sup> Stone Epidemiology Center at Boston University, Boston, Massachusetts; <sup>b</sup>Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; <sup>c</sup>Division of Newborn Medicine, Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts *Pediatrics* 2007;120:e272





### Ficha de recolección de información

Edad materna\_\_\_\_\_ Gestas\_\_\_\_\_ Índice de masa corporal \_\_\_\_\_

Procedencia Urbana\_\_\_\_\_ Rural\_\_\_\_\_

#### Patologías Maternas

Diabetes\_\_\_\_\_ Hipertensión pre-eclampsia-eclampsia\_\_\_\_\_

Obesidad \_\_\_\_\_ Infección materna\_\_\_\_\_

Uso de corticoides prenatales. Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Sexo del niño. Masculino\_\_\_\_\_ Femenino\_\_\_\_\_

Vía de nacimiento Vaginal\_\_\_\_\_ Cesárea\_\_\_\_\_

#### Clasificación del recién nacido

Pretermino\_\_\_\_\_ De termino\_\_\_\_\_ posttermino\_\_\_\_\_

#### APGAR:

1er minuto 5to minuto

0-3:\_\_\_\_\_ 0-3:\_\_\_\_\_

4-6:\_\_\_\_\_ 4-6:\_\_\_\_\_

7-10:\_\_\_\_\_ 7-10:\_\_\_\_\_

#### SILVERMAN ANDERSON

0-1\_\_\_\_\_ 2 a 3\_\_\_\_\_ 4 a 5\_\_\_\_\_ 6 a 10 \_\_\_\_\_

#### Patologías asociadas al RN

Neumonía\_\_\_\_\_ Sepsis\_\_\_\_\_ Enfermedad de membrana hialina \_\_\_\_\_ SAM\_\_\_\_\_

Trastornos Neurológicos\_\_\_\_\_ Trastornos metabólicos \_\_\_\_\_ Ductus arterioso

persistente\_\_\_\_\_ Hiperbilirrubinemia\_\_\_\_\_

OTRAS\_\_\_\_\_



### **Tiempo de estancia hospitalario.**

<-24 horas \_\_\_\_\_ 24 – 72 horas \_\_\_\_\_ > 72 horas \_\_\_\_\_

### **GASOMETRÍA:**

### **PRUEBA DE HIPEROXEMIA:**

Oxigenación pre \_\_\_\_\_ Oxigenación postductal \_\_\_\_\_

### **RADIOGRAFÍA DE TÓRAX**

Normal \_\_\_\_\_ Cardiomegalia leve \_\_\_\_\_ Cardiomegalia moderada \_\_\_\_\_

### **ECOCARDIOGRAMA**

- a) Presión de la AP > 30mmHg. \_\_\_\_\_
- b) Evidencia de corto circuito de derecha a izquierda \_\_\_\_\_

### **COMPLICACION**

- 1) insuficiencia cardiaca congestiva \_\_\_\_\_
- 2) encefalopatía hipóxico isquémica \_\_\_\_\_
- 3) acidosis metabólica \_\_\_\_\_
- 4) hemorragia pulmonar \_\_\_\_\_
- 5) shock cardiogénico \_\_\_\_\_
- 6) insuficiencia renal \_\_\_\_\_
- 7) Neumotórax \_\_\_\_\_

### **CONDICIÓN AL EGRESO**

Alta \_\_\_\_\_ Muerto \_\_\_\_\_ Abandono \_\_\_\_\_ traslado \_\_\_\_\_