

Hipertensión pulmonar persistente neonatal

R. Santiago Gómez¹, M. Domínguez Salgado², F. Zaragoza Arnáez³

¹Sección de Pediatría C.S. Alpes. Área 4. ²Departamento de Neuropediatría, Hospital Clínico «San Carlos».

³Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Resumen

Introducción: La hipertensión pulmonar persistente neonatal es una enfermedad confluyente de múltiples y muy diferentes orígenes etiopatogénicos. Supone el 2% de los niños ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Se diferencian cuadros primarios y secundarios.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de PubMed, seleccionando los artículos relevantes publicados hasta septiembre de 2004 que incluyeran los términos «persistent pulmonary hypertension newborn», tanto en ciencias básicas como clínicas.

Resultados: En total se seleccionaron 87 artículos que permiten abordar el estudio de la epidemiología, patogenia, criterios diagnósticos, etiología, clínica, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico de la hipertensión pulmonar persistente neonatal.

Conclusiones: El objetivo fundamental del tratamiento es la reducción de las resistencias vasculares periféricas, manteniendo la presión arterial sistémica y el volumen/minuto. Las secuelas de mayor relevancia y prevalencia son las respiratorias y neurológicas. Las tasas de mortalidad en la hipertensión pulmonar persistente neonatal oscilan en torno al 10-40%.

Abstract

Title: Persistent pulmonary hypertension of the newborn

Background: Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a complex, multifactorial clinical syndrome, associated with primary and secondary cardiopulmonary diseases. It is responsible for 2% of the admissions to the newborn intensive care unit.

Material and methods: A review of the recent literature (up until September 2004) in basic and clinical science, indexed in Medline, that mentions the MeSh term "Persistent pulmonary hypertension of the newborn" in basic and clinical science.

Results: In all, we selected 87 articles that provide information on the epidemiology, pathogenesis, diagnostic criteria, etiology, clinical features, differential diagnosis, treatment and prognosis of persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Conclusions: The main objective of the treatment of newborns with persistent pulmonary hypertension is to lower the peripheral vascular resistance, while maintaining the blood pressure and the cardiac output. It may be associated with significant respiratory and neurological morbidity. The mortality rate ranges between 10% and 40%.

Palabras clave

Hipertensión, pulmonar, neonato

Keywords

Pulmonary hypertension, newborn.

Introducción

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) fue descrita por primera vez en 1969 por Gersony, et al.¹ en recién nacidos a término con corazones estructuralmente normales. Debido a la existencia de una presión en la arteria pulmonar superior a la de la circulación sistémica, se genera un cortocircuito derecha-izquierda a través del foramen oval y del conducto arterioso (figura 1). Esta enfermedad inicialmente se denominó persistencia de la circulación fetal (PCF) y, posteriormente, se acuñó el nombre de hipertensión pulmonar persistente neonatal, que define con más exactitud la fisiología del proceso.

Epidemiología

Las series estadísticas que recogen los casos de HPPN son muy variables, dependiendo del lugar del estudio y de la selección del grupo de niños. De manera sorprendente, se desconoce la incidencia verdadera de este tipo de hipertensión, lo que se debe, en parte, a que no existe un código para esta enfermedad en la International Classification of Disease. No se ha llevado a cabo hasta el momento investigación alguna sistemática basada en la población, aunque diversos autores han intentado estudiar sus propios centros. Aproximadamente, los recién nacidos con HPPN suponen el 2% de los niños ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales².

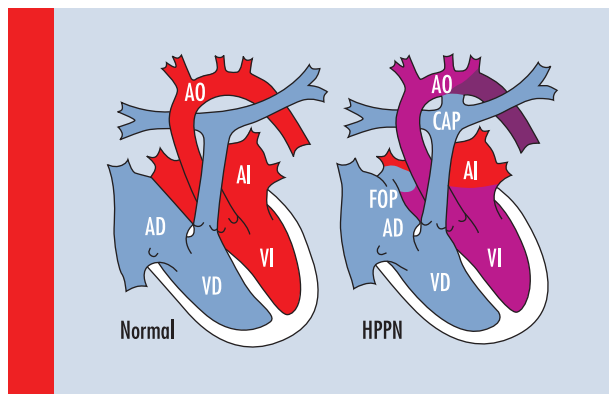


Figura 1. Esquema gráfico del circuito sanguíneo en un recién nacido a través de las cavidades cardíacas y los grandes vasos en condiciones fisiológicas (A) y en un cuadro de HPPN (B). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; AO: aorta; AP: arteria pulmonar; FOP: foramen oval permeable; CAP: conducto arterioso permeable

Las estadísticas más recientes son las de Walsh-Sukys³, quien describe que el número estimado de niños con HPPN en EE.UU. es de 4.600, lo que supone una prevalencia de 1:908 recién nacidos vivos. No se dispone de datos confiables referentes a las distribuciones por sexo o raza en la población, aunque sí se ha llegado a la conclusión de que la mayoría de los lactantes con esta enfermedad son a término o posmaduros.

Patogenia

Dependiendo de la causa que origine el cuadro⁴, estarán implicados o no, y en mayor o menor medida, los siguientes factores patogénicos:

1. Desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar. Los estudios anatomopatológicos revelan en los recién nacidos diagnosticados clínicamente de HPPN la existencia de un aumento de la capa muscular de las arterias pulmonares (figura 2), así como una extensión anómala de la misma a los vasos más distales (de las arterias extracrinares a las intracrinares), más allá de las divisiones de los bronquiolos terminales. La hipertrofia de la capa media produce una disminución de la luz del vaso y disminuye la respuesta vasodilatadora pulmonar⁵. En estudios experimentales también se ha demostrado la aparición de estos cambios tras hipoxemia o acidosis grave⁶. Sin embargo, algunos autores defienden que las diferencias anatomopatológicas encontradas se deben a la variabilidad de las técnicas de estudio empleadas. Por otra parte, en ocasiones, el estudio histológico ha resultado rigurosamente normal, por lo que se ha buscado una explicación fisiopatológica basada en el desequilibrio entre la respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora en las arterias pulmonares que explique el origen del trastorno⁷.

Se conoce cómo una adaptación estructural de los vasos pulmonares incorrecta tras el nacimiento puede conducir al

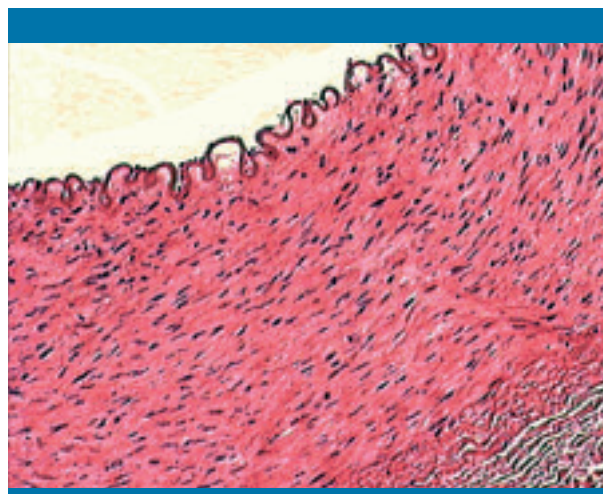


Figura 2. Corte anatomopatológico de una arteria pulmonar de un recién nacido con HPPN. Se identifica hipertrofia muscular lisa en la capa media y adelgazamiento de la íntima

desarrollo de una situación de HPPN mediante diversos mecanismos: subdesarrollo de los vasos pulmonares, como sucede en la hipoplasia pulmonar, primaria o secundaria a hernia diafragmática; alteraciones del desarrollo secundarias a fenómenos de displasia o de excesiva muscularización, por acumulación excesiva de matriz extracelular en la capa media y adventicia; también se produce por extensión de las células musculares lisas vasculares a las arterias intracrinares, como ocurre en la hipoxia intrauterina o en la aspiración meconial, o una mala adaptación propia de aquellas situaciones en las que, a pesar de un desarrollo estructural adecuado, existe una respuesta deficiente a los mediadores vasculares.

Diversos cambios estructurales se observan en las necropsias de pacientes diagnosticados de HPPN⁸: proliferación anómala de las células musculares lisas vasculares; aumento paralelo de la producción de la matriz a expensas de elastina, colágeno y fibronectina; degradación excesiva de las proteínas de la matriz debido al aumento de las elastasas vasculares endógenas y de las colagenasas; elevación de los niveles de diversos factores de crecimiento plaquetario (PDGF), semejante a la insulina 1 (IGF-1) y, en ocasiones, del transformante (TGFβ1), y disminución de los receptores betadrenérgicos de membrana y de la actividad de la adenilato ciclasa.

2. Desequilibrio entre los agentes vasoactivos. A pesar de que son necesarios más estudios de los publicados hasta el momento para llegar a resultados concluyentes en el conocimiento de la cascada etiopatogénica de la HPPN, se han implicado una serie de agentes que regulan el tono vascular pulmonar, entre los que destacan la endotelina⁹, el óxido nítrico y su precursor la L-arginina^{10, 11}, y las enzimas implicadas en sus vías metabólicas de síntesis y degradación, los eicosanoides¹² y, en particular, el tromboxano A₂¹³.

3. Microtrombos en los vasos pulmonares. En diversos análisis anatomopatológicos de niños afectados de HPPN primaria o secundaria, sepsis o síndrome de aspiración meconial, se ha demostrado la existencia de microtrombos en los vasos pulmonares más distales¹⁴. Se ha propuesto que la presencia de estos microtrombos pulmonares pueda estar originada por una situación de hipoxia intrauterina (modelo de HPPN producido tras oclusión intrauterina del cordón umbilical), así como por la existencia de sustancias vasoactivas y proagregantes presentes en el líquido amniótico teñido o no de meconio. En estas situaciones se induce a través de la vía del tromboxano A₂ tanto la constricción vascular como la agregación plaquetaria. En apoyo a este hecho, se ha confirmado la existencia de HPPN en niños que nacen con líquido amniótico meconial, pero sin haberlo aspirado.

4. HPPN idiopática. Constituyen este grupo todos aquellos casos en los que la causa no ha sido identificada. Algunos autores proponen que en este tipo de HPPN el origen se deba realmente a una situación de asfixia. Apoyados en los datos experimentales obtenidos en ratas y lechones, se propone que, en las situaciones de hipoxia crónica fetal, se produce una vasoconstricción en las arteriolas pulmonares (y retrógradamente de la arteria pulmonar) y vasos sistémicos de forma paralela, como consecuencia directa de la falta de oxígeno. Sin embargo, no todos los casos de hipoxia intrauterina desencadenan en HPPN, por lo que los resultados no parecen ser hasta el momento concluyentes¹⁵.

16 Criterios diagnósticos

Hoy en día la HPPN está ampliamente reconocida como una enfermedad confluyente de múltiples y muy diferentes orígenes etiopatogénicos. Con motivo de esta gran diversidad, se han establecido una serie de criterios clínicos, gasométricos y ecográficos que permiten su reconocimiento en la práctica clínica¹⁶⁻¹⁸, como son:

1. Hipoxemia grave. Se considera, de forma arbitraria, que es toda aquella definida por una presión arterial parcial de oxígeno (PO₂) menor de 37,5-45 mmHg en el contexto de una ventilación mecánica que utilice una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 100%.

2. Exclusión de enfermedad pulmonar grave. En los casos en que sí existe enfermedad pulmonar, la hipoxemia resulta desproporcionada a los hallazgos clínicos, radiológicos o ácido-básico de la misma.

3. Existencia de un cortocircuito derecha-izquierda. Mediante técnicas ecográficas se puede diagnosticar la presencia de foramen oval permeable, a través del cual discurre el cortocircuito derecha-izquierda¹⁹. Mediante signos directos e indirectos hoy en día es posible llegar a una medición exacta de la presión alcanzada en el circuito pulmonar y su diferencia con la sistémica. Es frecuente, además, encontrar que el conducto arterioso está permeable, al comprobar que la PO₂ posductal (medida en la aorta distal por medio de un catéter introducido

desde la arteria umbilical) es 7,5-15 mmHg menor que la PO₂ preductal (medida en la arteria radial derecha).

4. Demostración de la normalidad estructural cardiaca. La posibilidad de descartar el diagnóstico de una cardiopatía congénita en los enfermos en los que se sospecha la existencia de un cuadro de HPPN resulta posible gracias a la evolución de las técnicas de ecocardiografía.

Etiología

Resulta de gran importancia a nivel teorico-práctico diferenciar el grupo de patologías que causan HPPN por alteración del patrón anatomofisiológico vascular, de las enfermedades que provocan dicha entidad como consecuencia de alteraciones en el parénquima pulmonar y que originan, a su vez, hipoxemia o acidosis. Así, se establece una diferencia entre los cuadros de hipertensión pulmonar primarios de los secundarios.

1. La hipertensión pulmonar persistente neonatal primaria fue descrita por Gersony, et al. en recién nacidos con hipoxemia grave, no justificada por su patrón pulmonar clínico ni radiológico, ni por la presión parcial de CO₂ (PCO₂) medida en la sangre arterial. Hoy en día se conoce que esta entidad se debe a un exceso de muscularización de las arterias pulmonares iniciado ya en el periodo intrauterino. Si se tienen en consideración los últimos estudios realizados en adultos²⁰ y en neonatos²¹ con hipertensión arterial, en los que se postula la existencia de una predisposición genética, se puede sugerir igualmente en los casos de hipertensión pulmonar, y en particular en la primaria, la existencia de una cierta determinación genética que explique tan temprana presentación. En este sentido, se ha relacionado la expresión del inhibidor del ciclo celular p21²² o la sustitución de la guanina por la timina en la posición 354 del exón 3 del gen que expresa un receptor del factor de crecimiento transformante β²³ con la HPPN, que, a su vez, se ha relacionado con una forma hereditaria hemorrágica de telangiectasia familiar.

2. Se han descrito múltiples situaciones susceptibles de causar una situación de hipertensión pulmonar persistente neonatal de forma secundaria, entre las que destacan:

a) HPPN secundaria al cierre prenatal del conducto arterioso por ingestión materna de fármacos. De forma semejante a lo descrito anteriormente en la HPPN primaria, pueden aparecer cambios estructurales en los vasos pulmonares durante el periodo fetal, ocasionando un cuadro de hipertensión pulmonar que persiste en la vida posnatal, en todas aquellas situaciones en las que el conducto arterioso se ha cerrado precozmente, debido a la ingestión materna de antiinflamatorios no esteroideos durante la gestación²⁴. En los hijos de madres que han consumido ácido acetilsalicílico durante la gestación se han demostrado niveles plasmáticos de salicilatos mayores en los que presentan HPPN sin cortocircuito en el conducto arterioso que en los niños con HPPN que presentan esta comunicación entre los dos sistemas circulatorios, pulmonar y sistémico.

b) HPPN secundaria a cardiopatías congénitas. En todos aquellos procesos con una anomalía estructural cardiovascular que favorezca la creación de un cortocircuito derecha-izquierda, en los que exista fallo miocárdico o en los que esté disminuido el retorno venoso pulmonar, estará favorecido de forma secundaria el desarrollo de un cuadro de hipertensión pulmonar²⁵.

c) HPPN secundaria a hipoplasia pulmonar. En la hipoplasia pulmonar primaria y en la secundaria a hernia diafragmática se produce un defecto del crecimiento vascular en sus ejes longitudinal y transversal²⁶. Los cambios sufridos por estos pulmones hipoplásicos tras el nacimiento, en el proceso de adaptación a la vida extrauterina, determinan con frecuencia la instauración de un proceso de hipertensión pulmonar secundaria. En estos casos, además, el gasto cardíaco, normal para el resto del cuerpo, es excesivo para el peso del pulmón hipoplásico, por lo que el volumen de sangre que fluye a través de los vasos pulmonares es mayor que el que debiera, elevando, en consecuencia, la presión de la arteria pulmonar.

d) HPPN secundaria a displasia alveolocapilar. En estudios anatomopatológicos de niños con desenlace fatal que no respondieron a las técnicas de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) se demostró la existencia de una estructura morfológica anormal de la vascularización terminal pulmonar, no paralela al desarrollo alveolar, que podría ser la causa del cuadro clínico al que se denominó displasia alveolocapilar²⁷. Este cuadro se caracteriza por la presencia de un fallo en la formación y el crecimiento de los capilares alveolares, por la existencia de hipertrofia del músculo liso de la capa media de las arterias y venas pulmonares, y por su localización anormal, pues no siguen de forma adecuada el trayecto contiguo al desarrollo de los espacios alveolares.

e) HPPN secundaria a asfisia intraparto. En este caso, los cambios estructurales anteriormente referidos en la capa muscular de los vasos pulmonares se originan ya en la vida extrauterina, como consecuencia de la lesión originada por la hipoxemia y la acidosis que caracterizan a un proceso de grave asfisia intraparto²⁸. Este cuadro viene definido por el término vasoconstricción pulmonar hipóxica. Si además existe hipotensión debida a la asfisia sufrida por el miocardio, el cortocircuito derecha-izquierda secundario al proceso de hipertensión pulmonar se agrava.

f) HPPN secundaria a síndromes aspirativos. El síndrome de aspiración meconial es típico de niños postérmino (en pretérminos se debe sospechar una infección por *Listeria monocytogenes*). En su evolución no es infrecuente que se desarrolle un cuadro de HPPN. Se ha demostrado la existencia de sustancias con efecto vasoconstrictor tanto en el meconio como en el líquido amniótico, que podrían estar implicadas en la etiopatogenia de los cuadros de HPPN secundarios a aspiración. Sin embargo, se cree que la hipoxia también participa en estos procesos, pues en la clínica se registran casos de HPPN en niños con expulsión de meconio secundario a una hipoxia intraparto en los que no se ha llegado a producir aspiración²⁹. Ade-

más de los cambios bioquímicos producidos a nivel vascular, en los estudios anatomopatológicos efectuados en los niños con HPPN secundaria a un proceso aspirativo, se han encontrado alteraciones macroscópicas, como la presencia de microtrombos, que complican aún más el conocimiento del desarrollo etiológico del cuadro.

g) HPPN secundaria a enfermedad de membrana hialina o síndrome de distrés respiratorio tipo I, que es típica de niños pretérmino y está originada por un déficit de surfactante³⁰. Es frecuente que en estos niños encontremos altas presiones en la arteria pulmonar que producen un claro cortocircuito derecha-izquierda y episodios de hipoxemia grave. Y son estos casos los que suelen evolucionar a una forma de HPPN con pronóstico infausto, a pesar de la agresividad en la terapéutica empleada.

h) HPPN secundaria a procesos infecciosos. *Streptococcus* del grupo B, entre otros, produce hipertensión en el territorio vascular pulmonar a través de la liberación de sustancias vasoactivas. Entre estos mediadores se ha implicado al tromboxano A₂ y a las prostaglandinas. Por ello, se han utilizado medidas terapéuticas en modelos animales de HPPN con antagonistas del tromboxano A₂ y de las prostaglandinas, obteniendo resultados satisfactorios. Aunque *Streptococcus* del grupo B se ha señalado de forma clásica como el principal causante infeccioso de los cuadros de HPPN, las últimas series bibliográficas identifican al estafilococo de la infección nosocomial tardía como un germen causante de cuadros recidivantes de HPPN³¹. El cuadro clínico de HPPN asociado a procesos sépticos tiene la particularidad de que en su tratamiento es fundamental tratar en primer lugar la afectación multiorgánica para que los resultados sean favorables. Es frecuente que las medidas terapéuticas vasodilatadoras pulmonares en estos niños hagan caer más aún su presión arterial sistémica, agravando el cuadro de choque y el cortocircuito derecha-izquierda. Por ello, se han introducido en las listas de ECMO los niños diagnosticados de sepsis y HPPN con curso más desfavorable, obteniendo resultados aceptables³².

i) Otras situaciones asociadas a HPPN. Otros nexos de unión entre las series de neonatos afectados por HPPN son la policitemia, la hipoglucemia o la hipocalcemia, el consumo materno de tabaco, etc.; sin embargo, aún es demasiado pronto para llegar a conclusiones científicas relevantes³³. Se han publicado también casos de HPPN con asociación familiar, pero el análisis genético no ha sido hasta el momento concluyente.

Clínica

La HPPN primaria se manifiesta, como norma general, en niños a término o incluso postérmino en las primeras 12 horas de vida y no más tarde de las primeras 24. Aparece clínicamente un cuadro de dificultad respiratoria moderado con respecto al grado de hipoxia. Es típica la presencia de cianosis, pero no la aparición de episodios de apnea. Se manifiesta, por lo tanto, como un cuadro de gran semejanza al inicio de las cardiopatías congénitas cianógenas³⁴. En los casos en que la HPPN es se-

cundaria a otros procesos, la clínica de presentación depende en gran medida del origen de la enfermedad pulmonar. En estas situaciones, por norma, el neonatólogo se encuentra ante niños gravemente enfermos, refractarios al tratamiento y bajo condiciones de asfixia o hipotensión que agravan aún más el cuadro de hipertensión pulmonar.

El cuadro de dificultad respiratoria es mínimo en relación con la situación de grave hipoxemia que sufre el recién nacido: la polipnea por norma no sobrepasa las 80 respiraciones por minuto, el esfuerzo respiratorio cuantificado con la escala de Silverman no suele ser importante y el test de hiperoxia es positivo. El niño presenta una frecuencia cardíaca y unos pulsos periféricos normales.

El mantenimiento de altas presiones pulmonares origina, además, un aumento en la poscarga del ventrículo derecho y de sus demandas de oxígeno. Se ha observado que este proceso origina un remodelado del citoesqueleto del miocito que favorece la cronicidad del cuadro. En los cuadros más graves, se puede llegar a producir isquemia miocárdica, típicamente localizada en las regiones subendocárdicas de la pared posterior de ambos ventrículos. En ocasiones se genera incluso necrosis de los músculos papilares creando, de forma secundaria, insuficiencia valvular, lo que aumenta la regurgitación tricuspídea y agrava el cuadro de forma significativa, al disminuir el volumen minuto del ventrículo derecho. Cuando aparece el fallo cardíaco, en la auscultación aparece un segundo tono fuerte, asociado a un murmullo sistólico suave o a un soplo paraesternal derecho, propios de insuficiencia mitral o tricuspídea, y la presión arterial sistémica desciende a niveles inferiores al percentil 3 para la edad y el sexo del niño.

18

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial con las cardiopatías congénitas cianógenas con inicio clínico precoz no resulta difícil, pues éstas se presentan con un cuadro predominante de fallo cardíaco y alteraciones en la auscultación pulmonar en el electrocardiograma (ECG), en el índice cardiotorácico o en la ecocardiografía³⁵. El test de la hiperoxia con aporte de oxígeno al 100% obtendrá una respuesta significativa en los cuadros pulmonares y no así en los cardíacos, aunque hay excepciones. Se debe efectuar además un diagnóstico diferencial entre las múltiples patologías que pueden ocasionar un cuadro de HPPN secundaria, siendo quizá los más frecuentes el síndrome de distrés respiratorio tipo I o enfermedad de membrana hialina, el síndrome de aspiración meconial y los cuadros de sepsis. Para ello, es conveniente solicitar hemograma, bioquímica, gasometría, radiografía toracoabdominal, electrocardiograma y ecocardiograma³⁶, y tests microbiológicos.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento en los niños afectados por HPPN están estrechamente interrelacionados. Entre

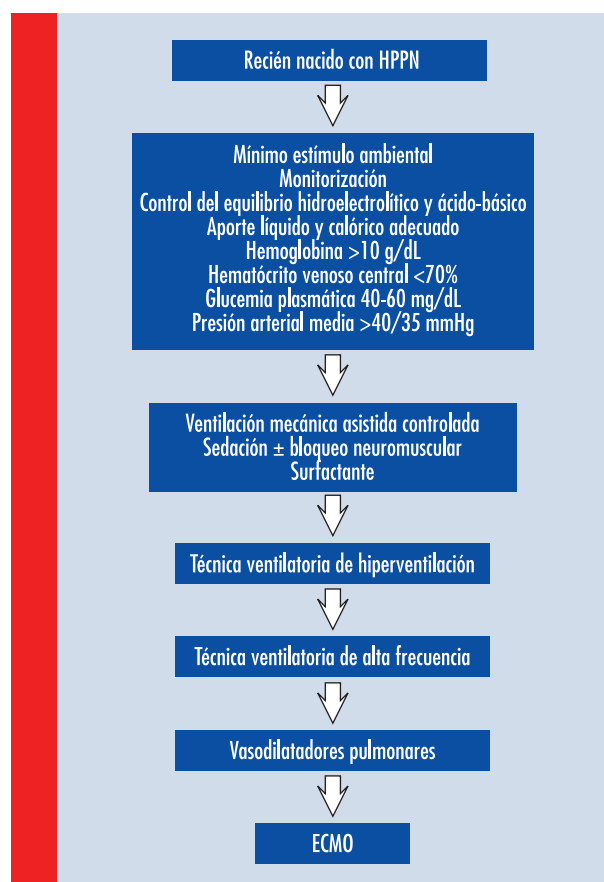


Figura 3. Algoritmo terapéutico en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) (tomada de Fugelseth, et al., 2001)

ellos, destacan: reducir las resistencias vasculares periféricas, mantener la presión arterial sistémica y el volumen/minuto, interrumpir el cortocircuito derecha-izquierda, mejorar la saturación arterial de oxígeno y el aporte de oxígeno a los tejidos. Para ello, se ha desarrollado un algoritmo terapéutico de amplia aceptación³⁷ (figura 3).

1. Medidas generales. Los recién nacidos afectados por HPPN son extremadamente sensibles a la manipulación. Es conveniente, por lo tanto, mantener una monitorización continua bajo condiciones de lo que habitualmente se denomina «minimanejo». El mínimo estímulo en su medio ambiente puede ocasionarles una crisis de hipertensión pulmonar que agrava aún más su hipoxemia basal. El ambiente térmico debe ser el adecuado para cada niño, con el fin de evitar el estímulo vasoconstrictor noradrenérgico del frío, propio de un estado hipercatabólico. La monitorización de estos niños debe ser continua y exhaustiva. Es conveniente tener información de la temperatura, del ECG y de la saturación de oxígeno, de la presión transcutánea de oxígeno y, cuando resulte posible, de la PO₂. Conviene monitorizar cada día el recuento sanguíneo, los iones y la imagen radiológica pulmonar. El resto de parámetros

y las modificaciones de los anteriormente mencionados se evaluarán según el estado del niño.

Se tiene que mantener un correcto control de la presión arterial. La presión arterial suele estar especialmente comprometida en los casos de HPPN de origen séptico o tras la administración de vasodilatadores poco específicos del territorio pulmonar, como la tolazolina. La infusión intravenosa continua de dopamina en dosis bajas puede aumentar el volumen/minuto sin modificar las resistencias vasculares periféricas, lo que ha conllevado que algunos autores recomienden su uso de forma profiláctica. En dosis mayores, este fármaco estimula los receptores alfa adrenérgicos, pudiendo producir un aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial sistémica, pero también una reducción del gasto cardiaco, por lo que su utilización pocas veces está justificada³⁸.

Con el fin de asegurar un correcto transporte de oxígeno a los tejidos, es preciso mantener unos niveles adecuados de hemoglobina, mediante transfusión de concentrado de hemáties si fuera necesario. Si por el contrario, nos encontramos ante una situación de policitemia grave, estaría justificada una exanguinotransfusión parcial siempre que el estado del neonato lo permitiera, con el fin de disminuir los efectos colaterales de la hiperviscosidad en la hipertensión pulmonar.

Se debe transfundir plasma fresco congelado en los casos en los que exista un déficit de coagulación grave que pueda empeorar la situación clínica del paciente. Especial cuidado merecen, sin embargo, las infusiones de hemoderivados, las soluciones hiperosmolares o las de calcio, pues son potencialmente vasoactivas.

Con el propósito de mantener un adecuado aporte hidrocabonado, asegurando de esta forma el consumo energético celular, es preciso mantener unos niveles de glucemia plasmática en límites normales.

Es importante, además, controlar adecuadamente el equilibrio hidroelectrolítico y el ácido-básico, para lo cual será necesario, en ocasiones, administrar una perfusión de bicarbonato u otras soluciones alcalinas³⁹, así como mantener una buena diuresis que asegure la eliminación de los productos tóxicos del organismo, aunque habitualmente en los niños con HPPN se recomienda una relativa restricción líquida.

El aporte enteral no siempre será posible, siendo exclusivo el parenteral en la mayoría de estos neonatos gravemente enfermos. Resulta de extrema importancia aportar las necesidades calóricas adecuadas a los requerimientos de cada niño en particular.

2. Asistencia ventilatoria. Pocos son los neonatos con HPPN que no precisan ventilación mecánica. La tendencia actual es adoptar una actitud terapéutica agresiva y suplir las necesidades ventilatorias del niño antes de que empeore su situación clínica.

Habitualmente, en los neonatos con HPPN se utiliza en un principio la técnica asistida controlada, con el objetivo de man-

tener un pH y una PCO₂ adecuados al estado general del niño y la PO₂ más óptima posible en cada caso⁴⁰. Debido a la gran susceptibilidad de los recién nacidos con HPPN a los cambios en la PO₂, se recomienda tratar de mantener constante este parámetro. En los recién nacidos especialmente graves se permiten valores límite de PO₂ inferiores a los habituales, con el fin de evitar las complicaciones inaceptables de tratamientos más agresivos, monitorizando mientras la oxigenación hística mediante determinaciones repetidas de lactato o de pH.

La magnitud del cortocircuito derecha-izquierda y, por lo tanto, la gravedad de la hipoxemia arterial depende directamente del grado de hipoxia en las unidades alveolares abiertas. Por ello, resulta fundamental conseguir un adecuado reclutamiento alveolar para obtener resultados favorables en la evolución del paciente.

Con independencia de las orientaciones generales, cada neonato requerirá un tipo de asistencia ventilatoria particular, dependiendo de su situación. La retirada, una vez conseguida cierta mejoría, debe efectuarse de forma progresiva con extrema lentitud. Resulta conveniente evitar, en la medida de lo posible, la realización de fisioterapia respiratoria y de aspiraciones traqueales con el fin de no producir estímulos que puedan ocasionar, a su vez, mayores desaturaciones.

Especialmente en los recién nacidos a término, que necesitan altas presiones inspiratorias, está justificada la utilización de bloqueantes neuromusculares, como el pancuronio, aunque existen controversias al respecto. Ello es debido a que el bloqueo neuromuscular puede ocasionar una disminución de la complianza pulmonar dinámica y un aumento de la resistencia de la vía respiratoria, obligando a elevar su presión de distensión, agravando el riesgo de barotrauma. Existe mayor acuerdo entre los clínicos en cuanto a la utilización en la ventilación mecánica en los neonatos de analgésicos sedantes, como la morfina o el fentanilo.

Se debe administrar surfactante en los casos con un déficit por la prematuridad del recién nacido, pudiendo plantearse, además, su utilización en las situaciones en las que exista inactivación de sus componentes o un exceso en su consumo, como son los procesos sépticos o los aspirativos⁴¹. Los recién nacidos con hernia diafragmática congénita pueden tener un retraso en la maduración del surfactante. Se ha demostrado que el aporte de surfactante exógeno puede mejorar la supervivencia en corderos recién nacidos con esta entidad. A pesar de estos resultados aparentemente esperanzadores, el aporte exógeno sustitutivo con surfactante en los niños con HPPN se encuentra aún en fase experimental. Sin embargo, en los casos en que la PO₂ no aumenta con la ventilación con oxígeno, debe emplearse cualquier medida farmacológica que trate de reducir las resistencias vasculares pulmonares (entre las que se encuentra la administración de surfactante).

En la refractariedad al tratamiento conservador, el siguiente paso en el algoritmo terapéutico es la hiperventilación, descrita inicialmente por Peckham y Fox⁴². Los riesgos evidentes de

esta técnica son la rotura alveolar, el enfisema intersticial pulmonar y el escape de aire extrapulmonar (especialmente cuando se produce una presión positiva al final de la espiración [PEEP] inadvertida) y la disminución del flujo cerebral hasta límites poco tolerables (especialmente en los pretérmino). Con el fin de evitar situaciones que favorezcan el atrapamiento aéreo con esta técnica, se utilizan tiempos inspiratorios relativamente cortos con tiempos espiratorios prolongados. En algunos estudios experimentales se ha demostrado que esta situación de alcalosis respiratoria con hipocapnia provocada por la técnica de hiperventilación, lejos de favorecer la resolución del cuadro, agrava más aún la reactividad vascular pulmonar, por lo que perpetúa claramente la cascada etiopatogénica de la HPPN. Existe concordancia, sin embargo, entre los diferentes autores en aceptar un valor mínimo límite de PCO₂ de 30 mmHg.

Respecto a la utilización en estos niños de la ventilación de alta frecuencia, no se han obtenido conclusiones unánimes, aunque en algunos se ha descrito un aumento de la PO₂ tras la utilización de esta técnica. En los niños con HPPN secundaria a una enfermedad del parénquima pulmonar se ha observado con el uso de la alta frecuencia una mejoría significativa en cuanto al control de la PCO₂, así como un descenso en las presiones inspiratorias requeridas inicialmente; sin

embargo, el resultado final del proceso desgraciadamente no se ha modificado⁴³.

3. Vasodilatadores pulmonares. Existen múltiples referencias bibliográficas acerca de la utilización de fármacos vasodilatadores pulmonares en pacientes con HPPN, como clorpromazina⁴⁴, nitroprusiato sódico⁴⁵, verapamilo⁴⁶, prostaglandina D₂⁴⁷, epoprostenol⁴⁸, acetilcolina⁴⁹, isoprenalina, morfina⁵⁰, trifosfato de adenosina (ATP), sulfato magnésico⁵¹ o adenosina⁵² (tabla 1)⁵³. Sin embargo, el excesivo número de efectos adversos asociados a cada uno de ellos y la falta de selectividad pulmonar del efecto vasodilatador, con la consiguiente hipotensión sistémica sufrida tras su administración, hacen que la aplicación clínica de estos fármacos sea escasa⁵⁴. La administración de este grupo de fármacos vasodilatadores pulmonares se lleva a cabo mediante la infusión a través de una vía parenteral central, que alcanza la entrada de la aurícula derecha desde la vena cava superior (por la inferior el flujo se desvía a través del agujero oval) con el fin de alcanzar sus mayores efectos pulmonares. Otras vías en estudio hoy en día son la transdérmica o la inhalatoria, que se utiliza con el análogo de la prostaglandina I₂, el iloprost⁵⁵. De forma arbitraria, se considera que si el cuadro de hipertensión no mejora tras 6-12 horas de la administración de este grupo de medicamentos, es conveniente pasar al siguiente punto en el algoritmo terapéutico.

TABLA 1

Efectos de los fármacos vasodilatadores

Fármaco	RVP N	RVP H	RVS N	RVS H	GC N	GC H	Especie
Acetilcolina	-	-	-	-	↑↑	-	Humano
	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑	↔	Cordero
Tolazolina	↓	↓	↓↓	↓↓	±↑	±↑	Cordero
	-	↓	-	↓↓	-	±↑	Cerdo
Isoproterenol	↓	↓↓	↓↓	↓↓	-	-	Cordero
Bradiquinina	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑	↑	Cordero
Nitroglicerina	↓↓	-	-	-	-	-	Conejo
Prostaglandina E ₁	±	↓	↓↓	↓↓	↑	↑	Cordero
	-	↓	-	↓↓	-	±↑	Cerdo
	↓	↓↓	-	-	-	-	Cabra
Prostaglandina E ₂	↓	↓	↓↓	↓↓	↑	↑	Cordero
6-keto-prostaglandina E ₁	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑	↑	Cordero
Prostaciclina o prostaglandina I ₁	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑	↑	Cordero
	±	↓↓	↓	↓↓	↑	↑↑	Cerdo
Prostaglandina D ₂	↑	↔	↑	↑	±↓	↓	Cordero
Verapamilo	-	±↓	-	↓	-	↑	Cordero
Nifedipino	↔	↓	↓↓	↓	-	-	Cordero
Péptido intestinal vasoactivo	↓	↓	↓↓	↓↓	↑	↑	Cordero
Amrinona	↓	↓↓	↓	↓	↑	↑	Cordero

↔: sin efecto; ↑, ↑↑, ↑↑↑: pequeño, medio o gran incremento; ↓, ↓↓, ↓↓↓: pequeño, medio o gran decremento; - no estudiado; RVP: resistencias vasculares pulmonares; RVS: resistencias vasculares sistémicas; GC: gasto cardiaco; N: condiciones de normoxia; H: condiciones hipóxicas. Tomada de Drumond, et al., 1981.

La tolazolina, un antagonista de los receptores alfa adrenérgicos que produce la liberación de histamina, y además con propiedades colinérgicas, quizá haya sido el vasodilatador más utilizado, exceptuando al óxido nítrico inhalado, en los niños con HPPN⁵⁶. Hasta el 25-50% de los casos de HPPN, con independencia de su causa, responden a su administración. La administración intratraqueal de la tolazolina tiene el propósito de evitar los efectos adversos sistémicos, pero hasta el momento sólo ha sido utilizada de forma experimental en lechones y perros. Entre sus efectos adversos destacan la insuficiencia renal, el aumento de secreciones gastrointestinales y la hemorragia gastrointestinal, aunque quizás el más preocupante sea la hipotensión sistémica derivada de su falta de selectividad pulmonar⁵⁷. Como ya se ha comentado, este efecto adverso resulta de vital importancia en los niños con HPPN secundaria a un proceso séptico, en el que ya de por sí existe cierta hipotensión sistémica basal.

El otro agente vasodilatador utilizado en neonatos, del que también se está ensayando de forma experimental la vía intratraqueal, es la prostaciclina⁵⁸.

Además, en 1992, se introdujo en el tratamiento de la HPPN el sulfato magnésico, que administrado por vía intravenosa produce vasodilatación pulmonar, aunque también sistémica⁵⁹.

La magnitud del cortocircuito derecha-izquierda no depende únicamente de la presión en la arteria pulmonar, sino también del gradiente de presiones entre el circuito pulmonar y el sistémico. Por ello, la vasodilatación del territorio sistémico conduce a un empeoramiento del cortocircuito. Este hecho explica el motivo por el cual el fármaco ideal en el tratamiento de la HPPN debe ser un vasodilatador selectivo del territorio pulmonar. Por este hecho, el óxido nítrico inhalado es en el momento actual, con diferencia, el fármaco vasodilatador más utilizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales en los niños con HPPN y el que aporta mejores resultados a corto y largo plazo en la evolución de estos niños⁶⁰. Salvo este fármaco, que presenta una gran selectividad pulmonar y a excepción de la ECMO, ninguna terapéutica ha sido probada mediante un estudio controlado⁶¹⁻⁶³. De hecho, su utilización ha permitido disminuir la inclusión de pacientes en las listas de ECMO en un tercio^{64, 65}. Por otro lado, no debemos olvidar los riesgos derivados de la utilización del óxido nítrico. Por lo tanto, aún se precisan más estudios para llegar a conclusiones claras acerca de los beneficios de la utilización del óxido nítrico inhalado.

4. Oxigenación con membrana extracorpórea. El siguiente escalón terapéutico a considerar en los niños con HPPN que no hayan respondido a las maniobras anteriormente mencionadas es la ECMO⁶⁶. Se trata de una técnica complicada y costosa, por lo que hoy en día se está diseñando un equipo portátil que acceda directamente a los centros en los que el niño permanece ingresado. Con ello, se pretende evitar durante el traslado la hipoxemia grave secundaria a la retirada brusca del óxido nítrico inhalado administrado en el centro hospitalario de origen. Además, teniendo en cuenta que se aconseja que los cen-

tros en los que se administra el óxido nítrico inhalado posean ECMO, la creación de una ECMO portátil facilitaría la dotación del sistema de óxido nítrico inhalado en un mayor número de servicios de neonatología carentes de la técnica extracorpórea⁶⁷. La definición de hipoxemia potencialmente mortal que justifique la inclusión del paciente en esta técnica tan agresiva es aún objeto de grandes discusiones entre los diferentes centros. Los criterios de inclusión se encuentran, además, en constante cambio debido a la existencia de unas tasas de supervivencia en el momento actual muy superiores a las presentadas inicialmente, generado por una mayor experiencia en las técnicas de tratamiento conservador⁶⁸.

5. Otras opciones terapéuticas. Además de las consideraciones terapéuticas generales de cualquier situación de hipertensión pulmonar, en los casos de HPPN secundaria se deben llevar a cabo una serie de medidas encaminadas a solucionar el proceso original, como es la cirugía en los casos de hernia diafragmática⁶⁹, la instauración de antibioticoterapia en la sepsis⁷⁰, etc.

6. Las expectativas futuras en el tratamiento de los niños con HPPN son la realización de un protocolo con óxido nítrico inhalado basado en datos experimentales y clínicos concluyentes⁷¹, la ventilación líquida parcial con perfluorocarbono asociada o no al óxido nítrico inhalado, que mejora la relación ventilación/perfusión y la complianza pulmonar⁷²⁻⁷⁴, la ventilación mecánica que logra la distensión pulmonar gracias al mantenimiento de una presión negativa constante alrededor del tórax⁷⁵ y el trasplante corazón-pulmón⁷⁶, entre otras.

Pronóstico

La HPPN parece comportarse clínicamente como una enfermedad de corto periodo de evolución. Se observa, tras aproximadamente 4 días de tratamiento, que la PO₂ tiende a estabilizarse⁷⁷. La recuperación pulmonar completa en los casos que responden a la terapéutica empleada es la norma⁷⁸, y no se observan diferencias respecto a los controles en los estudios desarrollados a largo plazo.

En cuanto a la morbilidad, en torno al 50% de los casos en los que no hay respuesta al tratamiento en los 4 primeros días, se desarrolla un cuadro compatible con edema pulmonar⁷⁹, caracterizado por una disminución de la complianza, la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax y la ausencia de respuesta a los cambios de pH o FiO₂. El desarrollo de estos cuadros de enfermedad pulmonar crónica⁸⁰ parece estar relacionado con la prematuridad, la falta de respuesta inicial al tratamiento conservador o la presencia familiar de cuadros de hiperreactividad bronquial. Incluso se ha descrito cierta vaso-reactividad latente en pacientes asintomáticos, que se pone de manifiesto durante la vida adulta, por ejemplo, en condiciones de hipoxemia⁸¹.

En cuanto al resto de secuelas, excluyendo las de tipo respiratorio, las de mayor relevancia y prevalencia son las neuroló-

gicas⁸². Los niños con pronóstico neurológico más infausto son los que han sufrido peores condiciones de asfixia⁸³ e hiperventilación durante largo tiempo⁸⁴, o los que han requerido ECMO⁸⁵. Sin embargo, es difícil determinar si el déficit neurológico, habitualmente de moderado a grave, que se observa en algunos supervivientes después de la ECMO, es secundario al padecimiento subyacente o a la propia técnica terapéutica.

Las tasas de mortalidad en la HPPN oscilan en torno al 30-40% de los enfermos (10-20% en las series americanas, en las que la inclusión en ECMO es mayor)⁸⁶. El fallecimiento ocurre, por lo general, en aquellos niños que no han respondido de forma inicial al tratamiento conservador, a la técnica de hiperventilación o a la administración de óxido nítrico inhalado⁸⁷. Peor pronóstico tienen los pacientes con hernia diafragmática congénita y con sepsis respecto a los diagnosticados de HPPN primaria o secundaria a enfermedad de membrana hialina. Las mejores tasas de supervivencia se registran en los cuadros aspirativos. En la sepsis entran en consideración factores asociados a la hipertensión pulmonar, como la hipotensión, el fallo cardiaco o la insuficiencia renal. ■

Bibliografía

1. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. "PCF" Syndrome (Persistence of the fetal circulation). *Circulation*. 1969; 40: 87.
2. Hsieh WS, Yang PH, Fu RH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: experience in a single institution. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001; 42: 94-100.
3. Walsh-Sukys MC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. The black box revisited. *Clin Perinatol*. 1993; 20: 137-153.
4. Skinner JR, Milligan DW, Hunter S, Hey EN. Central venous pressure in the ventilated neonate. *Arch Dis Child*. 1992b; 67: 374-377.
5. Rabinovitch M. Structure and function of the pulmonary vascular bed: an update. *Cardiol Clin*. 1989; 7: 895-914.
6. Drummond WH, Bissonnette JM. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: development of an animal model. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 131: 761-763.
7. Abman S, Dunbar I, Ziegler JW, Kinsella JP. Mechanisms of abnormal vasoreactivity in persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Perinatol*. 1996; 16: 18-23.
8. Morin FC 3rd, Stenmark KR. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care*. 1995; 151: 2.010-2.032.
9. Macdonald PD, Paton RD, Logan RW, Skeoch CH, Davis CF. Endothelin-1 levels in infants with pulmonary hypertension receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Perinat Med*. 1999; 27: 216-220.
10. Castillo L, De Rojas-Walker T, Yu YM, Sánchez M, Chapman TE, Shannon D, et al. Whole body arginine metabolism and nitric oxide synthesis in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 1995; 38: 17-24.
11. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 2.692-2.696.
12. Morin FC 3rd, Egan EA, Norfleet WT. Indomethacin does not diminish the pulmonary vascular response of the fetus to increased oxygen tension. *Pediatr Res*. 1988b; 24: 696-700.
13. Soifer SJ, Clyman RI, Heymann MA. Effects of prostaglandin D₂ on pulmonary arterial pressure and oxygenation in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1988; 112: 774-777.
14. Levin DL, Weinberg AG, Perkin RM. Pulmonary microthrombi syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1983; 102: 299-303.
15. Geggel RL, Aronovitz MJ, Reid LM. Effects of chronic in utero hypoxemia on rat neonatal pulmonary arterial structure. *J Pediatr*. 1986; 108: 756-759.
16. Chetcuti PAJ. Clinical conditions that mimic idiopathic persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Neonatol*. 1997; 2: 25-35.
17. Duara S, Gewitz MH, Fox WW. Use of mechanical ventilation for clinical management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol*. 1984; 11: 641-652.
18. Robertson NRC. Persistent fetal circulation. Chairman's summary. En: Child J, Matthews T, eds. *Perinatal Medicine*. Lancaster: MTP Press, 1985; 199-200.
19. Valdés-Cruz LM, Dudell GG, Ferrara A. Utility of M-mode echocardiography for early identification of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 1981; 68: 515-525.
20. Katovich MJ, Reaves PY, Francis SC, Pachori AS, Wang HW, Raizada MK. Gene therapy attenuates the elevated blood pressure and glucose intolerance in an insulin-resistant model of hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19: 1.553-1.558.
21. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 345: 367-371.
22. Kibbe MR, Tzeng E. Nitric oxide synthase gene therapy in vascular pathology. *Semin Perinatol*. 2000; 24: 51-54.
23. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med*. 2001; 345: 319-324.
24. Murascos JK, Juretschke LJ, Weiss MG, Bhola M, Besinger RE. Neonatal-perinatal risk factors for the development of persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm newborns. *Am J Perinatol*. 2001; 18: 87-91.
25. Hendson L, Emery DJ, Phillipos EZ, Bhargava R, Olley PM, Lemke RP. Persistent pulmonary hypertension of the newborn presenting as the primary manifestation of intracranial arteriovenous malformation of the Vein of Galen. *Am J Perinatol*. 2000; 17: 405-410.
26. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM. Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr*. 1985; 107: 457-464.
27. Carter G, Thibeault DW, Beatty EC Jr, Kilbride HW, Huntrakoon M. Misalignment of lung vessels and alveolar capillary dysplasia: a cause of persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1989; 114: 293-300.
28. Reece EA, Moya F, Yazigi R, Holford T, Duncan C, Ehrenkranz RA. Persistent pulmonary hypertension: assessment of perinatal risk factors. *Obstet Gynecol*. 1987; 70: 696-700.
29. Perlam EJ, Moore GW, Hutchins GM. The pulmonary vasculature in meconium aspiration. *Hum Pathol*. 1989; 20: 701-706.
30. Gnanaratnem J, Finan NN. Neonatal acute respiratory failure. *Curr Opin Pediatr*. 2000; 12: 227-232.
31. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics*. 2000; 106: 1.339-1.343.

32. Lutsbader D, Fein A. Other modalities of oxygen therapy: hyperbaric oxygen, nitric oxide, and ECMO. *Respir Care Clin North Am.* 2000; 6: 659-674.
33. Murascas JK, Juretschke LJ, Weiss MG, Bhola M, Besinger RE. Neonatal-perinatal risk factors for the development of persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm newborns. *Am J Perinatol.* 2001; 18: 87-91.
34. Field DJ. Clinical management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Neonatol.* 1997; 2: 59-68.
35. Torielli F, Fashaw LM, Knudson O, Kinsella J, Ivy D, Valdes-Cruz L, et al. Echocardiographic outcome of infants treated as newborns with inhaled nitric oxide for severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr.* 2001; 138: 349-354.
36. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: echocardiographic assesment. *Acta Paediatr Taiwan.* 2001; 42: 218-223.
37. Fugelseth D. Persistent pulmonary hypertension in newborn infants. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2001; 121: 3.074-3.078.
38. Villamor E, Pérez-Vizcaíno F, Tamargo J, Moro M. Fármacos vasoactivos en el periodo perinatal. *RELAN.* 1999; 1: 34-40.
39. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105: 14-20.
40. Reynolds E. New therapies for neonatal respiratory failure. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; 138-140.
41. Valls i Soler A, Fernández-Ruanova MB, López de Heredia J, Román Etxebarria L, Rodríguez-Soriano J, Spanish Surfactant Collaborative Group. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1998; 101(4): E4.
42. Peckham GJ, Fox WW. Physiologic factors affecting pulmonary artery pressure in infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1978; 93: 1.005-1.010.
43. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatol.* 1996; 16: 52-55.
44. Larson LE, Ekstrom-Jodal B, Hjalmarson O. The effect of chlorpromazine in severe hypoxia in newborn. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71: 399-402.
45. Benitz WE, Stevenson DK. Refractory neonatal hypoxemia: diagnostic evaluation and pharmacologic management. *Resuscitation.* 1988; 16: 49-64.
46. Morett LA, Ortega R. Pulmonary hypertension in the fetus, the newborn and the child. *Clin Perinatol.* 1987; 14: 227-242.
47. Soifer SJ, Clyman RI, Heymann MA. Effects of prostaglandin D₂ on pulmonary arterial pressure and oxygenation in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1988; 112: 774-777.
48. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996a; 334: 296-302.
49. McQuestion JA, Kinsella JP, Ivy DD, Mcurmury IF, Abman SH. Chronic pulmonary hypertension in utero impairs endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol.* 1995; 268: 288-294.
50. Kulik TJ, Lock JE. Pulmonary vasodilator therapy in persistent hypertension of the newborn. *Clin Perinatol.* 1984; 11: 693-701.
51. Barrington KJ, Ryan CA, Finer NN. Effects of magnesium sulfate in a newborn piglet meconium aspiration model. *J Perinatol.* 2000; 20: 373-378.
52. Konduri GG, García DC, Kazzi NJ, Shankaran S. Adenosine infusion improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics.* 1996; 97: 259-300.
53. Drummond WH, Lock JE. Neonatal "pulmonary vasodilator" drugs. Current status. *Dev Pharmacol Ther.* 1984; 7: 1-20.
54. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopresor use in NICUs. *J Perinatol.* 2001; 21: 272-278.
55. Lambert V, Serraf A, Durand P, Losay J. Aerosolized iloprost therapy in an infant with chronic pulmonary hypertension after a neonatal arterial switch operation. *Arch Pediatr.* 2001; 8: 1.218-1.221.
56. Ward RM. Pharmacology of tolazoline. *Clin Perinatol.* 1984; 11: 703-713.
57. Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA Jr, Ariagno RL, Johnson JD, Malachowski N, et al. Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease: the use and limitations of tolazoline. *J Pediatr.* 1979; 95: 595-599.
58. Morin FC 3rd, Egan EA, Lundgren CE, Swartz DD. Prostacyclin does not change during an oxygen induced increase in pulmonary blood flow in the fetal lamb. *Prostag Lenbetr Leukotr Ess.* 1988a; 32: 139-44.
59. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 184-187.
60. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105: 14-20.
61. Committee on Fetus and Newborn. Empleo del óxido nítrico inhalado. *Pediatrics.* 2000; 50: 71-73.
62. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 4: CD000399.
63. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 1997; 336: 597-604.
64. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE, et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med.* 2000; 28: 3.722-3.727.
65. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics.* 2000; 106: 1.339-1.343.
66. Burton PR, Gurrin LC, Hussey MH. Interpreting the clinical trials of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Neonatol.* 1997; 2: 69-79.
67. Tung BJ. The use of nitric oxide therapy in the transport of newborns with persistent pulmonary hypertension. *Air Med J.* 2001; 20: 10-11.
68. Lutsbader D, Fein A. Other modalities of oxygen therapy: hyperbaric oxygen, nitric oxide, and ECMO. *Respir Care Clin North Am.* 2000; 6: 659-674.
69. Rasheed A, Tindall S, Cueny DL, Klein MD, Delaney-Black V. Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: Extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 539-544.
70. Falcone N. Pulmonary hypertension in pediatric heart surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2001; 48: 462-464.

71. Tworetzky W, Bristow J, Moore P, Brook MM, Segal MR, Brasch RC, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001; 357: 218-220.
72. Harris RS, Willey-Courand D, Head CA, Galletti GG, Call DM, Venegas JG. Regional V_A , Q , and V_A/Q during PLV: effects of nitroprusside and inhaled nitric oxide. *J Appl Physiol*. 2002; 92: 297-312.
73. Valls i Soler A, Álvarez FJ, Gastiasoro E. Liquid ventilation: from experimental use to clinical application. *Biol Neonate*. 2001; 80: 29-30.
74. Valls i Soler A, Sulyok E, Gastiasoro E, Álvarez FJ, Lachmann B. New developments in neonatal respiratory treatment: from conventional to liquid ventilation. *Prenat Neonat Med*. 2001; 6: 66-74.
75. Cvetnic WG, Cunningham MD, Sills JH, Gluck L. Reintroduction of continuous negative pressure ventilation in neonates: two year experience. *Pediatr Pulmonol*. 1990; 8: 245-253.
76. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998; 352: 719-725.
77. Duara S, Gewitz MH, Fox WW. Use of mechanical ventilation for clinical management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol*. 1984; 11: 641-652.
78. Field DJ, Milner AD, Hopkin IE, Madeley RJ. Changing patterns in neonatal respiratory diseases. *Pediatr Pulmonol*. 1987; 3: 231-235.
79. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long term consequences. *J Pediatr*. 2001; 139: 478-486.
80. Gotberg S, Edberg KE, Tang SF, Michelsen S, Winberg P, Holmgren D, et al. Residual pulmonary hypertension in children after treatment with inhaled nitric oxide: a follow-up study regarding cardiopulmonary and neurological symptoms. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 1.414-1.419.
81. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Delabays A, Nicod P, Scherrer U. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. *Lancet*. 1999; 353: 2.205-2.207.
82. Ellington M, O'Reilly D, Allred EN, McCormick MC, Wessel DL, Kourembanas S. Child health status, neurodevelopmental outcome and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2001; 107: 1.351-1.356.
83. Sutton L, Sayer GP, Bajuk B, Richardson V, Berry G, Henderson-Smart DJ. Do very sick neonates born at term have antenatal risks? Infants ventilated primarily for problems of adaptation to extra-uterine life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 905-916.
84. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1988; 81: 657-661.
85. Tanke RB, Daniels O, van Lier HJ, van Heyst AF, Festen C. Neonatal pulmonary hypertension during extracorporeal membrane oxygenation. *Cardiol Young*. 2000; 10: 130-139.
86. Morin FC 3rd, Stenmark KR. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care*. 1995; 151: 2.010-2.032.
87. Abman S, Dunbar Ivy D, Ziegler JW, Kinsella JP. Mechanisms of abnormal vasoreactivity in persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Perinatol*. 1993; 16: 18-23.