

## Evolución de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Sandra Carrera-Muiños\*, Katy L. Reyes-Hernández, Luis A. Fernández-Carrocera, Guadalupe Cordero-González, Diana V. Reyes-García y Dillan D. Izaquirre-Alcántara

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa Reyes, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** La hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) ocurre en dos a seis de cada 1,000 recién nacidos vivos, con mortalidad entre el 4 y 33%. **Objetivo:** Conocer la frecuencia, evolución y morbimortalidad de la enfermedad. **Material y método:** De 71 pacientes la muestra se dividió en dos grupos: grupo A, 44 (61.97%) pacientes sobrevivientes, y grupo B, 27 (38%) fallecidos. Se calcularon porcentajes, medias y desviaciones estándar, además de t de Student, chi cuadrada y OR IC95%. **Resultados:** Hubo una diferencia significativa en el peso de los grupos, donde los pacientes sobrevivientes presentaron mayor peso al nacer. En el 54.93% la hipertensión fue primaria y en el 45.07% secundaria. La intubación endotraqueal aumentó 1.2 veces el riesgo de mortalidad, el uso de politerapia no disminuyó el riesgo de mortalidad. Dentro de las complicaciones el 88.1% desarrolló displasia pulmonar, no se encontró diferencia en la presencia de displasia. **Conclusión:** La HPPRN se asoció a una alta morbimortalidad en los recién nacidos, los sobrevivientes tuvieron mayor peso, la intubación aumentó el riesgo de mortalidad, no hubo diferencias en la terapia farmacológica. El 88% desarrolló displasia broncopulmonar. La mortalidad de presentó en el 38%.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar persistente. Ventilación mecánica. Falla respiratoria.

### Evolution of newborns with persistent pulmonary hypertension in a neonatal intensive care unit

#### Abstract

**Background:** Persistent pulmonary hypertension (PPHN) occurs in 2 to 6 out of 1,000 live newborns, with mortality between 4 and 33%. **Objective:** To learn the frequency, evolution and morbidity of the disease. **Material and method:** Of 71 patients the sample was divided into two groups, Group A: 44 (61.97%) surviving patients and Group B: 27 (38%) deceased. Standard percentages, averages and deviations were calculated, in addition to Student's T, Square Chi and OR IC95%. **Results:** There was a significant difference in the weight of the groups, where surviving patients had greater birth weight. In 54.93% hypertension was primary and 45.07% secondary. Endotracheal intubation increased 1.2 times the risk of mortality, the use of polytherapy does not decrease the risk of mortality. Within complications 88.1% pulmonary dysplasia development, there was no difference in the presence of dysplasia. **Conclusion:** PPHN was associated with high morbidity in newborns, survivors were more weight, intubation increased the risk of mortality, there were no differences in pharmacological therapy. 88% developed bronchopulmonary dysplasia. Mortality occurred at 38%.

**Keywords:** Persistent pulmonary hypertension. Mechanical ventilation. Respiratory failure.

#### Correspondencia:

\*Sandra Carrera-Muiños

E-mail: sandracarreram@hotmail.com

0187-5337/© 2022. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-01-2022

Fecha de aceptación: 07-08-2022

DOI: 10.24875/PER.22000005

Disponible en internet: 22-11-2022

Perinatol Reprod Hum. 2022;36(2):40-45

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

La hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (HPPRN) es el resultado de un fracaso o de una mala adaptación circulatoria al momento de nacimiento<sup>1,2</sup>.

Es una entidad clínica caracterizada por hipoxemia acentuada y cianosis generalizada debido a que existe una elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y una resistencia vascular sistémica (RVS) normal o baja, como consecuencia existe un aumento en la presión en la aurícula derecha, se eleva la presión de llenado diastólico del ventrículo derecho y el retorno venoso pulmonar disminuye; esto conduce a una derivación extrapulmonar de derecha a izquierda, de sangre no oxigenada a través de la persistencia de canales fetales-conducto arterioso persistente (PCA) y foramen oval permeable (FOP) con alteración importante en la ventilación/perfusión con hipoxemia severa y acidosis secundaria<sup>2-4</sup>.

La RVP persistentemente elevada aumenta la poscarga ventricular derecha y la demanda de oxígeno, con alteración en el aporte de oxígeno a nivel de los ventrículos, lo que puede provocar un compromiso severo del funcionamiento del miocardio con dilatación del corazón derecho, insuficiencia tricúspidea e insuficiencia cardíaca derecha; de perpetuarse el daño existe necrosis de los músculos papilares e insuficiencia ventricular izquierda. El aumento de la poscarga ventricular derecha causa desplazamiento del tabique hacia el ventrículo izquierdo, alteración ventricular izquierda, reducción del volumen-minuto cardíaco y afectación severa del gasto cardíaco<sup>2,5,6</sup>.

La HPPRN ocurre en dos a seis de cada 1,000 recién nacidos vivos y complica el curso del 10% de todos los recién nacidos que ingresan en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)<sup>6,7</sup>. Se ha informado que su incidencia es de 1.9 por 1,000 nacidos vivos (0.4 a 6.8 por 1,000 nacidos vivos) en los EE.UU. y de 0.43 a 6 por 1,000 nacidos vivos en el Reino Unido, con una mortalidad entre el 4 y el 33%, y un 25% de riesgo de morbilidad a largo plazo en el neurodesarrollo. En la actualidad se reporta una tendencia a la alza de estas cifras anualmente, en parte debido al aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos de peso extremadamente bajo<sup>7,8</sup>.

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia, evolución y morbimortalidad asociada de los pacientes con diagnóstico de HPPRN en una UCIN.

## Material y métodos

Se realizó un análisis observacional retrospectivo y analítico, en el que se revisaron todos los expedientes

de recién nacidos con diagnóstico de HPPRN que ingresaron a la UCIN en un periodo de cinco años (diciembre de 2016 a febrero de 2021). La información se recabó en una hoja de datos y se evaluaron las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacimiento, días de vida del diagnóstico, tipo de HPPRN, estrategias ventilatorias, días de ventilación, días de estancia hospitalaria, tratamiento de HPPRN, secuelas asociadas como displasia broncopulmonar (DBP), choque y muerte. El diagnóstico de HPPRN fue realizado en todos los pacientes por el servicio de cardiología pediátrica con base en los siguientes hallazgos ecocardiográficos: visualización de corto circuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o conducto arterioso, alteración de la función y aumento de la presión ventricular derecha evaluado por regurgitación tricúspidea, desviación del *septum* interventricular hacia la izquierda (imagen conocida como *D shape*).

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de porcentajes, medias y desviaciones estándar, además t de Student para comparaciones entre variables cuantitativas y chi cuadrada para las cualitativas, e intervalo de confianza del 95% para *odds ratio* (OR IC95%). Para el análisis se utilizó el programa IBM SPSS v.20.

## Resultados

De un total de 71 pacientes, la muestra se dividió en dos grupos: grupo A, 44 (61.97%) pacientes sobrevivientes, y grupo B, 27 (38%) fallecidos.

Con relación a las características de la población, el 57.75% (n = 41) de los pacientes fue del sexo masculino. La media para la edad gestacional fue de  $34 \pm 3.3$  semanas de gestación (SDG). El 53.76% fue prematuro (< 37 SDG); la media de edad gestacional para el grupo A fue de  $35.3 \pm 3$  SDG y para el grupo B  $34.1 \pm 4$  SDG. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional entre los grupos (p = 0.060). Ser prematuro no aumentó el riesgo de mortalidad por hipertensión pulmonar (OR: 1.2; IC95%: 0.59-2.40). No se observó diferencia significativa en la mortalidad por sexo (p = 0.625) (Tabla 1).

La media para el peso en general fue de  $2,193.42 \pm 825$  g, con intervalo de 565 a 4,296 g. Para el grupo A el peso promedio fue de  $2,356.70 \pm 829$  g y para el grupo B de  $1,927.33 \pm 760$  g (p = 0.016). Los pacientes sobrevivientes presentaron mayor peso al nacer; el peso al nacer < 1,800 g aumentó 1.78 veces el riesgo de fallecer (OR: 1.78; IC95%: 1.0-3.24; p = 0.045) (Fig. 1).

**Tabla 1.** Variables de estudio y su asociación con la mortalidad observada en pacientes con hipertensión pulmonar

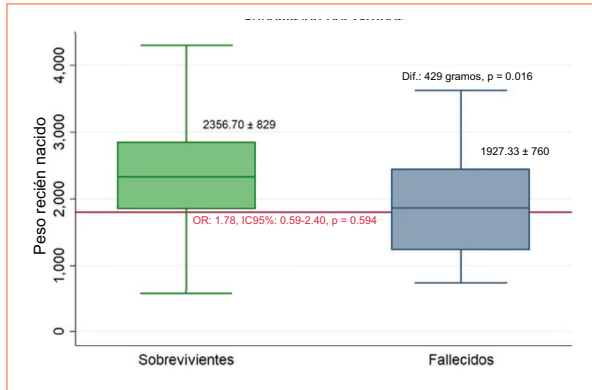
Variable	Población general (n = 71)	Según mortalidad		p*
		Sobrevivientes (n = 44)	Fallecidos (n = 27)	
Edad gestacional	34.83 ± 3.34	35.32 ± 3.01	34.04 ± 3.75	0.06
Prematuros	50 (70.42%)	30 (68.88%)	20 (74.07%)	0.6
Sexo				0.6
Masculino	41 (57.75%)	24 (54.55%)	17 (62.96%)	
Femenino	29 (40.85%)	19 (43.18%)	10 (37.04%)	
Indeterminado	1 (1.41%)	1 (2.27%)	0 (0%)	
Peso recién nacido	2193.42 ± 825	2356.70 ± 829	1927.33 ± 760	0.01
Peso menor a 1,800 g	22 (30.99%)	10 (22.73%)	12 (44.44%)	0.04
Días al diagnóstico	11.08 ± 25.58	13.7 ± 31.4	6.8 ± 10	0.1
Tipo de hipertensión				0.3
Primaria	39 (54.93%)	26 (59.09%)	13 (48.15%)	
Secundaria	32 (45.07%)	18 (40.91%)	14 (51.85%)	
Tipo ventilación				< 0.01
No invasiva	10 (14.29%)	10 (23.26%)	0 (0%)	
Invasiva	15 (21.43%)	1 (2.33%)	14 (52.85%)	
Ambas	45 (64.29%)	32 (74.42%)	13 (48.15%)	
VAFO	13.16 ± 12.85	7.31 ± 10.24	11.96 ± 14.79	0.06
CPAP	8.15 ± 22.6	11.61 ± 27.91	2.51 ± 5.80	0.05
Puntas nasales	13.54 ± 20.97	19.38 ± 22.53	4.03 ± 13.89	0.001
Casco cefálico	2.77 ± 12.41	3.5 ± 15.56	1.59 ± 3.48	0.3
Oxígeno indirecto	0.295 ± 1.91	0.45 ± 2.42	0.03 ± 0.19	0.18
Intubación	19.78 ± 25.36	16.36 ± 22.97	25.37 ± 28.41	0.07
Terapia				0.06
Monoterapia	31 (43.66%)	18 (40.91%)	13 (48.15%)	
Politerapia	40 (56.34%)	26 (59.09%)	14 (51.85%)	
Medicamentos				0.06
Sildenafil (Sil)	14 (21.21%)	13 (32.50%)	1 (3.85%)	
Milrinona (Mil)	15 (22.73%)	4 (10%)	11 (42.31%)	
Sildenafil + milrinona	16 (24.24%)	14 (35%)	2 (7.69%)	
Óxido nítrico (ON)	2 (3.03%)	1 (2.50%)	1 (3.85%)	
ON + Sil + Mil	15 (22.73%)	7 (17.50%)	8 (30.77%)	
ON + Mil	3 (4.55%)	0 (0%)	3 (11.54%)	
ON + Sildenafil	1 (1.52%)	1 (2.50%)	0 (0%)	
Displasia pulmonar	37 (88.10%)	32 (86.49%)	5 (100%)	0.4
Grado de displasia				0.3
Leve	6 (16.22%)	6 (18.75%)	0 (0%)	
Moderada	19 (51.35%)	17 (53.13%)	2 (40%)	
Severa	12 (32.43%)	9 (28.13%)	3 (60%)	

\*Valor p para t Student, ANOVA o  $\chi^2$  según el tipo de variable.

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria; CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias.

En cuanto al tipo de hipertensión pulmonar, en 32 (54.9%) neonatos fue primaria y en 30 (45.1%) secundaria; en esta última se identificaron 9 (12.6%) pacientes con hernia diafragmática congénita, 9 (12.6%)

con trisomía-21, encefalopatía hipóxico isquémica en 7 (9.85%), defecto de pared abdominal en 7 (9.8%) y síndrome de aspiración de meconio en dos pacientes (2.8%).



**Figura 1.** Peso de los recién nacidos por subdivisión de grupos.  
IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

La media general para el diagnóstico fue de  $11.08 \pm 25.58$  días, con un intervalo de 1 a 42 días. La media para el grupo A fue de  $13.7 \pm 31.4$  días y para el grupo B de  $6.8 \pm 10$  días ( $p = 0.136$ ).

En 10 (14.3%) neonatos la estrategia de soporte fue ventilación no invasiva, ventilación invasiva en 15 (21.43%) y ambas en 45 (64.3%). Se utilizó ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) en 49 (69%) pacientes con una media de  $13.2 \pm 12.9$  días. El uso de VAFO mostró una ligera disminución en el riesgo de mortalidad, aunque no fue estadísticamente significativa (OR: 0.946; IC95%: 0.68-1.31;  $p = 0.737$ ). En 40 (56.4%) casos se utilizó presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP) con una duración media de  $8.15 \pm 22.6$  días. Puntas nasales fueron utilizadas en 45 (64.3%) neonatos, con duración media de  $13.54 \pm 21$  días, casco cefálico en 20 (28.2), con una media de duración de  $2.8 \pm 12.4$  días. Finalmente se empleó oxígeno indirecto en 5 (7%) neonatos, con duración media de  $0.3 \pm 2$  días (Tabla 1).

En cuanto a la ventilación invasiva se realizó intubación endotraqueal en 51 (81.7%) neonatos con una media de  $19.8 \pm 25.36$  días. La duración media para el grupo A fue de  $16.36 \pm 23$  y para el grupo B de  $25.4 \pm 28.4$  ( $p = 0.073$ ). El requerimiento de intubación endotraqueal aumentó 1.2 veces el riesgo de mortalidad (Tabla 1).

La terapia farmacológica empleada fue monoterapia en el 43.66% ( $n = 31$ ), siendo la milrinona la más utilizada, 48.48% ( $n = 15$ ), seguida de sildenafil, 45.16% ( $n = 14$ ), y por último óxido nítrico, 6.45% ( $n = 2$ ). La politerapia se utilizó en un 56.34% ( $n = 40$ ), la combinación más común fue sildenafil + milrinona 45.71% ( $n = 16$ ) seguido de óxido nítrico + sildenafil +

milrinona 42.85% ( $n = 15$ ). No se observó diferencia en el tipo de terapia farmacológica utilizada entre los grupos ( $p = 0.06$ ) y el uso de politerapia no disminuyó el riesgo de mortalidad (OR: 0.877; IC95%: 0.56-1.36;  $p = 0.55$ ). En el subanálisis no se encontró diferencia en la duración de la intubación ( $p = 0.3$ ) o días de hospitalización ( $p = 0.41$ ) entre los grupos (Tabla 1).

Dentro de las complicaciones el 88.1% desarrolló displasia pulmonar, siendo la displasia moderada la más frecuente (51.35%), seguida de severa (32.43%) y leve (16.22%). El 20% ( $n = 14$ ) de los pacientes presentó complicaciones, siendo el neumotórax la más frecuente, 71.43% ( $n = 10$ ). No se encontró diferencia en la presencia de displasia ( $p = 0.4$ ) ni el grado de displasia ( $p = 0.3$ ) entre los grupos. La politerapia no aumentó el riesgo de presentar displasia pulmonar (OR: 1.15; IC95%: 0.87-1.52). El choque cardiogénico se presentó en 38 pacientes (53.52%). En 31 (43.7%) recién nacidos se utilizó esquema de esteroides posnatales para lograr la extubación. Los días promedio de estancia hospitalaria fue de 50.9 (con un intervalo de 21 a 201) (Tabla 1).

## Discusión

Los bebés a término y pretérmino tardío son los más afectados<sup>5</sup>, aunque Rosenzweig en el 2019 reportó prevalencia de recién nacidos con HPPN en prematuros extremos (22-24 SDG)<sup>8</sup>. En nuestro estudio la media de edad gestacional corresponde en su gran mayoría con el prematuro tardío ( $34 \pm 3.34$ ), pero se reportaron casos en prematuros extremos de 26 SDG, aunque el ser prematuro no aumentó el riesgo de mortalidad.

La mortalidad reportada en la literatura varía entre un 4 y un 33% y en otros centros se reporta incluso más alta, del 50%, especialmente en países en vías de desarrollo<sup>7,9,10</sup>; en nuestro estudio fue del 38%, encontrándose dentro de lo esperado. El día promedio de muerte fue de 38 días, con un rango de 1 a 201 días. Cabe destacar que la prematurez no tuvo un impacto significativo en la mortalidad de nuestros pacientes, pero sí el peso al nacer: tener un peso al nacer menor a 1,800 g aumentó 1.78 veces el riesgo de fallecer por HPPRN.

Al dividir la HPPRN en primaria o secundaria (asociada a diversas enfermedades pulmonares neonatales) la literatura reporta que la secundaria es la más frecuente entre la población (80%)<sup>1-3,8,11</sup>, en nuestro estudio la secundaria se reportó en un 45.07%, muy por debajo de las cifras reportadas en la literatura. En cuanto a las causas de HPPRN secundaria, el

síndrome de aspiración de meconio es el más común, con el 5%. La incidencia en nuestra institución de síndrome de aspiración de meconio es relativamente baja y solo se reportaron dos casos en los cinco años, los cuales desarrollaron HPPRN. La hernia diafrágica fue la principal patología asociada a la HPPRN (28.1%), con una mortalidad del 55% en nuestros pacientes<sup>3,11,12</sup>.

Una de las prioridades en el tratamiento de los bebés con HPPRN es lograr una mejor oxigenación, por lo que las estrategias ventilatorias son la clave del manejo. La terapéutica ventilatoria dependerá de la severidad del cuadro, por lo que se pueden utilizar estrategias ventilatorias no invasivas, o invasivas, VAFO u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) dependiendo del grado de compromiso. Aunque no se han encontrado diferencias significativas entre uso de VAFO y ventilación convencional en cuanto a muerte, necesidad de ECMO, DBP y días de hospitalización<sup>3,13</sup>, el 69% de los pacientes en nuestro estudio ameritaron VAFO como estrategia de rescate para lograr mejorar en la oxigenación. En ningún caso se usó de forma sistemática o primaria como estrategia<sup>10</sup>.

El otro punto clave sobre el manejo de los pacientes con HPPRN es lograr una vasodilatación pulmonar<sup>4,8,14,15</sup>. El óxido nítrico inhalado (ONi) es en la actualidad el mejor vasodilatador pulmonar selectivo, y está aprobado su uso en recién nacidos (> 34 SDG) con HPPRN desde el año 2000<sup>7,10,16-18</sup>. Múltiples estudios han demostrado que el uso de ONi ha disminuido la necesidad de ECMO cuando se usa de forma temprana, con mejoría en los índices de oxigenación y en la incidencia de DBP. Sin embargo se ha reportado que cerca del 40% de los pacientes no responden al ONi y es necesario agregar vasodilatadores sistémicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, como la milrinona y el sildenafil. En el presente estudio solo se utilizó como monoterapia el ONi en dos casos, y hubo la necesidad de utilizar politerapia en la mayoría de los pacientes (56.34%). Cabe destacar que el ONi no se pudo utilizar en el total de los pacientes con HPPRN por existir contraindicaciones como las malformaciones cardíacas.

El uso de esteroides sistémicos posnatales han demostrado una disminución en el tiempo de hospitalización en los pacientes con HPPRN, el tiempo promedio en el estudio fue de 50.9 días y el uso de esteroides un 40.8%.

Estudios epidemiológicos estiman que alrededor del 7 al 20% de los neonatos que sobrevive a la HPPRN desarrolla alteraciones a mediano y largo plazo como déficit auditivo, enfermedad pulmonar crónica y

secuelas neurológicas<sup>19</sup>. En el estudio la principal secuela fue la DBP.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Carrera Muiños S, Cano Villalpando C, Fernández Carrocera L, Cordero González G, Corral Kassian E, Barrera Martínez I, et al. Uso de óxido nítrico inhalado en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Perinatol Reprod Hum.* 2016;30:69-74.
2. Gasque Góngora J. Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos. *Conceptos recientes.* *Rev Mex Pediatr.* 2014;81:183-93.
3. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neoreviews.* 2015;16:e680-e692.
4. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houejeh A, Debarge V, Tourneux P, et al.; French Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(3):169-77.
5. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;48:CD005494.
6. Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Front Pediatr.* 2020;24:8:342.
7. Lloyd L, Smith J. The management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *South Afr J Child Health.* 2016;10:194-8.
8. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019;24:53:1801916.
9. Golombek S, Sola A, Lemus L. Recomendaciones del VI consenso clínico de SIBEN para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *NeoReviews.* 2017;18:e327-e344.
10. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16:157-61.
11. Gasque Góngora J. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Rev Mex Pediatr.* 2009;76:220-30.

12. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:226-42.
13. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:220-6.
14. Rosenzweig EB, Abman SH, Berger RMF. Response: Still puzzling about a clear definition of pulmonary arterial hypertension in newborns. *Eur Respir J*. 2019;28:53:1900135.
15. Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Krüger M, Infanger M, Grimm D. Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123:392-406.
16. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016;40:160-73.
17. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20:262-71.
18. Liu K, Wang H, Yu SJ, Tu GW, Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9:597.
19. Arias D, Narváez C. Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016;25(4):219-27.