

Revisión bibliográfica: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Literature review: persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Pérez Barrows, Bryant Eliécer. Universidad de Panamá. Panamá. bryanteliecer1995@gmail.com <https://orcid.org/0009-0000-4985-2798>

Serracín Rivera, Ana Isabel. Universidad de Panamá. Panamá. anaisabelserracin021212@gmail.com <https://orcid.org/0009-0003-6674-730X>

Serrano Vega, Leslie Mylene. Universidad de Panamá. Panamá. myleneserrano26@gmail.com <https://orcid.org/0009-0001-2359-4046>

Recibido: 8/5/2025

Aceptado: 20/5/2025

DOI: <https://doi.org/10.48204/1608-3849.10142>

RESUMEN

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido representa una alteración grave al momento del nacimiento en la cual no se da una adecuada transición del sistema circulatorio fetal al neonatal. Se asocia a una amplia variedad de causas que afectan directa o indirectamente al sistema vascular pulmonar. Dentro de las manifestaciones clínicas, predominan los signos de dificultad respiratoria como aleteo nasal, taquipnea, retracciones intercostales, cianosis, entre otros. El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen físico, la saturación de oxígeno pre y posductal, la gasometría arterial, la radiografía de tórax y la ecocardiografía. El diagnóstico diferencial incluye las cardiopatías congénitas cianógenas y las enfermedades del parénquima pulmonar sin hipertensión pulmonar. El tratamiento tiene como objetivo la optimización de la oxigenación y la disminución de la resistencia vascular pulmonar por medio de vasodilatadores, oxigenoterapia, entre otros. El pronóstico depende de las afecciones subyacentes y de las intervenciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Circulación Fetal Persistente, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido, Neonatología.

ABSTRACT

Persistent pulmonary hypertension of the newborn represents a serious disorder at birth in which there is no adequate transition from the fetal to the neonatal circulatory system. It is associated with various conditions that directly or indirectly affect the pulmonary vasculature. Clinical signs mainly include respiratory distress such as nasal flaring, tachypnea, intercostal retractions, and cyanosis. Diagnosis relies on clinical history, physical examination, pre- and post-ductal oxygen saturation, arterial blood gas analysis, chest X-ray, and echocardiography. Differential diagnoses include cyanotic congenital heart diseases and parenchymal lung diseases without pulmonary hypertension. Treatment focuses on optimizing oxygenation and reducing pulmonary vascular resistance using vasodilators, oxygen therapy, and other supportive measures. Prognosis depends on the underlying cause and the effectiveness of therapeutic interventions.

KEY WORDS: Persistent Fetal Circulation Syndrome; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Neonatology

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) representa una alteración grave al momento del nacimiento en la cual no se da una adecuada transición del sistema circulatorio fetal al neonatal.^[1] Este síndrome se caracteriza por un aumento persistente de la resistencia vascular pulmonar al nacimiento, lo que impide la adecuada transición a la circulación pulmonar y mantiene cortocircuitos de derecha a izquierda, produciendo hipoxemia grave en el recién nacido.^[2]

La HPPRN suele acompañarse de hipotensión sistémica y reducción del gasto cardíaco, consecuencia del incremento de la poscarga del ventrículo derecho y de la disfunción miocárdica que de ello se deriva. En conjunto, estos mecanismos desencadenan una insuficiencia circulatoria severa que explica las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad observadas en los recién nacidos con esta entidad.^[2]

Por medio de esta revisión bibliográfica buscamos analizar los aspectos epidemiológicos, la fisiopatología y clínica de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y la importancia de un abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno.

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es una entidad poco frecuente, cuya incidencia oscila entre 2 a 6 casos por cada 1 000 nacidos vivos. En Estados Unidos, presenta una incidencia promedio de 1.9 por cada 1 000 nacimientos y en Reino Unido las cifras se sitúan entre 0.43 a 6 por cada 1 000 nacidos vivos. La tasa de mortalidad asociada a la HPPRN comprende valores entre el 4% y el 33% y las manifestaciones neurológicas o trastornos del neurodesarrollo en los neonatos que sobreviven representan un 25%. En la actualidad, se ha descrito un incremento en la incidencia de este síndrome, atribuible a la mayor supervivencia de los recién nacidos con peso extremadamente bajo, quienes constituyen un grupo especial de riesgo para el desarrollo de HPPRN.^[1]

ETIOLOGÍA

La HPPRN se asocia con una amplia variedad de causas que afectan directa o indirectamente al

sistema vascular pulmonar del recién nacido (Ver Tabla 1).

Tabla 1: Trastornos neonatales asociados a HPPRN

Categoría	Características	Ejemplos
HPPRN* idiopática	Parénquima pulmonar normal con vasculatura pulmonar remodelada anormalmente. 10–20% de los casos de HPPRN*.	
Enfermedades parenquimatosas pulmonares	Vasculatura pulmonar constreñida anormalmente	SAM [†] Neumonía Sepsis SDR [‡]
Transición anormal al nacimiento	Vasodilatación pulmonar persistente	TTRN* Estrés perinatal Asfixia SDR [‡]
Enfermedad pulmonar del desarrollo	Vasculatura pulmonar hipoplásica	HDC Oligohidramnios Síndrome de Down

Fuente: Modificado de Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF and Brás-Silva C (2020).^[3]

HPPRN: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, [†]SAM: Síndrome de aspiración de meconio, [‡]SDR: Síndrome de distrés respiratorio, ^{}TTRN: Taquipnea transitoria del recién nacido, ^{||}HDC: Hernia diafragmática congénita

FISIOPATOLOGÍA

En el feto, hay una elevada RVP ya que los pulmones se encuentran colapsados y no ventilados por lo que hay poca circulación pulmonar. Durante la transición normal de la circulación pulmonar en el nacimiento, los pulmones se expanden y hay vasodilatación pulmonar por lo que disminuye la RVP y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar.^[4]

En la HPPRN, persiste elevada la RVP después del nacimiento (Ver Figura 1). Las distintas etiologías causan un aumento de la RVP ya sea por aumento de la vasoconstricción o por aumento del remodelado vascular. Por la diferencia de gradientes de presión entre el corazón derecho e izquierdo, persisten los cortocircuitos derecha-izquierda a través del foramen oval y el conducto arterioso. La disminución del flujo sanguíneo pulmonar causa hipoxemia. Además, disminuye el gasto cardíaco que provoca hipoperfusión, hipoxia tisular y posteriormente acidosis. Esto se vuelve un ciclo vicioso donde la hipoxia y la acidosis perpetúan el aumento de la RVP.^[4]

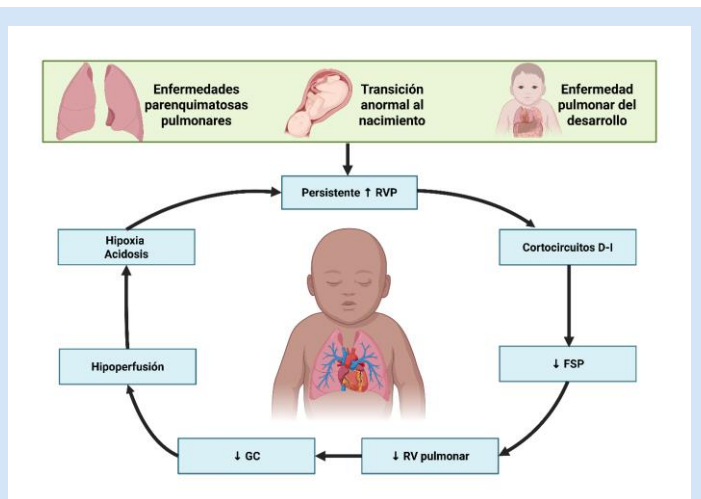


Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Las diversas etiologías ocasionan una persistencia del aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Se forman cortocircuitos derecha-izquierda a través del foramen oval y del conducto arterioso. Hay una disminución del flujo sanguíneo pulmonar (FSP) por lo que disminuye el retorno venoso pulmonar (RV pulmonar), consecuentemente disminuyendo el gasto cardíaco (GC). Hay hipoperfusión por lo que se da hipoxia y acidosis. La hipoxia y acidosis estimulan la vasoconstricción por lo que sigue aumentando la resistencia vascular pulmonar.

Fuente: Serracín A. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.^[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De acuerdo con la etiología, la presentación clínica puede variar; sin embargo, la mayoría de estos pacientes presentan signos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, taquipnea, retracciones intercostales, cianosis, entre otros), hipoperfusión y elevados requerimientos de oxígeno. Además, presentan labilidad ante estímulos mínimos, como el ruido o la manipulación, desencadenando una rápida desaturación. Este cuadro se presenta durante las primeras 24 horas de vida y progresa rápidamente en ausencia de tratamiento oportuno.^[5]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico, la saturación de oxígeno pre y posductal, la gasometría arterial, la radiografía de tórax y la ecocardiografía.^[6]

Historia clínica y examen físico

Permiten identificar factores de riesgo asociados con la patología, como asfisia perinatal, síndrome de aspiración meconial (SAM), sepsis neonatal, prematuridad, antecedentes de hipertensión materna y diabetes.^[6]

Saturación de oxígeno preductal y posductal

En un recién nacido sano, la diferencia entre la saturación preductal y posductal es <3%. En la HPPRN, la saturación preductal es mayor a la posductal. Una diferencia >5-10% o 10-20 mmHg entre la saturación de oxígeno preductal y posductal sugiere una persistencia de la circulación fetal debido a un cortocircuito a través del conducto arterioso.^[7]

En algunos pacientes, no se detecta una diferencia entre la saturación de oxígeno preductal y posductal, lo cual puede ocurrir cuando la mezcla de sangre

oxigenada y desoxigenada se produce a nivel auricular.^[7]

Gasometría arterial

Muestra disminución del pH, disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) normal o aumentada, bicarbonato (HCO₃⁻) normal o disminuido. Además, puede demostrar una hipoxemia severa con PaO₂ persistentemente baja, pese a una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) alta.^[5]

Índice de oxigenación

El índice de oxigenación (IO) representa la relación entre el aporte de oxígeno inspirado y la eficiencia del intercambio gaseoso a nivel alveolocapilar. Es un valor utilizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para determinar la severidad de la HPPRN y tomar decisiones terapéuticas. (Ver Figura 2).^[8]

$$IO = \frac{FiO_2 \times MAP}{PaO_2}$$

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

MAP: presión media de la vía aérea

PaO₂: presión arterial de oxígeno

Figura 2. Fórmula de Índice de oxigenación

Fórmula para el cálculo del índice de oxigenación.

Fuente: Sharrma et al. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *MHNP*. (2015).^[8] Elaborado por Serracín A.

De acuerdo con el IO, la insuficiencia respiratoria hipoxémica puede clasificarse como: leve (IO <15), moderada (IO 15-25), severa (IO 25-40), muy severa (IO >40). Se debe considerar la necesidad de

oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC) cuando el IO es ≥35-40 de forma sostenida.^[8]

En un estudio aleatorizado de Konduri et al. del 2004, determinaron que iniciar óxido nítrico inhalado (ONi) temprano cuando el IO esta entre 15-25, mejora la oxigenación y reduce la progresión de la insuficiencia respiratoria.^[9] Cuando no se cuenta con acceso a una gasometría arterial, se emplea el índice de saturación de oxígeno (OSI), que reemplaza la PaO₂ por la SatO₂ en la misma fórmula, permitiendo estimar la severidad de la hipoxemia de manera no invasiva.^[10]

Radiografía de tórax

Ayuda a identificar causas subyacentes (SAM, neumonía, SDR, entre otros), evaluar la presencia o ausencia de congestión pulmonar y descartar otras patologías que cursen con hipoxemia.^[3]

Ecocardiografía

La ecocardiografía se considera el estándar de oro para confirmar la presencia de hipertensión pulmonar en el recién nacido y guiar el tratamiento. La indicación de realizar una ecografía debe fundamentarse en los hallazgos obtenidos en la historia clínica y en el examen físico del paciente. Debe solicitarse ante signos clínicos de compromiso cardiopulmonar como: hipoxemia refractaria al oxígeno, diferencias significativas entre la saturación preductal y posductal, entre otros.^[11]

En 2024, la Asociación Americana de Ecografía publicó una guía y recomendaciones para la utilización de la ecocardiografía en la UCIN, donde recomiendan evaluar múltiples parámetros ecocardiográficos y no depender de uno solo para confirmar la presencia de hipertensión pulmonar. Algunos de estos son: la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea (TR Vmax), relación sístole/diástole (S/D) de la TR, la dirección del flujo a través del conducto arterioso, la presencia de

cortocircuitos, el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (PAAT), la razón entre tiempo de eyección y tiempo de aceleración (RVET/PAAT), el índice de excentricidad (EI) sistólico final, y la función del ventrículo derecho.^[11]

En un estudio retrospectivo de Pereira et al. del 2024, se estudiaron 52 recién nacidos y 22 presentaron HPPRN. Se evaluaron cinco parámetros ecocardiográficos y los tres con mejor capacidad diagnóstica y pronóstica fueron: la TR Vmax (IC 95% 0.90-1.00), la relación S/D de la TR (IC 95% 0.87-1.00), y el EI sistólico final (IC 95% 0.87-1.00). Además, determinaron que el uso combinado de varios parámetros ecocardiográficos mejora la precisión diagnóstica frente al uso aislado de solo uno.^[12]

El diagnóstico de la HPPRN se basa en la integración de hallazgos clínicos y ecocardiográficos; sin embargo, presenta limitaciones importantes.

Aunque la ecocardiografía constituye el estándar lo que puede generar variabilidad en su interpretación. Asimismo, los criterios diagnósticos no están completamente estandarizados y existe una superposición significativa con otras causas de insuficiencia respiratoria neonatal, lo que dificulta su identificación precisa en la práctica clínica. Herramientas complementarias como la oximetría pre y posductal y la gasometría arterial presentan baja especificidad, ya que no permiten diferenciar de forma concluyente entre etiologías pulmonares y cardíacas. Adicionalmente, parámetros como el índice de oxigenación pueden verse influenciados por las estrategias ventilatorias, limitando su utilidad como herramienta diagnóstica aislada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales de la HPPRN son las cardiopatías congénitas cianógenas y

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

	HPPRN*	Cardiopatías congénitas cianógenas	Enfermedad del parénquima pulmonar sin HPPRN
Signos y síntomas	Cianosis lábil, taquipnea, dificultad respiratoria, hipoxemia.	Cianosis persistente, hipoxemia, posible soplo cardíaco	Taquipnea, retracciones intercostales, crepitantes, sibilancias.
Prueba de hiperoxia	Mejora parcial de SatO2 [†] y PaO2 [‡] .	Sin mejoría significativa con oxígeno al 100%	Mejora significativa con oxígeno al 100%
Hallazgos de imagen	Radiografía: la apariencia del campo pulmonar varía según la etiología. Ecocardiografía: cortocircuitos funcionales, alta presión pulmonar.	Radiografía: Alteraciones anatómicas específicas según el defecto. Ecocardiografía: defectos estructurales del corazón.	Radiografía de tórax con infiltrados difusos, consolidaciones o atrapamiento aéreo.

Tabla comparativa de diagnóstico diferencial de HPPRN. Compara las principales características clínicas, resultados en la prueba de hiperoxia y hallazgos de imagen de la HPPRN en frente a otras causas de cianosis neonatal.

Fuente: MacDonald MG et al. *Avery's neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. Adaptado por Serracín A. ^[13]

*HPPRN: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, [†]SatO2: saturación de oxígeno, [‡] PaO2: presión parcial de oxígeno arterial.

las enfermedades del parénquima pulmonar (Ver Tabla 2).^[13]

TRATAMIENTO

El manejo de la HPPRN tiene como objetivo la optimización de la oxigenación y la disminución de la resistencia vascular pulmonar.^[3]

combinación con sildenafil. En el contexto donde el ONi no esté disponible, sildenafil con milrinona se

Asimismo, se han establecido abordajes terapéuticos destinados a normalizar las vías de señalización implicadas en la fisiopatología como lo son el óxido nítrico inhalado, el sildenafil, la milrinona y el bosentán respectivamente (Ver Tabla 3).^[3]

Tabla 3: Principales abordajes terapéuticos de la HPPRN

Terapia	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
ONi* ^[14]	Vasodilatador local de células musculares lisas pulmonares	Incremento rápido de oxigenación (PaO ₂ [†] ↑ ≈ 30–40 mmHg, reducción IO [‡] ≈25% primeras 2 horas) y posible reducción de días de ventilador de hasta ~10 días.	Utilizada de manera temprana o tardía no reduce mortalidad ni displasia broncopulmonar. No hay reducción del riesgo de hemorragia interventricular o leucomalacia periventricular, ni efectos en el neurodesarrollo.
Sildenafil ^[15,16,17]	Inhibidor de fosfodiesterasa-5	Reducción significativa de mortalidad (RR*: 0.20, IC 95% 0.07-0.56). Mejora significativa de la oxigenación de forma tiempo-dependiente, siendo máximo a las 72 horas (-4.02 DE*)	Riesgo de hipotensión sistémica y contractilidad cardíaca en uso intravenoso.
Milrinona ^[18,19]	Inhibidor de fosfodiesterasa-3	Mayor eficacia de milrinona que sildenafil en la reducción de la PASP** y del IO [‡] ; no obstante, la combinación de sildenafil y milrinona demostró mejores resultados (PASP** en combinación = 38.6 ± 23.6 mmHg, IO [‡] en combinación = 24.25 ± 11.39). Como adyuvante al ONi*, mejora la función ventricular y reduce el IO [‡] .	Riesgo de hipotensión y requerimiento de vasopresores/inotrópicos. No reduce días de ventilación ni mortalidad de forma consistente.
Bosentán ^[20,21]	Antagonista no selectivo de receptor de endotelina-1	Reduce la tasa de fracaso al tratamiento (RR*= 0.25, P < 0.001), la PASP** en aproximadamente 11.79 mmHg y la estancia hospitalaria en 1.04 días (p=0.003).	Sildenafil presenta respuestas más rápidas que bosentán. Mayor riesgo de función hepática anormal, anemia y edema.

Fuente: Elaborado por Pérez B.^[14-21]

*ONi: Óxido nítrico inhalado, †PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial, ‡IO: Índice de oxigenación, *RR: Riesgo relativo, ||IC: Intervalo de confianza, *DE: Desviación estándar, **PASP: Presión arterial sistólica pulmonar

Por lo anterior, se recomienda el uso de ONi como primera línea para HPPRN a término o casi término con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Si hay respuesta parcial o fracaso, se sugiere la adición de sildenafil como terapia adyuvante. En casos más graves o con compromiso miocárdico, se recomienda el uso de milrinona en monoterapia o en

convierte en la estrategia principal. Bosentán queda a consideración como opción de rescate aún con evidencia limitada.

Los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente que sean refractarios a los tratamientos farmacológicos estándares y que permanezcan con hipoxemia severa de manera persistente pueden ser

intervenidos con OMEC. La OMEC es un dispositivo de soporte vital que funciona como un baipás cardiopulmonar modificado que mantiene una adecuada oxigenación e intercambio gaseoso al neonato sin provocar lesiones en el parénquima pulmonar producto de la ventilación mecánica. Una revisión sistemática determinó que el uso de OMEC era más frecuente en el sexo masculino y neonatos de etnia negra o caucásicos. Por otro lado, se asociaba más el uso de OMEC en recién nacidos a término (>37 semanas de gestación) y con un peso al nacer normal (>2500 gramos) y un APGAR moderadamente anormal (4-6 puntos). Adicionalmente, la etiología principal de hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos intervenidos con OMEC fue la hernia diafragmática congénita. [22]

En conjunto, los estudios revisados evidencian avances significativos en el tratamiento de la HPPRN destacando tanto nuevas opciones terapéuticas como mejoras en la administración de tratamientos ya establecidos. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con la variabilidad en los resultados, los efectos adversos y la necesidad de estudios comparativos de mayor escala.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los neonatos con hipertensión pulmonar persistente dependerá de la severidad y de las intervenciones terapéuticas que se hayan instaurado. Aproximadamente, el 6.4% de los sobrevivientes de HPPRN presentan discapacidades del desarrollo neurológico, como lo son el retraso cognitivo y déficit auditivo. Además, los problemas de alimentación y las morbilidades respiratorias a corto plazo también se pueden observar en el 24 % de los sobrevivientes. [23] En un estudio de seguimiento a largo plazo, Eriksen et al. observaron que los neonatos con hipertensión pulmonar

persistente presentaban una mayor prevalencia de hipoacusia neurosensorial, problemas de salud crónicos, necesidad de terapia broncodilatadora y educación correctiva a la edad de 5 a 10 años. [24]

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido representa una emergencia neonatal con alta morbimortalidad si no se reconoce tempranamente. La variedad de etiología exige que se realice una evaluación clínica y diagnóstica exhaustiva para su identificación. Aunque existen estrategias terapéuticas como el óxido nítrico inhalado o el sildenafil, persisten barreras y limitaciones en algunos contextos sociales. Es imperativo continuar investigando biomarcadores pronósticos, nuevos abordajes terapéuticos y estrategias de prevención perinatal que mejoren los resultados en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Carrera-Muiños S, Reyes-Hernández KL, Fernández-Carrocer LA, Cordero-González G, Reyes-García D V., Izaguirre-Alcántara DD. Evolución de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol. Reprod. Hum.* [Internet] 2022 Nov 23 [citado 12 Oct 2025];36(2). DOI: [10.24875/PER.22000005](https://doi.org/10.24875/PER.22000005)
- [2] Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis.* [Internet] 2013 Mar [citado 12 Oct 2025];106(3):169–77. DOI: [10.1016/j.acvd.2012.12.005](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.005)
- [3] Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr.* [Internet] 2020 Jul 24 [citado 12 Oct 2025];8. DOI: [10.3389/fped.2020.00342](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00342)
- [4] Singh Y, Tissot C. Echocardiographic Evaluation of Transitional Circulation for the Neonatologists. *Front Pediatr.* [Internet] 2018 May 15 [citado 12 Oct 2025] ;6. DOI: [10.3389/fped.2018.00140](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00140)

<https://revistas.up.ac.pa/index.php/revistamedicocientifica>

- [5] Arias D, Narváez C. Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. *Repert. Med. Cir.* [Internet] 2016 Oct [citado 12 Oct 2025];25(4):219–27. DOI: [10.1016/j.reper.2016.10.008](https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.10.008)
- [6] Delaney C, Cornfield DN. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pulm Circ.* [Internet] 2012 Jan [citado 12 Oct 2025];2(1):15–20. DOI: [10.4103/2045-8932.94818](https://doi.org/10.4103/2045-8932.94818)
- [7] Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews.* [Internet] 2015 Dec 1 [citado 12 Oct 2025];16(12):e680–92. DOI: [10.1542/neo.16-12-e680](https://doi.org/10.1542/neo.16-12-e680)
- [8] Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2015 Dec 1 [citado 12 Oct 2025];1(1):14. DOI: [10.1186/s40748-015-0015-4](https://doi.org/10.1186/s40748-015-0015-4)
- [9] Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics.* 2004 [citado 12 Oct 2025];113(3):559–64. DOI: [10.1542/peds.113.3.559](https://doi.org/10.1542/peds.113.3.559)
- [10] Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open.* [Internet] 2019 Mar 29 [citado 12 Oct 2025];2(3):e191179. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.1179](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1179)
- [11] McNamara PJ, Jain A, El-Khuffash A, Giesinger R, Weisz D, Freud L, et al. Guidelines and Recommendations for Targeted Neonatal Echocardiography and Cardiac Point-of-Care Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2024 [citado 12 Oct 2025];37(2):171–215. DOI: [10.1016/j.echo.2023.11.016](https://doi.org/10.1016/j.echo.2023.11.016)
- [12] Pereira SS, Jacquemyn X, Kutty S. Echocardiographic markers at diagnosis of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinat Med.* 2024 [citado 12 Oct 2025];52(9):991-1001. DOI: [10.1515/jpm-2023-0346](https://doi.org/10.1515/jpm-2023-0346)
- [13] Boardman J, Groves A, Ramasethu J. Avery & MacDonald's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Lippincott Williams & Wilkins; 2021. [citado 12 Oct 2025]. Disponible en: <https://pediatrics.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=3101>
- [14] Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2017 Jan 5 [citado 12 Oct 2025];2017(1). DOI: [10.1002/14651858.CD000399.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000399.pub3)
- [15] Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2017 Aug 4 [citado 12 Oct 2025]. DOI: [10.1002/14651858.CD005494.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005494.pub4)
- [16] He Z, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, et al. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: An updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug [citado 12 Oct 2025];56(8):2399–2412. DOI: [10.1002/ppul.25444](https://doi.org/10.1002/ppul.25444)
- [17] Chetan C, Suryawanshi P, Patnaik S, Soni NB, Rath C, Pareek P, et al. Oral versus intravenous sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: a randomized trial. *BMC Pediatr.* [Internet] 2022 Dec 27 [citado 12 Oct 2025];22(1):311. DOI: [10.1186/s12887-022-03366-3](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03366-3)
- [18] El-Ghandour M, Hammad B, Ghanem M, Antonios MAM. Efficacy of Milrinone Plus Sildenafil in the Treatment of Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension in Resource-Limited Settings: Results of a Randomized, Double-Blind Trial. *Paediatr Drugs.* [Internet] 2020 Dec 28 [citado 12 Oct 2025];22(6):685–93. DOI: [10.1007/s40272-020-00412-4](https://doi.org/10.1007/s40272-020-00412-4)
- [19] Galis, R., Mudura, D., Trif, P. et al. Milrinone in persistent pulmonary hypertension of newborn: a scoping review. *Pediatr Res* 96, 1172–1179 (2024) [citado 12 Oct 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2018> <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03234-z>
- [20] Gao N, Lv Y, Cui Y, Wang P, He X. Bosentan in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young.* 2024 Jun [citado 12 Oct 2025];34(6):1334-1341. DOI: [10.1017/S1047951123004456](https://doi.org/10.1017/S1047951123004456)
- [21] Kallimath A, Deshpande S, Singh P, Garegrat R, Lakshminrusimha S, Maheshwari R, et al. Oral sildenafil versus bosentan for treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* [Internet] 2024 Nov 1 [citado 12 Oct 2025];24(1):698. DOI: [10.1186/s12887-024-05107-0](https://doi.org/10.1186/s12887-024-05107-0)
- [22] Alhumaid S, Alnaim AA, Al Ghamdi MA, Alahmari AA, Alabdulqader M, Al Hajji Mohammed SM, et al. International treatment outcomes of neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* [Internet] 2024 Aug 24 [citado 12 Oct 2025];19(1):493. DOI: [10.1186/s13019-024-03011-3](https://doi.org/10.1186/s13019-024-03011-3)
- [23] Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* [Internet]. 2014 [citado 12 Oct 2025];38(2):78–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.004>

- [24] Rosenberg AA, Lee NR, Vaver KN, Werner D, Fashaw L, Hale K, et al. School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol* [Internet]. 2010 [citado 12 Oct 2025];30(2):127–34. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jp2009139>