



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

**MORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON HIPERTENSIÓN
PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO EN HOSPITAL MÉDICA
SUR EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS: 2012 -2016.**

**Protocolo de tesis para obtener el Título de
NEONATOLOGA**

**PRESENTA:
ADRIANA QUIROGA REY**

**TUTOR PRINCIPAL :
SUSANA NAYELI MARTINEZ NAVA**

CIUDAD DE MEXICO, 13 DE NOVIEMBRE DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**MORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON
HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN
NACIDO EN HOSPITAL MÉDICA SUR EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS:
2012 -2016**

INDICE

	Pág.
1. Título.....	4
2. Investigadores.....	4
3. Sede.....	4
4. Antecedentes	5
5. Marco de referencia	8
6. Planteamiento del Problema	18
7. Justificación	18
8. Objetivos: general y específicos	20
9. Hipótesis	21
10. Diseño	21
11. Materiales y método	
11.1 Universo de estudio.....	22
11.2 Tamaño de la muestra.....	22
11.3 Población de estudio.....	22
11.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	22
11.5 Definición de variables.....	22
11.6 Descripción de procedimientos.....	29
11.7 Hoja de captura de datos	30
11.8 Calendario	33
11.9 Recursos humanos	33
11.10 Recursos materiales	33
11.11 Recursos financieros	34
12. Resultados.....	35
13. Discusión	46
14. Conclusiones	48
15. Consideraciones éticas	48
16. Bibliografía	49

1.TITULO.

Morbilidad y factores de riesgo asociados con Hipertensión Pulmonar Persistente del recién nacido en Hospital Médica Sur en los últimos 5 años: 2012 -2016.

Tipo de investigación:
Clínica socio-epidemiológica

2. INVESTIGADORES:

2.1 Investigador Principal:

SUSANA NAYELI MARTINEZ NAVA – Médica pediatra neonatóloga. Cargo :
Neonatóloga adscrita en la Unidad Neonatal del Hospital Médica Sur
Correo electrónico: snmn4@hotmail.com
Tel: 54247269

2.2. Investigador asociado principal.

ADRIANA QUIROGA REY . Pediatra- R5 Neonatología . Hospital Médica Sur
Correo electrónico : adriquir82@hotmail.com
Tel: 54247269

3. SEDE. Unidad de Cuidado Neonatal del Hospital Médica Sur

4. ANTECEDENTES.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) o persistencia de la circulación fetal, fue descrita por primera vez por Gersony y colaboradores en 1969 (1). Es un síndrome que, si bien es reconocido durante más de 30 años, continúa desafiando a los médicos, y se sabe poco acerca de su etiología, patogénesis y prevención (2). A pesar de la terminología común, la hipertensión pulmonar del recién nacido y en los adultos son enfermedades muy distintas. La forma neonatal es mucho más frecuente que la enfermedad de adultos, pero tiene un mejor pronóstico (3). La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) es secundario a la insuficiencia de transición circulatoria normal en el nacimiento. Es un síndrome caracterizado por elevada resistencia vascular pulmonar (RVP) que causa hipoxemia debido a la disminución del flujo sanguíneo pulmonar y del corto circuito de derecha a izquierda (4).

Contrario a la hipertensión pulmonar primaria en adultos, la HPPRN no se define por una presión específica de la circulación pulmonar. El diagnóstico de HPPRN se confirma independientemente de la presión arterial pulmonar, se evalúa la presencia de cortocircuitos de derecha-izquierda y ausencia de anomalías congénitas del corazón. Este concepto es muy importante, ya que no sólo el aumento de la resistencia vascular pulmonar, sino también la capacidad del ventrículo derecho a superar esta resistencia, son factores determinantes en la hipertensión pulmonar neonatal (5).

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, contribuye a la hipoxia neonatal, que con frecuencia es refractaria y asociada con una alta mortalidad que va de 11% a 48%. Sin embargo, estos datos se derivan de los informes de más de una década de edad y representan la experiencia de los centros individuales (6).

Las series estadísticas que recogen los casos de HPPRN son muy variables, dependiendo del lugar del estudio y de la selección de grupo de niños. De manera sorprendente, se desconoce la incidencia verdadera de este tipo de hipertensión. Aproximadamente, los recién nacidos con HPPRN suponen el 2% de los niños ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales (7).

En Latinoamérica 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. El pronóstico y supervivencia depende del tratamiento oportuno y efectivo, de la etiología y comorbilidades del paciente (7).

La patogénesis de la hipertensión pulmonar persistente es multifactorial que incluye causas maternas y neonatales; puede ser generalmente caracterizada en uno de tres tipos de eventos fisiopatológicos:

Constricción anormal de la vasculatura pulmonar, debido a enfermedad parenquimatosa, Pulmón con parénquima normal pero con remodelación de la

vasculatura pulmonar, también conocida como HPPRN idiopática y vasculatura pulmonar hipoplásica, como ocurre en la hernia diafragmática congénita (8). Sin embargo el síndrome de aspiración de meconio (SAM) sigue siendo la causa más común responsable para la hipertensión pulmonar persistente (9).

Los tipos de Hipertensión pulmonar mejor caracterizados son la idiopática y la asociada a cardiopatía congénita. En el niño con Hipertensión pulmonar -idiopática el comportamiento clínico y hemodinámico parece similar al del paciente adulto; aunque se han referido algunas diferencias, el diagnóstico es de exclusión. El pronóstico de la Hipertensión arterial pulmonar idiopática en el niño parece ser peor que en el adulto. El tratamiento no ha sido suficientemente estudiado (10).

El diagnóstico de la hipertensión pulmonar persistente se debe sospechar cuando el nivel de hipoxemia es desproporcionada en relación con el grado de dificultad respiratoria y los hallazgos radiológicos del parénquima pulmonar (3). El signo clínico predominante es la cianosis que se acompaña de grados variables de dificultad respiratoria con taquipnea y taquicardia (11). El diagnóstico y manejo oportuno, incluyendo una remisión oportuna a un centro de atención terciaria puede drásticamente mejorar el resultado (5). La ecocardiografía es el estándar de oro para confirmar la diagnóstico, y para controlar la eficacia de intervenciones terapéuticas específicas (4).

El enfoque óptimo para el tratamiento de la HPPRN sigue siendo controvertido. En 1978, la hiperventilación era el tratamiento de HPPRN y continuaba siendo la piedra angular de la terapia a pesar de la falta de estudios clínicos controlados aleatorizados. En el año 1993, los grandes ensayos controlados de óxido nítrico estaban en las etapas de planificación (6).

El manejo de la HPPRN desde el mismo diagnóstico marca el resultado final de muchos de estos pacientes. Con el afán de mejorar ese pronóstico se han diseñado múltiples maniobras terapéuticas, como la ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAF), el decúbito prono, el óxido nítrico inhalado, la terapia con surfactante, maniobras de reclutamiento alveolar , la oxigenación por membrana extracorpórea (12). Dentro de los medicamentos se incluyen vasodilatadores pulmonares por vía intravenosa como la prostaciclina, alprostadil, sildenafil, y milrinona, vasodilatadores orales pulmonares tales como bosentan antagonista del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como el sildenafil y tadalafilo (14). Siendo el óxido nítrico inhalado el principal agente estudiado en los ensayos clínicos más amplios y actualmente el único vasodilatador pulmonar específico aprobado por la FDA (7).

La introducción de óxido nítrico (ON) como un agente terapéutico ha revolucionado el tratamiento de HPPRN, logrando reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), sin embargo, no redujo la mortalidad global en estos niños (12).

La hipertensión pulmonar pediátrica sigue siendo una enfermedad devastadora que requiere mucho más estudios, ya que debemos adaptar los tratamientos para las

características únicas del pulmón pediátrico y su vasculatura. Aún así, se ha avanzado mucho en la última década, y el pronóstico parece estar mejorando con las nuevas terapias disponibles actualmente.

Los estudios futuros probablemente se centrará en una mejor comprensión de las vías de señalización y cómo interactúan. Por ejemplo, la combinación de estrategias que aumentan el GMP cíclico (cGMP) y AMP cíclico (cAMP) en conjunto puede ser más eficaz que cualquiera de los tratamientos por separado. Además, las estrategias mencionadas anteriormente combinado con el desarrollo de las nuevas terapias más específicas, se espera mejoren la vida útil y calidad de vida de estos niños (13).

5. MARCO DE REFERENCIA.

EPIDEMIOLOGIA. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) es una causa frecuente de hipoxemia e insuficiencia respiratoria. La hipoxemia severa generalmente se desarrolla justo después del nacimiento, pero ocasionalmente puede ser consecuencia de otras enfermedades, como el síndrome de dificultad respiratoria severa, o secundario al manejo de otros trastornos perinatales, como lo es la hipotermia para el manejo de la encefalopatía hipóxica isquémica y se puede desarrollar lentamente, varias horas o incluso días después del nacimiento (5).

Su incidencia se ha reportado de 1,9 por cada 1.000 nacidos vivos (0.4-6.8 / 1000 nacidos vivos) con tasas de mortalidad entre 4-33%. (4)

Aun con adecuada terapia, la mortalidad para la HPPRN permanece entre el 5-10% y tiende a depender de las alteraciones fisiopatológicas y de la causa desencadenante de la hipertensión. Por ejemplo esta tasa tiende a aumentar en los lactantes con condiciones subyacentes tales como Hernia diafragmática congénita (HDC) (4).

En Estados Unidos de Norteamérica y Gran Bretaña, se estima que ocurren en 0.5 a 2 casos por cada 1,000 nacidos vivos (11). Aunque estudios de países desarrollados reportaron una tasa de incidencia de HPPRN de 0.46-6.8 / 1.000 en recién nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 10% al 20%, la incidencia es incierta en los países en desarrollo (15).

La HPPRN afecta principalmente a los recién nacidos a término o post-término. Aunque también están presentes en prematuros. La prevalencia de HPPRN no está bien caracterizada, y probablemente se subestima debido al fracaso en su detección cuando se asocia con patología parenquimatosa. Un reciente estudio en 12 grandes centros norteamericanos documentó la prevalencia de este síndrome como 1,9 / 1,000 en la población. En comparación con estas estadísticas internacionales, entre 2000 y 2005, el Hospital São Luiz, un servicio con 8.000 entregas / año y una Unidad de cuidados intensivos de alta complejidad con 54 camas, registró 2 casos / 1.000 Nacimientos vivos y tasas de mortalidad del 11,6% (3). En México en el año 2003, en un estudio realizado en el Hospital General de México, establecieron las principales causas de mortalidad en UCIN, quedando la hipertensión pulmonar en tercer lugar con un 6%, antepuesta por sepsis con 59% y Hemorragia intraventricular (HIV) con un 20,5% (16).

En el estudio realizado en California por Steurer y colaboradores, durante los años de 2007 a 2011 encontraron una incidencia de HPPRN de 0,18% (3277 casos / 1 781 156 nacidos vivos). La infección fue la causa más frecuente (30,0%). La mortalidad a un año fue del 7,6% y se reportó que los recién nacidos con anomalías congénitas del tracto respiratorio tuvieron la mayor mortalidad que correspondió al 32,0% (17).

Este síndrome se complica en aproximadamente el 10% de los bebés a término y prematuros con insuficiencia respiratoria y sigue siendo una fuente de morbilidad y mortalidad (4).

También se sabe que cerca del 25% de los RN con hipertensión pulmonar moderada a severa pueden tener un impacto negativo sobre el neurodesarrollo a los 12-24 meses (8).

FACTORES DE RIESGO

La hipertensión pulmonar en el período neonatal inmediato puede ser el resultado de un número de causas subyacentes. Algunos factores de riesgo de HPPRN se han reportado en la literatura. Sin embargo, el verdadero mecanismo sigue siendo motivo de estudio para la mayoría de ellos. Los factores de riesgo para la HPPRN incluyen el líquido amniótico manchado con meconio, la acidosis perinatal y asfixia, factores de riesgo materno tales como rotura prolongada de membranas, fiebre materna o portadora positiva para *Streptococcus B Agalactidae*. Además de estos Factores de riesgos conocidos, recientemente se ha postulado que el ambiente perinatal, incluyendo la exposición a Nicotina y ciertos medicamentos, obesidad materna y diabetes, epigenética, estímulos dolorosos y el nacimiento por cesárea también puede afectar la mala adaptación de la circulación pulmonar en el Nacimiento (1).

Los recién nacidos de madres con diabetes, asma y obesidad han reportado tener un incremento en el riesgo. Otros factores incluyen el uso materno prenatal de determinados medicamentos: principalmente descritos salicilatos e inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS). La exposición materna a ISRS, un grupo de antidepresivos comúnmente prescrito, se ha informado a asociarse con HPPRN, especialmente durante el último trimestre (5). La exposición a la fluoxetina en el útero, uno de los principales inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) inducía hipertensión pulmonar en ratas fetales como resultado de un aumento de la proliferación del músculo liso vascular pulmonar. Un estudio sugiere que puede haber cuatro a cinco veces mayor riesgo, pero los resultados de otros estudios son contradictorios. El uso de ISRS antes de la semana vigésimo de embarazo no ha sido asociado con una aumento del riesgo de HPPRN.

El uso materno de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se ha sugerido como un factor de riesgo para la hipertensión pulmonar mediante la inducción de cierre temprano del conducto arterioso. Estudios eco cardiográficos fetales han demostrado que inhibidores de la ciclooxigenasa están asociados con la constricción del conducto arterioso, sobre todo en las madres que han recibido esteroides prenatales. El efecto, sin embargo, fue transitorio.

Van Marter y colaboradores entrevistaron a 377 mujeres de recién nacidos con Hipertensión pulmonar, encontraron que durante el tercer trimestre 8,8% fueron expuestas a AINES en comparación con el 9,6% del grupo control, y hallaron que los AINES en cualquier momento durante el embarazo, ni el uso de ibuprofeno

durante el Tercer trimestre se asoció con un elevado riesgo de HPPRN , así mismo ocurrió con el consumo de acetaminofén , que tampoco aumentó el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar (19).

Alano y colaboradores estudiaron el meconio y descubrieron una asociación entre la existencia de metabolitos de AINES y el desarrollo de HPPRN (5).

Otros factores de riesgo ya descritos, como asfixia intraparto y el síndrome de aspiración de meconio (SAM) están asociados con aumento de la reactividad vascular pulmonar. La infección, particularmente por estreptococos del grupo B, también aumenta el riesgo de HPPRN , debido a la liberación de sustancias vasoactivas.

Así mismo otras patologías que generan riesgo son las cardiopatías congénitas la cual aumenta el riesgo por infarto y la hernia diafragmática , en donde la estructura vascular es anormal y ocurre hipoplasia alveolar .

Otro factor de riesgo de gran importancia es la restricción del crecimiento intrauterino. Se cree que la insuficiencia útero-placentaria puede conducir a la hipertensión pulmonar postnatal por dos mecanismos: el oligohidramnios y la hipoxia fetal crónica. En la hipoxia se aumenta la síntesis endotelial de vasoconstrictores y mitógenos del músculo liso como la endotelina-1, factor de crecimiento- β derivado de plaquetas y el factor de crecimiento endotelial vascular; y también se produce inhibición de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). El aumento del grosor de la pared del ventrículo derecho, que caracteriza a la hipertensión pulmonar, también se ve comúnmente en modelos animales con restricción del crecimiento intrauterino (5).

Dentro de los factores de riesgo genéticos el único factor de riesgo genético informado es la asociación entre T1405N heterocigoto genotipo de carbamoil-fosfatasa sintetasa e HPPRN, posiblemente debido a la falta de sustrato para la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) . Los estudios epidemiológicos sugieren que la raza negra materna y el sexo masculino tienen una mayor probabilidad de desarrollar hipertensión pulmonar persistente (5).

Varios estudios de casos y controles han identificado los factores de riesgo prenatal y perinatal para la HPPRN , a menudo con resultados conflictivos probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra lo que limita el poder de ajustar covariables .

En el estudio de Abdel Hakeem y Amr Salah Amin, que incluyó a 640 neonatos , solo el 5% fueron diagnosticados con HPPRN. Siendo mayor su presentación para los nacidos por cesárea, hombres, post-término, grandes para la edad gestacional, líquido amniótico teñido de meconio, asfixia perinatal, sepsis, enfermedad de membrana hialina, neumonía y síndrome de Down. Las enfermedades maternas que aumentaron el riesgo fueron diabetes mellitus, hipertensión y anemia. La causa

más común de HPPRN en este estudio fue principalmente síndrome de aspiración de meconio, representado el 50% de HPPRN (20).

En el estudio de Factores de riesgo y mortalidad de los recién nacidos con Hipertensión Pulmonar Persistente de Athar Razzaq y colaboradores, los factores de riesgo más comunes observados fueron sexo masculino (72,1%), parto por cesárea (54,2%), ventilación con presión positiva en la reanimación neonatal (44,2%), asfixia de nacimiento (40,4%) y síndrome de aspiración meconial (SAM) 35,4% (21).

Winovitch KC y colaboradores, estudiaron el riesgo relativo de HPPRN, de acuerdo a la vía de nacimiento y encontraron un riesgo relativo de HPPRN, después de la cesárea electiva de 3,4 (IC del 95% 2,1 - 5,5), en comparación con los nacimientos por vía vaginal (22).

Existen teorías endocrinológicas y cambios bioquímicos que ocurren en el feto en las últimas semanas de embarazo y durante el parto que protegen contra el desarrollo de HPPRN. En última instancia, en el pulmón fetal la eliminación de líquidos es mediada principalmente por la reabsorción de las células epiteliales alveolares con contribuciones limitadas de fuerzas de Starling y factores mecánicos. La Interrupción de estos procesos contribuyen a las morbilidades y mortalidad asociada con la mala transición neonatal que predisponen a la presentación de HPPRN.

En el estudio realizado en California por Steurer, Jelliffe-Pawlowski y colaboradores, los factores de riesgo asociados independientemente con la HPPRN incluyeron la edad gestacional <37 semanas, la raza negra, grande y pequeño para la edad gestacional, la diabetes preexistente y gestacional materna, la obesidad y la edad avanzada. El sexo femenino, la etnia hispana y la gestación múltiple se identificaron como factores protectores (17).

En el estudio de casos y controles de Hernández Díaz y colaboradores, realizado entre 1998 y 2003, los factores que se asociaron independientemente con un riesgo elevado de Hipertensión pulmonar del recién nacido eran hombres o mujeres de raza negra o raza materna asiática en comparación con la raza blanca, índice de masa corporal pre-embarazo alto (IMC), diabetes y asma materna, nacimiento por cesárea, pretérmino o postérmino y recién nacido grande para edad gestacional. Los autores aclaran: "No está claro si algunos de estos factores son directas causas de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido o simplemente causas comunes con él; Sin embargo, los clínicos deben estar atentos a la mayor necesidad para el monitoreo e intervención de embarazos con estos factores de riesgo". (23)

TABLA NO.1 Factores de riesgo para HPPRN

Condiciones durante el embarazo	Condiciones en el recién nacido
Anormalidades en la frecuencia cardíaca fetal	• Síndrome de distrés respiratorio agudo del RN
Ausencia de control prenatal	• Asfixia
Diabetes	• Hernia diafragmática congénita
Altas altitudes	• Hipoglucemia
Uso de drogas ilícitas	Hipotermia
Apgar bajo	• Síndrome de aspiración de meconio
Líquido amniótico meconiado	• Neumotórax
Uso de AINE	Policitemia
Tabaco	Hipoplasia pulmonar
Embarazo prolongado o prematuro próximo al término	Sepsis/neumonía
	Taquipnea transitoria del RN
	Condiciones genéticas (ej.: síndrome de Down)

ETIOLOGIA

La etiología de la hipertensión pulmonar persistente se puede clasificar en cuatro categorías principales .

(1) La mala adaptación: Secundaria a parénquima pulmonar enfermedades como el síndrome de aspiración de meconio (SAM), el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), o Neumonía

(2) Maldesarrollo: Pulmón con parénquima normal y remodelado vascular pulmonar, también conocida como HTP idiopática

3) El subdesarrollo: Hipoplasia de la vasculatura pulmonar, evidenciada en hernia diafragmática y en otras causas de hipoplasia pulmonar (oligohidramnios secundarias a síndrome de Potter, enfermedad renal o crónica , pérdida de líquido amniótico)

(4) Obstrucción intrínseca: alta viscosidad debido a policitemia que resulta en obstrucción intravascular y resistencia vascular pulmonar elevada (4).

Patogénesis

El fallo de la circulación pulmonar a someterse a la transición normal después del nacimiento conduce a HPPRN, que se caracteriza por una elevada RVP/ RVS (resistencia vascular sistémica) relación resultante de cualquier vasoconstricción, remodelación estructural de la vasculatura pulmonar, obstrucción intravascular o hipoplasia pulmonar. El cortocircuito dependiendo del grado de hipertensión pulmonar se revierte de derecha a izquierda a través del foramen ovale y persistencia del conducto arterioso, lo que resulta en hipoxemia y alteración en la ventilación /perfusión pulmonar (2).

Diagnóstico:

CLINICA .

Los bebés con hipertensión pulmonar persistente por lo general se presentan dentro de las primeras 12 horas después del nacimiento con cianosis. La dificultad respiratoria es leve a menos que la hipertensión pulmonar sea secundaria a enfermedad pulmonar, como el síndrome de aspiración de meconio (SAM) (18).

AYUDAS DIAGNOSTICAS

-Radiografía de tórax: La radiografía de tórax puede ser normal, a menos que exista una enfermedad pulmonar subyacente. Los campos pulmonares pueden estar oligoemicos debido a un mal flujo sanguíneo pulmonar (18).

La hipoxemia desproporcionada en relación con la gravedad de la enfermedad del parénquima en una radiografía de tórax debe sugerir HPPRN idiopática (O enfermedad cardíaca cianótica (4).

-PRUEBA PRE POST DUCTAL La medición de la presión de oxígeno /saturaciones de oxígeno preductal y posductal se han utilizado para diferenciar HPPRN de cardiopatía estructural. Diferencias de saturación de > 5-10% o PaO₂ diferencias de 10-20 mmHg entre el miembro superior derecho y las extremidades inferiores se consideran significativos. En HPPRN, son a menudo lábiles al valorar la hipoxemia diferente a hipoxemia fija visto en Cardiopatía congénita cianótica (4). Es importante recordar que la ausencia de una diferencia en la oxigenación ductal pre- y post- sólo indica que no hay una derivación de derecha a izquierda en el conducto arterioso. (3)

ECOCARDIOGRAMA : La ecocardiografía es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico, y para controlar la eficacia de las intervenciones terapéuticas específicas. Se valora contractilidad miocárdica, pobre circulación de septo interventricular, la desviación de tabique interauricular hacia la izquierda, el flujo turbulento para la regurgitación tricúspide, o derivación a través del ductus arterioso estableciendo la causa y la gravedad de la HPPRN (2).

En hipertensión pulmonar persistente severa, el flujo de la salida ventricular izquierda puede caer por debajo de 100 ml / kg / min (normal 150-300 ml / kg / min). El tamaño del ventrículo izquierdo y la salida ha sido sugerido que se correlaciona con la necesidad de terapias avanzadas (Ventilación mecánica, oscilaciones de alta

frecuencia (VAFO) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)) para la hipertensión pulmonar (18).

TRATAMIENTO

Medidas generales

Medidas de apoyo son vitales para el tratamiento de la HPPRN. Se debe tener cuidado para mantener la normotermia y la correcta corrección de anomalías metabólicas tales como hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis y la policitemia.

La nutrición intravenosa con una adecuada tasa de infusión de glucosa, calcio y aminos. Cubrir los ojos y los oídos y el mantenimiento de un entorno de bajo nivel de ruido es una práctica común. Estimulación mínima, junto con el uso de sedación y analgesia con narcóticos como la morfina y fentanilo o benzodiazepinas como midazolam es recomendado. Cualquier estímulo puede dar lugar a una caída súbita de las saturaciones de oxígeno. La presión arterial sistémica se debe mantener en los valores normales para la edad gestacional. La hiperventilación e infusiones alcalinos para mantener un pH alcalino fueron estrategias previamente usadas, pero ahora se consideran obsoletas (2) (3).

Terapias inhaladas

Oxígeno y saturaciones óptimas de oxígeno.

Proporcionar formas adecuadas de oxigenación es el pilar en la terapia de HPPRN. La premisa es no permitir hipoxemia, pero tampoco inducir hiperoxemia. Mientras el recién nacido (RN) respira O₂ suplementario se recomienda intentar mantener la SpO₂ preductal entre 91% como mínimo y 96% como máximo, con alarmas en 90% y 97%. La suplementación de oxígeno puro (FiO₂ 1.0) es potencialmente muy nociva. Con ella se produce siempre una presión alveolar de O₂ (PAO₂) muy elevada, y con ello se pueden favorecer los cortos circuitos intrapulmonares secundario al colapso (atelectasias) de unidades alveolares inestables con relación muy baja de ventilación-perfusión (V/Q). El oxígeno es un vasodilatador pulmonar, pero las concentraciones muy elevadas de O₂ impiden esto y producen estrés oxidativo en el pulmón y en su vasculatura. (24)

Ventilación alveolar óptima y soporte ventilatorio.

Se ha reportado que 10-20% de pacientes con HPPRN de leve a moderada requieren solo presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), 25% requieren ventilación mecánica intermitente (VMI) o ventilación mecánica convencional (VMC) y un tercio requieren ventilación de alta frecuencia. El objetivo del soporte ventilatorio es mejorar la oxigenación y la ventilación, buscando el volumen pulmonar óptimo, minimizando los efectos adversos de volumen alto o bajo sobre la RVP y los alvéolos. La hiperinflación pulmonar (presiones o volúmenes exagerados

en inspiración o Ti prolongados) puede reducir significativamente la función sistólica del ventrículo derecho y el gasto cardiaco. La tendencia actual es el empleo de una IMV menos agresiva que en el pasado, aceptando pH de 7.25-7.30, PaO₂ preductal de 55-70 mmHg (SpO₂ 91-96%) y PaCO₂ de 45-50 mmHg

En los diferentes estudios de comparación de la eficacia de Ventilación de alta frecuencia VAFO con la ventilación convencional en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente e insuficiencia respiratoria, se determinó que ninguno de los modos de ventilación fue más eficaz en la prevención del uso de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). VAFO en combinación con ON dio lugar a mejor oxigenación en algunos recién nacidos que tenían hipertensión pulmonar persistente severa complicada por enfermedades difusas en el parénquima pulmonar. Recién nacidos con SDR y SAM se beneficiaron más de una combinación de la VAFO y ON (2).

Surfactante exógeno

Mejóro la oxigenación y la reducción de la necesidad de ECMO cuando era secundario a hipertensión pulmonar persistente por enfermedad del parénquima pulmonar, como SDR,neumonía / sepsis o SAM (2).

Perfusión optima

El mantenimiento de la TA en rangos normales aumenta la RVS y ayuda a reducir el shunt intracardiaco o ductal de derecha a izquierda. En HPPRN se recomienda mantener TA sistólica en el RN de término entre 70-80 mmHg y TA media de 40-55 mmHg. El uso de agentes inotrópicos está indicado cuando es difícil mantener la TA, hay disminución del gasto cardiaco, o cuando existe una perfusión renal disminuida y se usan estas para aumentar la PAS sin modificar demasiado la PAP o la RVP (pos carga) del circuito derecho. Fisiopatológicamente se debe estar seguro de que la precarga (volemia, tono venoso) sea adecuada, siendo el objetivo mantener o aumentar ligeramente la PAS manteniendo o disminuyendo la pos carga sistémica para mejorar la contractilidad miocárdica. (24)

Mediadores derivados del endotelio

Estos mediadores se clasifican en términos generales en tres categorías basadas en su acción a través de la cGMP, cAMP, y las vías de endotelina (14). Los vasodilatadores pulmonares que actúan a través de la vía endotelial que termina en producción de ON aumenta notablemente en el momento del nacimiento. El óxido nítrico ejerce su acción a través de la ciclasa soluble (sGC) y el segundo mensajero importante, cGMP. La enzima 5-fosfodiesterasa rompe el cGMP a GMP inactivo. Hiperoxia y superóxido aniones pueden inactivar eNOS, oxidar sGC y disminuir la producción cGMP y estimular la PDE 5 para mejorar la descomposición de cGMP (14).

Los péptidos natriuréticos (ANP, BNP y CNP) estimulan a la guanilato ciclasa particulada (PGC) y producen GMPc. Los niveles plasmáticos de BNP están elevadas en HPPRN y puede ser un fuente alternativa de GMPc. ON inhalado y los inhibidores de PDE 5 son agentes utilizados comúnmente en el tratamiento de hipertensión pulmonar (14).

Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE 5) :Sildenafil

Es el prototipo de inhibidor de PDE 5. Sildenafil es el más común vasodilatador enteral pulmonar que se utiliza para tratar a los recién nacidos, aunque esto ha sido motivo de controversia. La FDA recientemente reavivó la controversia mediante la emisión de una advertencia y recomendación en contra de su uso en niños y una aclaración de la FDA han reconocido que puede haber situaciones en las que el perfil de riesgo-beneficio de sildenafil puede ser aceptable en niños de forma individual, especialmente cuando las opciones de tratamiento son limitados. Es importante tener en cuenta que el sildenafil no está aprobado en los recién nacidos, y el estudio que desencadenó esta controversia hizo no inscribir a ningún recién nacidos o bebés menores de 1 año. Actualmente, el sildenafil se utiliza para las siguientes indicaciones en neonatos: (a) Como un adyuvante aguda de ONi en hipertensos pulmonares ON -resistentes o para facilitar el destete de ONi. (b) Como un tratamiento agudo primario de la hipertensión pulmonar persistente cuando el ONi no está disponible o está contraindicado. (c) En el tratamiento hipertensión pulmonar crónica en condiciones tales como displasia broncopulmonar (DBP) y HDC (14).

Óxido Nítrico

En 1999, el óxido nítrico inhalado (ONi) fue aprobado por la FDA para su uso a corto plazo en recién nacidos a término con hipertensión pulmonar persistente. Ha sido el pilar del tratamiento de hipertensión pulmonar persistente. Logra vasodilatación pulmonar potente y selectivo sin disminuir la presión vascular sistémica . En el espacio intravascular, se combina con la hemoglobina para formar metahemoglobina, que impide la vasodilatación sistémica (efecto selectivo). ONi reduce el desajuste entre la ventilación y la perfusión V / Q por Sólo entrar en alvéolos ventilados y redirigir la sangre pulmonar adyacente al dilatar arteriolas pulmonares (2).Las grandes ensayos multi-céntricos han demostrado que el ONi reduce la necesidad de ECMO. Un metaanálisis de siete ensayos aleatorios de ONi utilizado en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente también reveló que el 58% con hipoxia a corto plazo y largo plazo respondió a ONi dentro de 30 a 60 minutos (2).

Vasodilatadores pulmonares que actúan a través de la vía AMPc

Los vasodilatadores pulmonares que actúan a través de la vía AMPc, la ruta del ácido araquidónico-prostaciclina también juega un papel importante en la transición vascular pulmonar en el nacimiento. (14). Las prostaglandinas activan la adenilato ciclasa (AC) para aumentar las concentraciones de AMPc en las células musculares

lisas de los vasos. En el músculo liso vascular, la fosfodiesterasa 3 (PDE 3) es una importante enzima que descompone AMPc y esta enzima es inhibida por la milrinona. Dos clases de prostaglandinas tienen aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente: la prostaciclina (prostaglandina I₂, IGP 2) y la prostaglandina E₁ (PGE 1). La prostaciclina (PGI₂) media la vasodilatación mediante la activación de adenilato ciclasa y el aumento de cAMP en la célula del músculo liso arterial pulmonar. (14). En los recién nacidos, la prostaciclina media la vasodilatación pulmonar al nacer en respuesta a la ventilación de los pulmones; juega un papel importante en vasodilatación en respuesta a la oxigenación. Análogos de IGP 2 son el pilar de la vasodilatación pulmonar en la terapia en adultos y niños con hipertensión pulmonar. Las prostaciclinas que son aprobados actualmente en múltiples formas son: (a) epoprostenol (intravenosa), (b) treprostinil (oral, intravenosa y subcutánea), (c) iloprost (por vía intravenosa y por inhalación), (d) beraprost (oral). Iloprost en forma intravenosa o inhalada, y solo o en combinación con el ON se ha traducido en mejorías en HPPRN en una serie de informes. Iloprost se administra por inhalación usando un nebulizador de chorro en dosis de 1 a 2,5 mg / kg, con un intervalo de 2-4 horas entre las dosis. (14)

Otro medicamento importante que actúa igualmente a través de esta vía del AMPc es la milrinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 (PDE3) que se comporta como inotrópico y lusitropico (relajación miocárdica), efectos que fueron aprobados en la década de 1980 para uso intravenoso en falla cardíaca descompensada. Mediante la inhibición de la PDE 3, milrinona también funciona como un vasodilatador, independiente de la estimulación del receptor β 1-adrenérgicos, por lo cual se ha denominado un "inodilatador". Milrinona aumenta los niveles de AMPc en músculo cardíaco y las células del músculo liso vascular, mejorando función ventricular tanto directamente como mediante la reducción de la poscarga. Las indicaciones más comunes de milrinona en la hipertensión pulmonar incluyen: (a) Disfunción ventricular, en especial si se asocia con hipertensión pulmonar venosa o alta presión de la aurícula izquierda. (b) Como un adyuvante para ONi para promover la vasodilatación pulmonar y proporcionar sinergia. (14)

En conclusión en las dos últimas décadas, el tratamiento de la HPPRN ha incluido mejorar las estrategias de ventilación para optimizar el reclutamiento pulmonar, ofrecer una ventilación gentil y minimizar la toxicidad del oxígeno junto con el uso terapéutico de surfactante y ONi, y la combinación de otros vasodilatadores pulmonares que aunque no son selectivos, aportan al manejo terapéutico solos o asociados. Aun así a pesar de los recientes avances, la mortalidad asociada con este síndrome se mantiene en el 10%. Debido al limitado conocimiento de sus factores de riesgo y etiología, poco ha sido el progreso en su prevención. Mucho se ha logrado en el diagnóstico y tratamiento de la HPPN en los últimos 30 años, pero más estudios son necesarios para prevenir adecuadamente este síndrome.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la morbilidad (prevalencia) y factores de riesgo asociados de hipertensión pulmonar neonatal en Hospital Médica Sur en los últimos 5 años, 2012 -2016 ?

7. JUSTIFICACIÓN.

Por medio de este trabajo se quiere realizar un estudio descriptivo en el Hospital Médica Sur para evaluar la prevalencia de la enfermedad, discriminando los pacientes por grupo de edad gestacional, sexo y peso. Se desea conocer la magnitud de esta patología en nuestra población neonatal y se pretende valorar las diferencias en los distintos grupos de edad gestacional, así como determinar como los factores de riesgo y las comorbilidades de cada paciente pueden afectar el desarrollo de la enfermedad y la respuesta terapéutica.

En el Hospital Médica Sur se ingresan al año aproximadamente entre 480 y 720 neonatos, pero hasta la fecha se desconoce la prevalencia y la incidencia de los pacientes con hipertensión pulmonar neonatal. Las series estadísticas que recogen los casos de HPPRN son muy variables, dependiendo del lugar del estudio y de la selección del grupo de niños.

Desconocemos así mismo los factores de riesgo o comorbilidades que presentan los pacientes ingresados a la terapia neonatal para desarrollar hipertensión pulmonar, lo cual nos ayudaría a la identificación e intervención temprana de ellos. Las tasas de mortalidad en la HTPP son altas, oscilando en torno al 30- 40% de los enfermos (10-20% en las series americanas, en las que la inclusión de ECMO es mayor). 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 inhalado.

Independientemente de la etiología de la HPPRN la supervivencia varía entre 70 y 80%. Sin embargo, se describe un importante descenso en la mortalidad de los casos que son diagnosticados y tratados de manera temprana y efectiva, con las opciones terapéuticas que hay actualmente. La resolución espontánea de esta condición puede ocurrir a las 72 horas, o bien varias semanas después del nacimiento.

En este síndrome, el pronóstico está directamente relacionado con la fisiopatología y con el tratamiento oportuno y efectivo según la etiología y comorbilidad del paciente.

Queremos realizar este estudio para conocer nuestra situación actual ante esta patología, dado las altas comorbilidades a corto y largo plazo que se presentan en este grupo poblacional. En el 25 a 30% de estos pacientes que sobreviven hay secuelas pulmonares (enfermedad reactiva de la vía aérea, enfermedad pulmonar crónica y rehospitalización por enfermedad respiratoria), sobre todo en los casos secundarios a hipoplasia pulmonar y al SAM. Se reportan signos ecocardiográficos

de hipertensión pulmonar en 4.3% de los sobrevivientes. Alrededor de 30% de los sobrevivientes tienen alguna anomalía física en el primer año de vida y en cerca del 50% su peso y talla están por abajo del percentil 5 para la edad del niño. En el 17.6% de ellos se registran problemas relacionados con su alimentación, por lo que algunos requieren de una gastrostomía para ser alimentados o manifiestan reflujo gastroesofágico. (1)

Los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en estado crítico durante el período neonatal corren el riesgo de resultados adversos del neurodesarrollo, la discapacidad grave del desarrollo neurológico se informó en el 11,8% al año de edad y del 12,1% a los 2 años de edad en un grupo de niños que recibió tratamiento para la hipertensión pulmonar persistente con INO durante el período neonatal (alteraciones neurológicas, retrasos cognitivos, pérdida de la audición y estaban presentes en el 13%, 30% y 19% de los recién nacidos, respectivamente) (25).

Es por esto importante establecer la incidencia y los factores de riesgo asociado ya que los supervivientes tienen una alta morbilidad en su desarrollo físico y mental, que compromete de forma importante su desarrollo integral en la sociedad.

El impacto a largo plazo conociendo nuestra prevalencia e incidencia así como factores asociadas es lograr una intervención oportuna de estos factores de riesgo desde el momento preconcepcional hasta el nacimiento, y determinar de que forma podrían ser modificados o prevenidos o en su defecto manejados en el momento del nacimiento. Este perfil de factores de riesgo ayudará a los clínicos a identificar a los lactantes con mayor riesgo de HPPN, ya que tienen un mayor riesgo de deterioro clínico rápido

8. OBJETIVO.

OBJETIVO GENERAL:

Describir de manera retrospectiva la prevalencia e incidencia de hipertensión pulmonar neonatal, así como los factores etiológicos y de riesgo asociado, en la unidad de cuidado neonatal del Hospital Médica Sur durante los años comprendidos entre 2012 a 2016

OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Describir la prevalencia de hipertensión pulmonar en la población neonatal del Hospital Médica Sur.

- Establecer la prevalencia de hipertensión pulmonar primaria vs secundaria en la población neonatal del Hospital Médica Sur

-Describir los principales factores de riesgo asociados y comorbilidades descritos en la literatura que se presentaron con más frecuencia en los pacientes con hipertensión pulmonar neonatal en el Hospital Médica sur, discriminados por edad gestacional, sexo y peso.

-Describir los diferentes manejos instaurados (monoterapia o terapia combinada) de Hipertensión pulmonar neonatal en el Hospital Médica sur.

-Valorar la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar neonatal al egreso hospitalario.

9. HIPÓTESIS

-Aunque es una enfermedad más prevalente en pacientes a término o postérmino, consideramos que ha ido aumentando la incidencia en pacientes prematuros , en parte porque ha aumentado la supervivencia neonatal a edades más tempranas de edad gestacional y merecen especial atención en el abordaje diagnóstico e intervención terapéutica. Una de las primeras consideraciones que pretendemos demostrar en nuestro estudio, es que el grupo de pacientes prematuros se ha convertido en una población altamente vulnerable para el desarrollo de hipertensión pulmonar y principalmente si nos referimos a los pretérmino tardíos.

-Muchos pacientes se les diagnostica hipertensión pulmonar Idiopática o primaria, pero consideramos que al estudiar de forma ampliada la historia clínica tanto de la madre, como del neonato encontramos factores de riesgo o comorbilidades asociadas que son las causas que precipitan el desarrollo de hipertensión pulmonar y lo que pretendemos encontrar es que hay una subestimación y subidentificación de los factores de riesgo asociados y que existe menos porcentaje de hipertensión pulmonar idiopática.

Consideramos que la identificación temprana de los factores de riesgo y su intención oportuna incluso antes del nacimiento, con un manejo integral entre ginecólogos perinatólogos pediatras y neonatólogos, puede disminuir la prevalencia de la enfermedad o la evolución y pronóstico de ésta en caso de desarrollarse

10. DISEÑO.

10.1. Manipulación por el investigador

a) Observacional

10.2. Grupo de comparación

a) Descriptivo

10.3. Seguimiento

a) Longitudinal

10.4. Evaluación

a) Abierto

10.5. Participación del investigador.

a) Observacional

10.6. Recolección de datos

a) Retrolectivo

11. MATERIALES Y MÉTODO.

11.1 Universo de estudio : realizado en el Hospital Médica Sur en la unidad neonatal en el periodo comprendido entre 2012 a 2016.

11.2 Tamaño de la muestra : 227 pacientes

Estudio descriptivo, la frecuencia con que se presenta el evento principal es de 0.18 % con margen de error de: 5%, con nivel de potencia de la prueba de 95% .

11.3 Población de estudio

Para la recolección de datos, se revisó la base de datos del censo hospitalario anual de todos los recién nacidos que contaron con diagnóstico de hipertensión pulmonar durante la hospitalización en la unidad neonatal en el periodo comprendido entre 2012 y 2016, se tomaron los números de expedientes y se procedió a revisar cada uno de las historias clínicas

11.4 Criterios de inclusión : Se incluyeron todos los recién nacidos hospitalizados en el Hospital Médica Sur que presentaron diagnóstico de hipertensión pulmonar sospechado por clínica y confirmado por ecocardiograma Doppler, incluyendo pacientes que nacieron en la institución, así como remitidos de otras entidades clínicas , de cualquier edad gestacional y peso.

Criterios de exclusión : correspondieron a pacientes que no contaban con este diagnóstico o que fueron referidos a otra institución previos al diagnóstico .

11.5 Definición de variables

VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Tipo	Descripción
Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido	Nominal	Presión pulmonar elevada de forma sostenida evidenciada por ecocardiograma , frecuentemente asociada a una resistencia vascular sistémica normal o baja, con presencia de shunts extrapulmonar por paso continuo de sangre desoxigenada a través del ductus arterioso y el foramen oval con hipoperfusión pulmonar.
Presión de la arteria pulmonar pre tratamiento	Ordinal	Presión de la arteria pulmonar, dada en milímetros de mercurio, obtenida por ecocardiograma doppler antes de iniciar tratamiento para hipertensión pulmonar
Presión de la arteria	Ordinal	Presión de la arteria pulmonar, dada en milímetros de mercurio, obtenida por ecocardiograma doppler

pulmonar pos tratamiento		después de iniciado el tratamiento para hipertensión pulmonar.
Mortalidad	Nominal	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.
Incidencia	Ordinal	Es una medida del número de casos nuevos de una enfermedad en un período de tiempo determinado.
Prevalencia	Ordinal	Es la proporción de individuos de una población que presentan un determinado trastorno en un momento dado.
Tabaco	Nominal	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades durante el embarazo sin discriminar tiempo o cantidad
Uso de AINES	Nominal	Consumo durante el embarazo sin importar la cantidad y el tiempo de medicamentos catalogados como Antiinflamatorio no esteroideo (AINES) tales como ácido acetil salicílico, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno.
Líquido amniótico meconiado	Nominal	Tinción verdosa o amarilla del líquido amniótico correspondiente al meconio del recién nacido.
Diabetes en la madre	Nominal	Alteración metabólica durante el embarazo caracterizada por hiperglicemia y puede corresponder a diabetes gestacional desarrollado durante el embarazo o diabetes previa ya sea diabetes tipo 1 o 2 . Los criterios diagnósticos basados en las guías ALAD y OMS , diagnóstico tomado del expediente clínico
Uso de hipotermia terapéutica	Nominal	Instauración de protocolo de hipotermia terapéutica que consiste en llevar al recién nacido a temperatura central de 33-34°C por 72 horas (lograr temperatura deseada antes de las 6 horas de vida)
SDR	Nominal	Causa más común de insuficiencia respiratoria en el recién nacido pretérmino, asociada a deficiencia del surfactante condicionando un inadecuado intercambio gaseoso agudo , diagnosticado por hallazgos clínicos o radiológicos
Asfixia	Nominal	Resultado de una alteración del intercambio de gases a nivel placentario o pulmonar, que puede llegar a producir un estado de hipoxemia, hipercarbica, e isquemia y se define por los

		<p>siguientes criterios diagnósticos: Apgar de 0 a 3 en el minuto 5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica o mixta en sangre de arteria umbilical: $ph < 7.00$, $eb \leq -12$ • Manifestaciones neurológicas: convulsiones, coma, hipotonía. • Falla orgánica multisistémica: cardiovascular, gastrointestinal, hematológica, pulmonar y/o renal.
Neumotórax	Nominal	Colección del aire en espacio pleural, diagnosticado por hallazgo radiológico o clínico
Sepsis	Nominal	Síndrome clínico caracterizado por la presencia de manifestaciones sistémicas de respuesta inflamatoria (SIRS) ocasionado por un agente infeccioso durante los primeros 28 días de vida extrauterina, diagnóstico registrado en el expediente independiente del resultado del hemocultivo.
Policitemia	Nominal	Valores de hematocrito mayores a dos desviaciones estándar por encima de los valores normales para la edad gestacional y postnatal. De acuerdo a lo anterior, en los neonatos a término se considera policitemia cuando el hematocrito es mayor a 65% o la hemoglobina mayor a 22 g/dl
TTRN	Nominal	Problema respiratorio generalmente autolimitado que resuelve en 24 a 96 h, caracterizados por la presencia de frecuencias respiratorias elevadas asociadas a datos de dificultad respiratoria, ocasionado por la alteración en la absorción del líquido alveolar en el momento del nacimiento, diagnosticado por clínica o hallazgos radiológicos.
Hernia diafragmática	Nominal	Paso de vísceras abdominales hacia el tórax a través de un defecto diafragmático que se presenta alrededor de la octava semana de gestación
SAM	Nominal	Síndrome caracterizado por aspiración de la vía aérea de líquido amniótico con meconio, condicionando hipoxemia, hipercapnia y acidosis, resultando en falla cardiorrespiratoria severa, diagnosticado por hallazgos clínicos o radiológicos
Conducto arterioso Persistente	Nominal	Si presenta o no conducto arterioso que corresponde a estructura fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar, su cierre fisiológico ocurre aproximadamente a las 72 horas y el cierre anatómico a las 2 semanas.

Cardiopatías congénitas	Nominal	Alteraciones anatómicas del <u>corazón</u> y los grandes vasos que se originan antes del nacimiento, diagnosticadas por ecocardiograma
Corioamnionitis	Nominal	Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios (membranas fetales) puede ser definida clínica o histológicamente, comprende los siguientes criterios clínicos : 1.- Fiebre: Igual mayor a 38Co 2.- Hipersensibilidad Uterina 3.- Taquicardia Materna + de 100 Latidos por minuto 4.- Taquicardia Fetal + de 160 Latidos por minuto 5.- Líquido amniótico (LA) fétido o purulento 6.- Descarga Vaginal fétida o purulenta
Condición genética	Nominal	Grupo de alteraciones estructurales de órganos o tejidos corporales, que se originan por diversos mecanismos patogénicos y que están presentes al nacimiento, sean evidentes o no en ese momento.
Trastorno hipertensivo asociado al embarazo	Nominal	Diagnóstico de hipertensión en el embarazo se realiza cuando en dos o más tomas separadas por 6 h, la paciente presenta una presión arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg y/o una PA diastólica ≥ 90 mmHg. Hipertensión crónica :Se define como una hipertensión presente antes del inicio del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación. Preeclampsia-eclampsia : Se define como una hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación y se acompaña de proteinuria. , eclampsia asociada a síndrome convulsivo

VARIABLES GENERALES

VARIABLE	TIPO	DESCRIPCIÓN
Edad de la madre	Numérica	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha del nacimiento de la madre del paciente registrado en el expediente .
Controles prenatales	Ordinal	Número de visitas de control prenatal , que se define como el “conjunto de acciones y actividades que se realizan en la mujer embarazada con el objetivo de lograr una buena salud materna, el desarrollo normal del feto y la obtención de un recién nacido en

		óptimas condiciones realizada por médico general, obstetra o perinatólogo.
Maduración pulmonar	Nominal	Procedimiento basado en la aplicación de corticoides indicados en pacientes entre 24 y 34 semanas , que consiste en dos esquemas : betametasona 12 mg iv cada 24 horas dos dosis o dexametasona 6 miligramos iv cada 12 horas 4 dosis.
Vía de nacimiento	Nominal	Vía por donde ocurre el nacimiento ya sea vaginal o abdominal .
Causa de la vía de nacimiento	Nominal	Si el nacimiento es abdominal comprende la descripción de la indicación del procedimiento
Reanimación básica	Nominal	Comprende maniobras básicas para lograr la adaptación al recién nacido al medio extrauterino (eutermia, posición, secado, aspiración de secreciones).
Reanimación avanzada	Nominal	Comprende maniobras tales como ventilación a presión positiva (mascara/tubo orotraqueal), masaje, o uso de medicamentos para lograr la adaptación pulmonar y cardiaca del recién nacido al medio extrauterino.
APGAR	Ordinal	Test utilizado para evaluar la vitalidad de los recién nacidos (RN), a través de cinco signos clínicos objetivos y fáciles de describir que corresponden a color, frecuencia cardiaca , esfuerzo respiratorio, respuesta al estímulo y tono muscular . Cada parámetro tiene un valor de 2 puntos, para un total de 10 puntos . Evaluado al minuto y a los 5 minutos .
Peso	Ordinal	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo, expresada en gramos.
Edad gestacional	Ordinal	Número completo de semanas que han transcurrido entre el primer día de la última menstruación y la fecha del parto o establecidas por ultrasonido de primer trimestre sin la fecha de ultima regla no es confiable.
Genero	Nominal	conjunto de las peculiaridades físicas y genéticas que caracterizan los individuos de la especie humana dividiéndolos en masculinos y femeninos,
Diagnostico	Nominal	Descripción de las diferentes patologías medicas por las cuales se encuentra

		hospitalizado el paciente y se registran en el expediente.
Clínica	Nominal	Descripción de signos o síntomas que hicieron sospechar hipertensión pulmonar .
Método diagnóstico	Nominal	Método clínico, de laboratorio o imagenológico por el cual se hizo el diagnóstico de Hipertensión pulmonar .
Uso de antibióticos	Nominal	Utilización de antibióticos como parte del manejo del paciente indicados en las ordenes médicas y administrados al recién nacido , sin discriminar por dosis y tiempo de administración.
Uso de aminos	Nominal	Utilización de aminos como parte del manejo del paciente indicados en las ordenes médicas y administrados al recién nacido .
Uso de surfactante	Nominal	Administración de surfactante pulmonar vía orotraqueal.
Uso de oxígeno indirecto	Nominal	Administración de oxígeno a concentraciones mayores que las que se encuentran en aire del ambiente, sin discriminar concentración de oxígeno ni tiempo.
Uso de casco cefálico	Nominal	Administrar oxígeno a distintas concentraciones, entre el 21 y el 100 % por cámara cefálica, sin discriminar concentración ni tiempo.
Uso de PNAF	Nominal	Administración de oxígeno por puntas nasales de alto flujo , que se refiere a la entrega de oxígeno humidificado / aire calentado y mezclado a caudales superiores a 3 l / min mediante una cánula nasal, utilizado durante el tratamiento de hipertensión pulmonar, sin discriminar por horas o días utilizados .
Uso de CPAP	Nominal	Administración de oxígeno por CPAP, forma de ventilación no invasiva (puntas nasales) que implica la aplicación de presión positiva a la vía aérea del neonato que respira espontáneamente a través de todo el ciclo respiratorio con el objetivo de prevenir el colapso alveolar y de la vía aérea durante la espiración utilizado durante el tratamiento de hipertensión pulmonar, sin discriminar por horas o días utilizados .

Uso de ventilación convencional	Nominal	Uso de modo ventilatorio caracterizado por ser ciclado por tiempo, limitado por presión y de flujo continuo, utilizado durante el tratamiento de hipertensión pulmonar, sin discriminar por horas o días utilizados .
Uso de ventilación de alta frecuencia	Nominal	Modo ventilatorio de rescate que utiliza volúmenes tidales (vt) menores al espacio muerto anatómico (2-2.5 ml/kg), con frecuencias mayores a las fisiológicas de 2-20 hertz (1 hz= 60 cpm), utilizado durante el tratamiento de la hipertensión pulmonar, sin discriminar por horas o días utilizados .
Uso de Óxido nítrico	Nominal	Administración de óxido nítrico (medicamento vasodilatador selectivo pulmonar) , de forma inhalada, independiente de las dosis y tiempo de utilización
Uso de Iloprost	Nominal	Administración de iloprost en micronebulizaciones, independiente de las dosis y tiempo de utilización.
Uso de sildenafil	Nominal	Administración de sildenafil (vasodilatador pulmonar inhibidor de la fosfodiesterasa) vía enteral , independiente de las dosis y tiempo de utilización.
Uso de milirinone	Nominal	Administración de milirinone (inotrópico inhibidor de la fosfodiesterasa 3) vía intravenosa , en infusión continua , independiente de las dosis y tiempo de utilización.
Mejoría	Nominal	Se refiere a si presento disminución de los síntomas de hipoxemia o si presento descenso en el valor de la presión de la arteria pulmonar tomado por ecocardiograma después de recibir tratamiento para HPPRN.
Días de estancia	Ordinal	Tiempo en días desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso, registrado en el expediente.
Origen y procedencia	Nominal	Origen se refiere al lugar de nacimiento de la madre y procedencia corresponde al sitio de residencia en el último año.
Gasometría	Nominal	Resultado de la gasometría tomada en el momento del diagnóstico de hipertensión pulmonar del recién nacido, descrito como hipoxemia- normoxemia-hiperoxia, acidosis o alcalosis metabólica o respiratoria .

11.6.Descripción de procedimientos

De los expedientes clínicos, se recolectaran datos sociodemográficos, etarios, factores de riesgo, tratamientos utilizados, oxígeno suplementario utilizado y hallazgos eco cardiográficos .

Los datos sociodemográficos y etarios que se recolectaran son : edad gestacional al nacimiento, peso al nacer , procedencia de los padres , edad de la madre , vía de nacimiento , indicación en caso de nacimiento abdominal .

Se evaluaron factores de riesgo maternos como: control prenatal , incluyendo el número de consultas , diabetes materna, Trastornos hipertensivos asociados al embarazo, líquido amniótico meconiado, Corioamnionitis , uso de medicamentos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINES) materno y tabaquismo . Los factores de riesgo fetales como : Apgar al nacer ,Síndrome de distrés respiratorio agudo del RN, Asfixia, Síndrome de aspiración de meconio (SAM),Neumotórax, Policitemia, Sepsis, Hipoglicemia ,Hernia diafragmática ,Taquipnea transitoria del recién nacido, cardiopatías congénitas , Condiciones genéticas y uso de Hipotermia terapéutica .

También se registraron los tratamientos utilizados, la medición de la presión de arteria pulmonar pretratamiento y pos tratamiento obtenida a través de ecocardiograma doppler y supervivencia al egreso .

Se registró los diferentes sistemas de oxígeno utilizados, tales como: ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia ,oxígeno por CPAP ,oxígeno por puntas nasales alto flujo, oxígeno por puntas nasales convencionales , oxígeno indirecto.

Todos los datos fueron registrados a través de una plantilla diseñada para recolección de la información y registrados finalmente en Microsoft Excel para su análisis .

11.7. Hoja de captura de datos

Morbilidad y factores de riesgo asociados con Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido en Hospital Médica Sur en los últimos 5 años , 2012 -2016

NOMBRE: _____

EXPEDIENTE: _____

Origen y procedencia: _____ / _____

DIAS DE ESTANCIA : _____

Raza:

FACTORES DE RIESGO MATERNO

EDAD MATERNA : _____ AÑOS

NUMERO DE CONTROLES PRENATALES _____ (Numero entero)

FACTORES DE RIESGO	ESTA PRESENTE : SI / NO
MADURACION PULMONAR	
TABACO ANTES DEL EMBARAZO	
TABACO DURANTE EL EMBARAZO	
CONSUMO DE AINES DURANTE EL EMBARAZO	
DIABETES	
ASMA	
CONSUMO DE ISRS	
CORIOAMNIONITIS MATERNA	
Trastorno hipertensivo asociado al embarazo	

FACTORES DE RIESGO DEL RECIEN NACIDO

PESO: _____ gramos

EDAD GESTACIONAL _____ semanas

SEXO: Femenino _____ Masculino _____

VIA DE PARTO : VAGINAL _____ CESAREA _____

INDICACION: _____

APGAR : **1MINUTO** _____ **5 MINUTOS** _____

FACTORES DE RIESGO	ESTA PRESENTE : SI/NO
--------------------	-----------------------

REANIMACION AVANZADA	
HIPOTERMIA TERAPEUTICA	
SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	
ASFIXIA	
NEUMOTORAX	
SEPSIS	
POLICITEMIA	
HIPOGLICEMIA	
TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIEN NACIDO	
HERNIA DIAFRAGMATICA	
SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO	
CONDICION GENETICA	
CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE	
CARDIOPATIA CONGENITA	

SI EXISTE CONDICIÓN GENETICA , CUAL ? _____

DIAGNOSTICOS : _____

CLINICA : _____

METODO DIAGNOSTICO : _____

GASOMETRIA : _____

PRESION DE LA ARTERIA PULMONAR PRETRATAMIENTO	PRESION DE LA ARTERIA PULMONAR POS- TRATAMIENTO

TRATAMIENTO RECIBIDO

TRATAMIENTO	ESTA PRESENTE : SI/NO
ANTIBIOTICOS	
AMINAS	
SURFACTANTE	
SEDACION	
OXIDO NITRICO	
SILDENAFIL	
MILRINONE	
ILOPROST	
ON + ILOPROST	
ON +SILDENAFIL	

ILOPROST +SILDENAFIL	
----------------------	--

OXIGENOTERAPIA RECIBIDA

TERAPIA	RECIBIÓ : SI/NO
Oxigeno indirecto	
Oxigeno por casco cefálico	
Puntas nasales de alto flujo	
CPAP	
Ventilación mecánica convencional	
VAFO	

	SI	NO
MEJORIA CLÍNICA POS-TRATAMIENTO		

	SI	NO
OCURRIO MORTALIDAD		

11.8 Calendario

Fecha de inicio: 1 de octubre del 2016

Fecha de terminación: 30 de Junio del 2017

11.9. Recursos.

ACTIVIDAD	TIEMPO EN MESES
Revisión bibliográfica	2 meses
Elaboración del protocolo	2 meses
Obtención de la información	2 meses
Procesamiento y análisis de los datos	1 mes
Elaboración del informe técnico final	1 mes
Divulgación de los resultados	1 mes

1 1.9. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Susana Martínez Nava

Actividad asignada:

- Búsqueda bibliográfica ampliada del tema a tratar .
- Realización y redacción del protocolo de investigación
- Revisión del protocolo de investigación
- Recolección de datos de los expedientes clínicos
- Registro y análisis estadístico de los resultados .
- Elaboración del informe técnico final
- Divulgación de los resultados

Número de horas por semana: 8 horas por semana

Investigador: Adriana Quiroga Rey

Actividad

- Búsqueda bibliográfica ampliada del tema a tratar .
- Realización y redacción del protocolo de investigación
- Recolección de datos de los expedientes clínicos
- Registro y análisis estadístico de los resultados .
- Elaboración del informe técnico final
- Divulgación de los resultados

Número de horas por semana 8 horas

11.9.2. Recursos materiales.

No se requirió adquirir nuevos recursos para la realización de este protocolo de investigación

Recursos con los que se cuenta:

- Computador para registrar la base de datos en Microsoft excel y para realizar el análisis estadístico y la presentación de resultados.
- Servicio de internet para realizar la búsqueda bibliográfica
- Hojas con la plantilla prediseñada para recolección de datos .
- Esfero

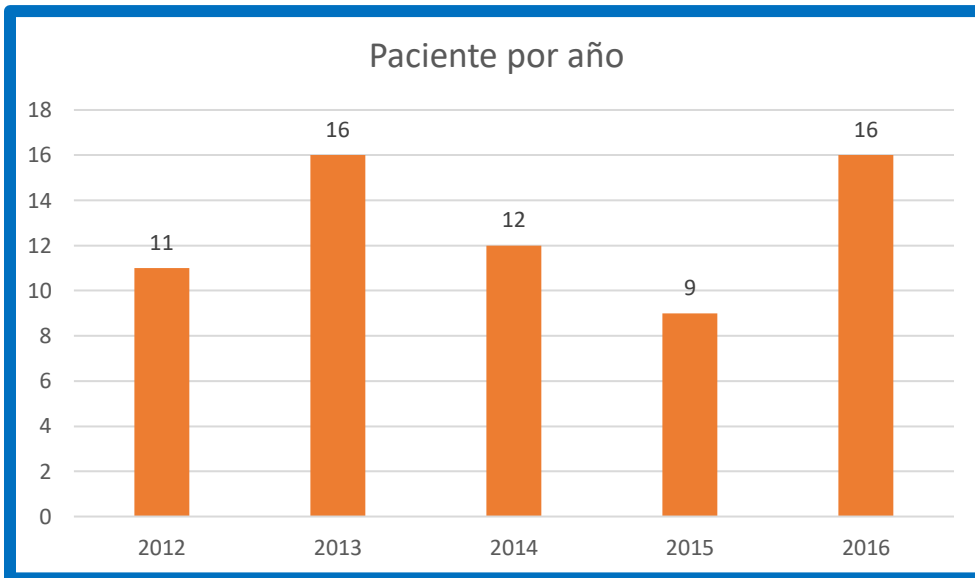
11.9.3. Recursos financieros.

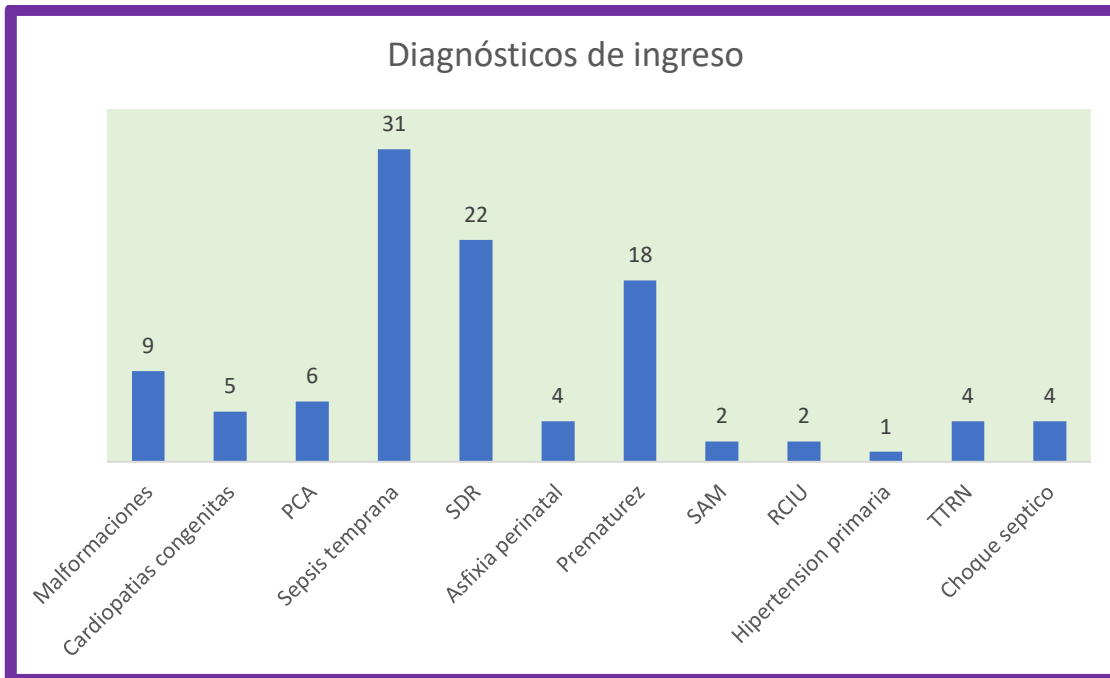
Dado que ya se contaba con los recursos y materiales requeridos para la investigación , ésta no tuvo un costo. Los investigadores a cargo del proyecto de investigación , no devengaron sueldo por esta actividad .

12. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre 1 enero del 2012 a 31 de diciembre del 2016 nacieron 3232 bebés, ingresando a la terapia el 12,7%, que corresponde a 450 pacientes. De los pacientes ingresados a la terapia a 64 pacientes se les realizó diagnóstico de hipertensión pulmonar neonatal del recién nacido. De estos casos un paciente requirió ser trasladado a otra institución de salud, por petición de los padres. Se encontró una prevalencia de Hipertensión pulmonar de 1,8% sobre el total de nacimientos y de 14,2% sobre el total de ingresos. Los años en que más se presentaron casos de HPPRN fue en el 2013 (16,8 % : 16/ 95) y en el 2016 (21.6% : 16/74) . El diagnóstico de ingreso más común de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar fue sepsis neonatal (48.4% de la población) . No se describió ningún caso de hipertensión pulmonar neonatal primaria.

Gráfica 1. Número de pacientes con Diagnostico de HPPRN por año.

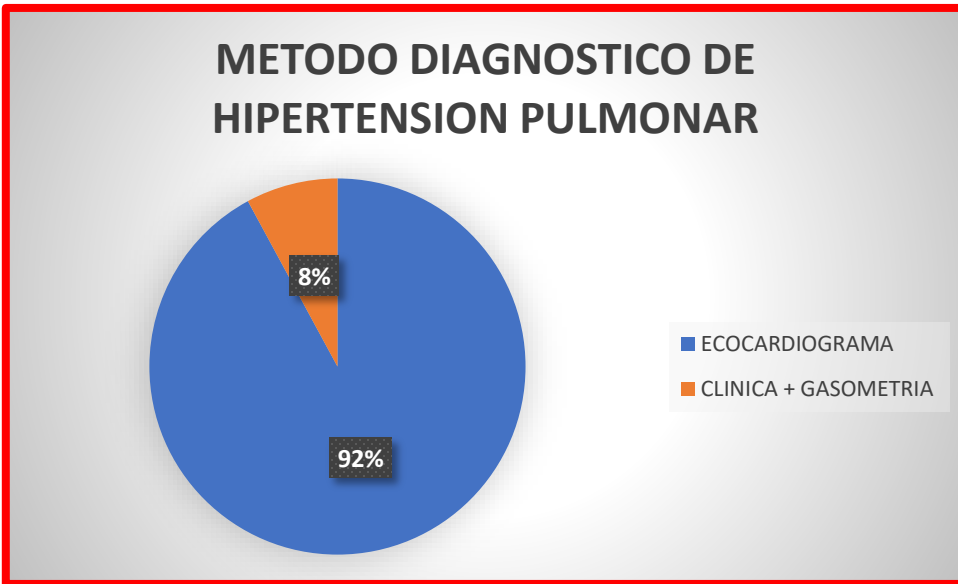




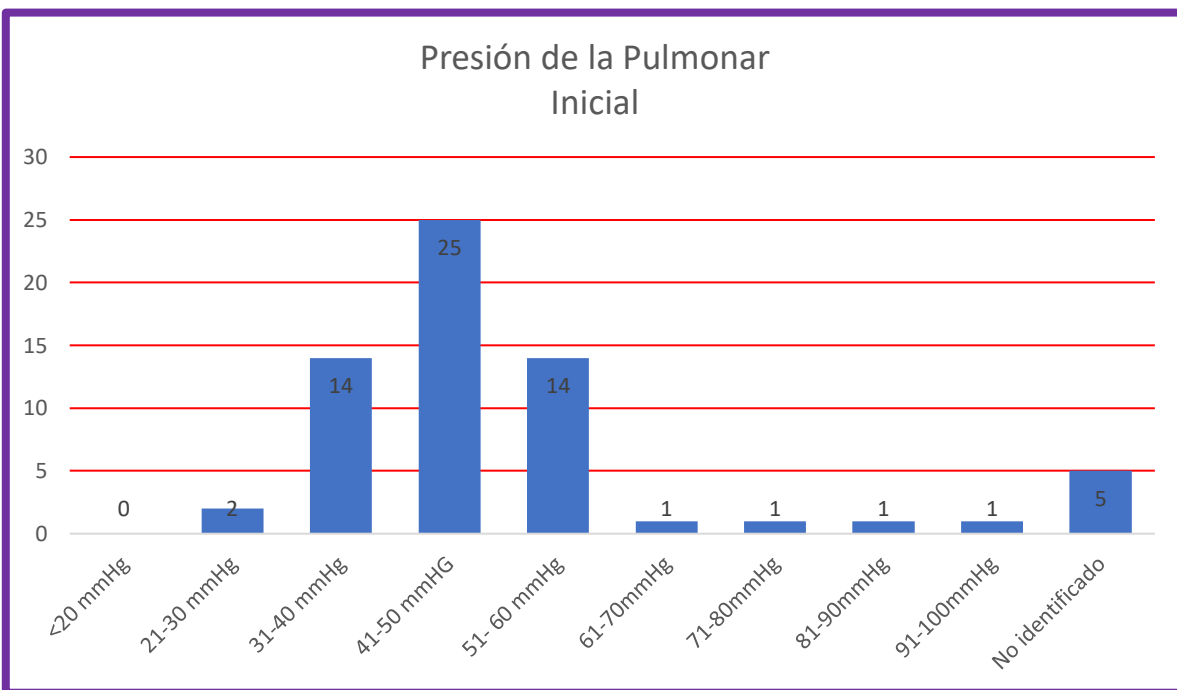
Gráfica 2. Diagnóstico de ingreso de los pacientes que presentaron HPPRN

DIAGNOSTICO

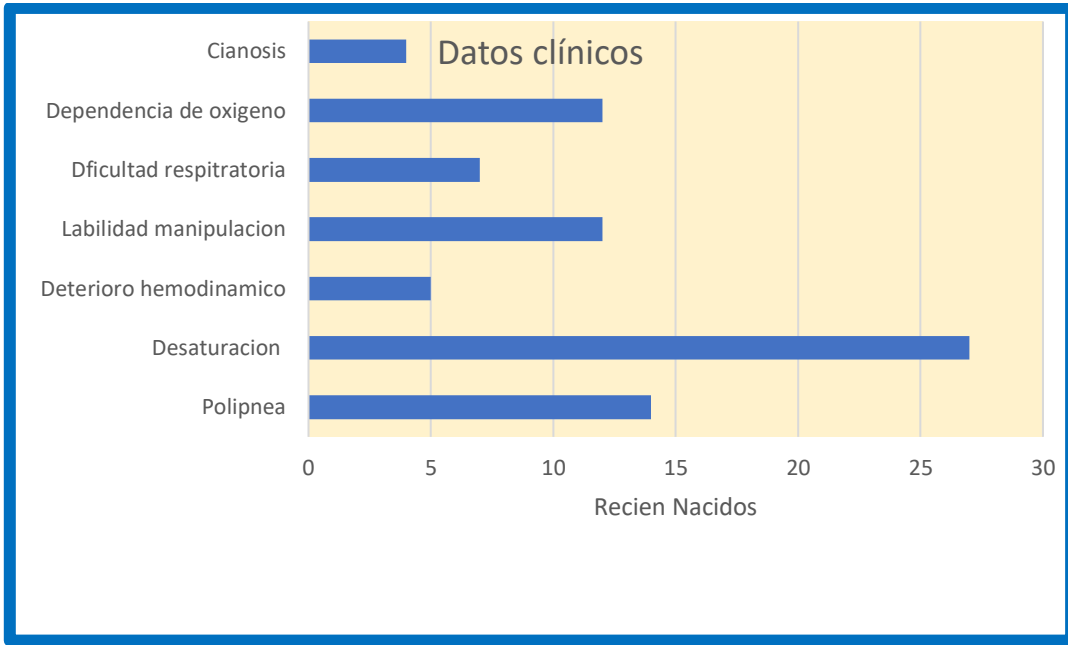
El diagnóstico de hipertensión pulmonar se realizó por ecocardiograma en el 92% de la población y en el 8% por clínica y por gasometría (arterial o capilar). La presión pulmonar más alta detectado estuvo entre 91 -100mmHg, aunque el 39% de la población maneja presiones pulmonares entre 41 y 50 mm Hg. Las manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes fueron cianosis, dependencia de oxígeno, dificultad respiratoria, labilidad a la manipulación, desaturación, polipnea, deterioro hemodinámico; siendo la desaturación la manifestación clínica más común (42.1%)



Gráfica 3.



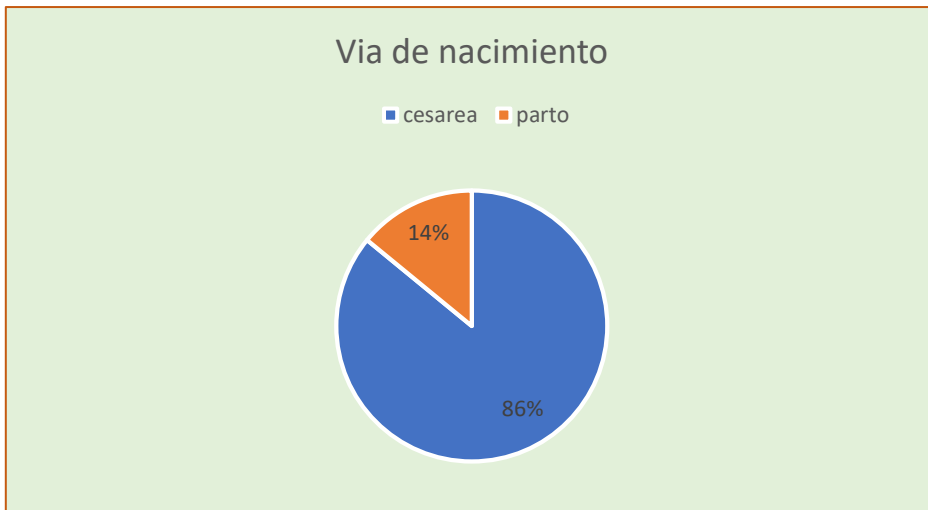
Gráfica 4. Medida de Presión pulmonar antes de iniciar el tratamiento.



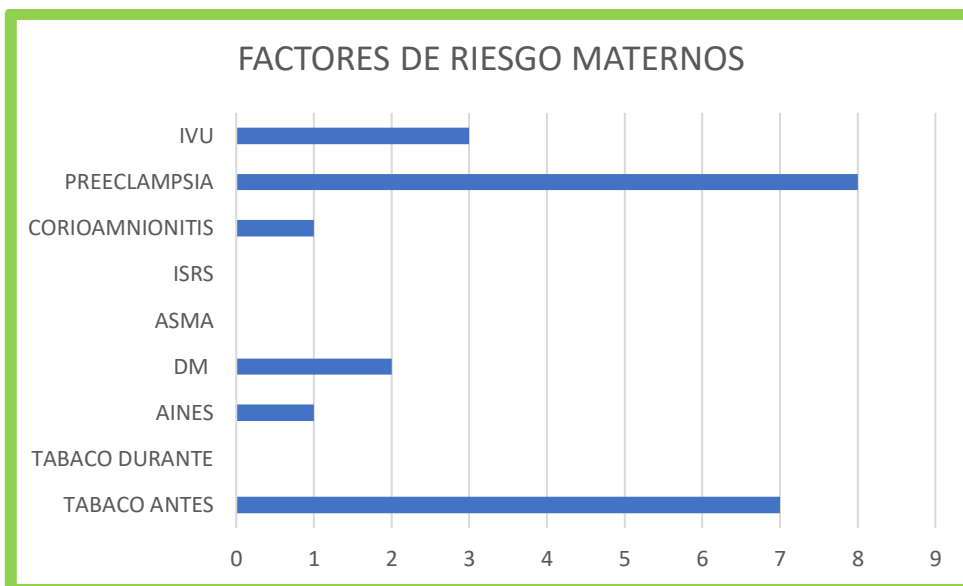
Gráfica 5. Síntomas clínicos de pacientes con HPPRN

DESCRIPCION DE FACTORES DE RIESGO MATERNOS

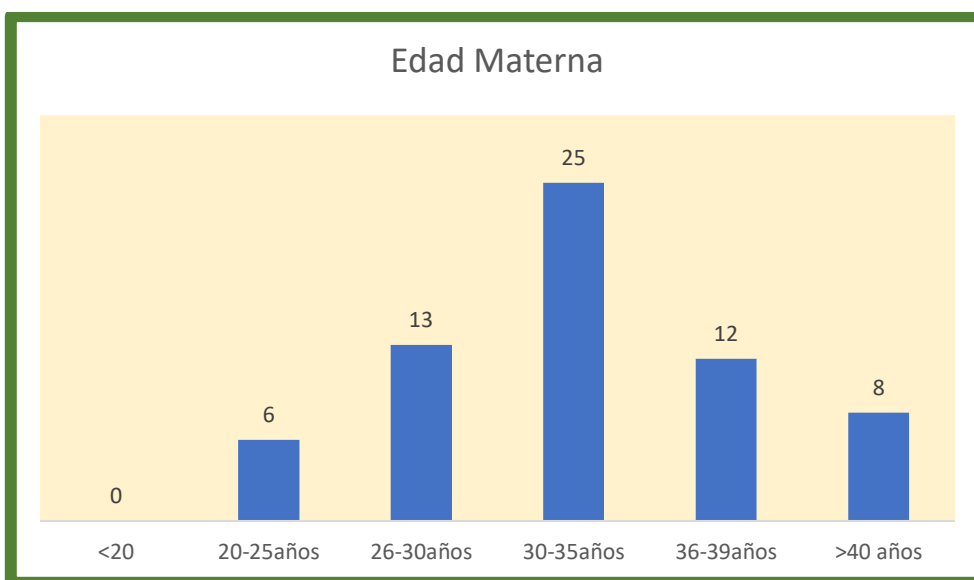
Dentro de los factores de riesgo maternos, la preclamsia (8 casos,12.5%) y el antecedente de tabaquismo previo a la gestación (7 casos, 10,9%) fueron los más comúnmente presentados, la edad materna más común de las madres de los pacientes que presentaron HPPRN fue de 30-35 años . Así mismo se presentaron más casos de hipertensión pulmonar en pacientes nacidos por vía abdominal (86% vs 14% por parto vaginal) y la mayoría de las madres habían realizado entre 6-10 consultas prenatales . No se evidenció ningún caso de asma, ni de consumo de ISRS.



Gráfica 6. Vía de Nacimiento de los pacientes con HPPRN



Gráfica 7. Factores de riesgo materno de los pacientes que presentaron HPPRN

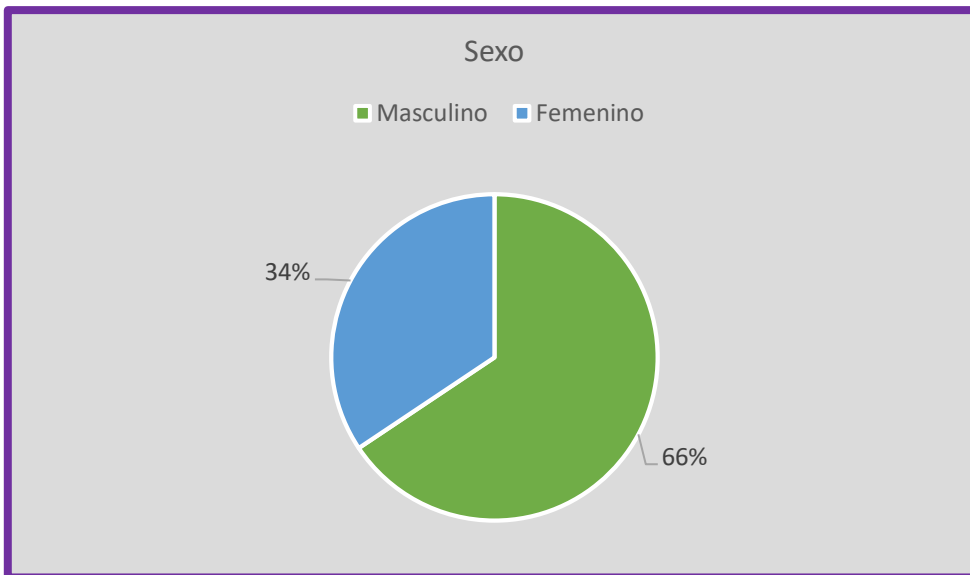


Gráfica 8. Edad materna los pacientes que presentaron HPPRN

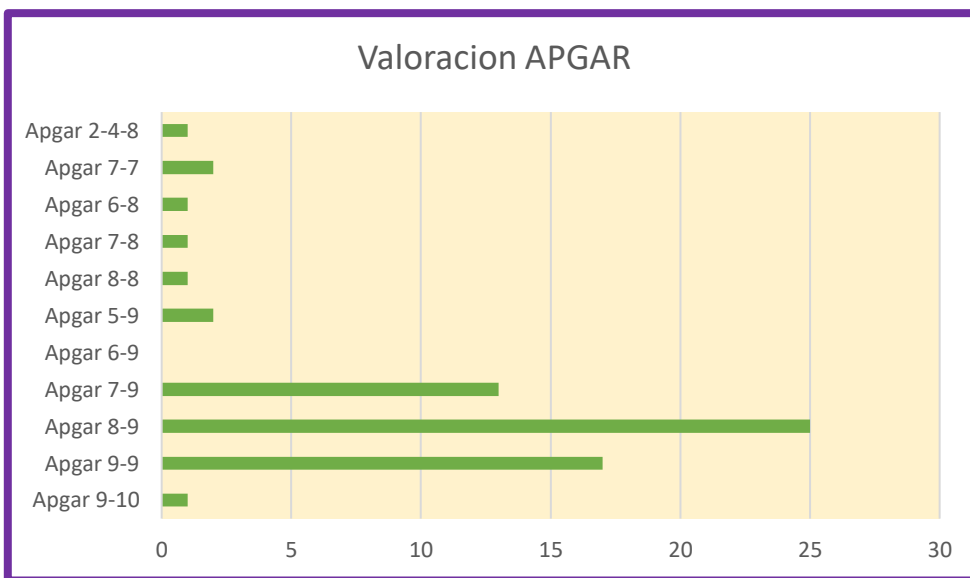
DESCRIPCION DE LOS FACTORES DE RIESGO NEONATALES

El 66% de los pacientes con Hipertensión pulmonar neonatal fueron de sexo masculino, la edad gestacional en la que más se presentó hipertensión pulmonar corresponde a los pretérmino tardíos entre 35 y 36 semanas de edad gestacional (32,8%). El 41% de los pacientes requirieron reanimación neonatal avanzada y en general el 65.6% de la población presentó APGAR mayor de 8, solo un paciente presentó un APGAR muy bajo de 2-4-8. El intervalo de peso de paciente en el que más se presentó HPPRN fue de 2500 a 3000 gramos. Los tres principales factores

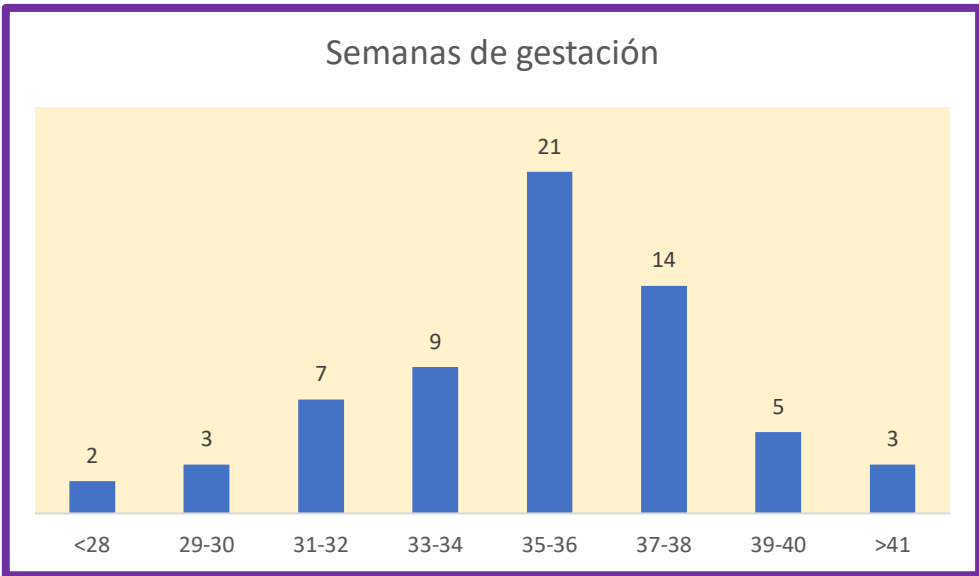
de riesgo del neonato encontrados en los pacientes que presentaron HPPRN, fue sepsis neonatal, presencia de conducto arterioso y taquipnea transitoria del recién nacido. Tres pacientes tenían una condición genética al nacer, dos pacientes presentaron síndrome de Down y un paciente asociación VACTERL.



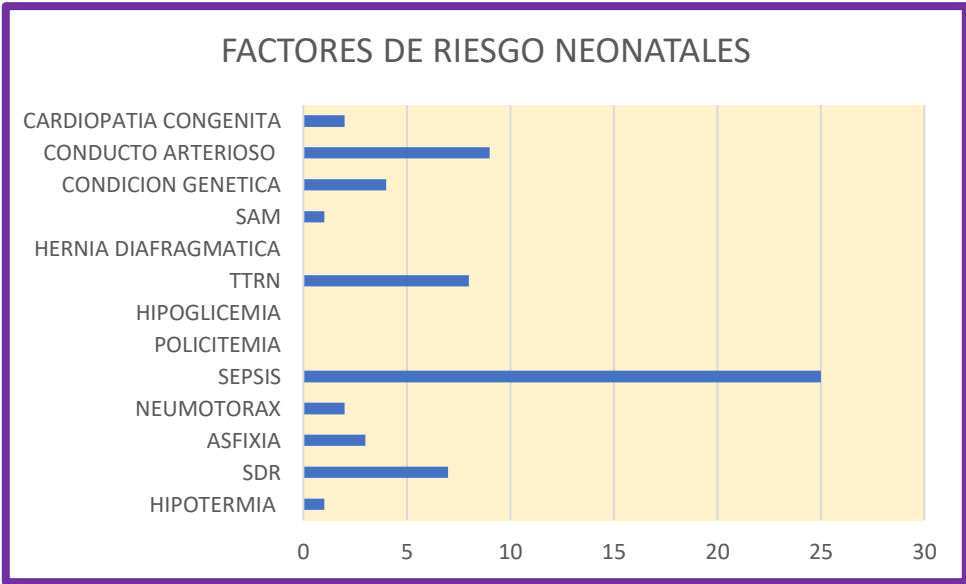
Gráfica 9. Sexo de los pacientes con HPPRN



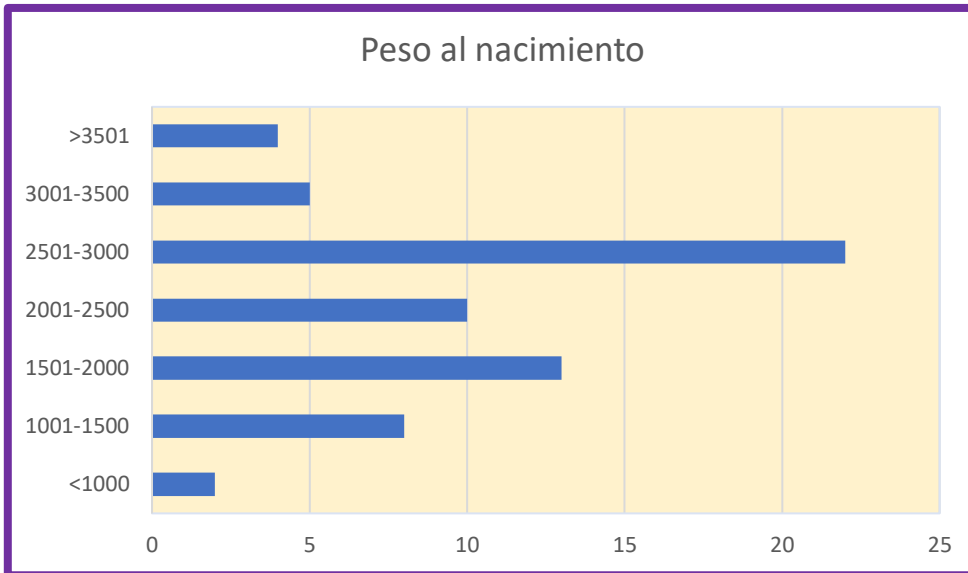
Gráfica 10. Valoración de APGAR al minuto y a los 5 minutos de los pacientes con HPPRN.



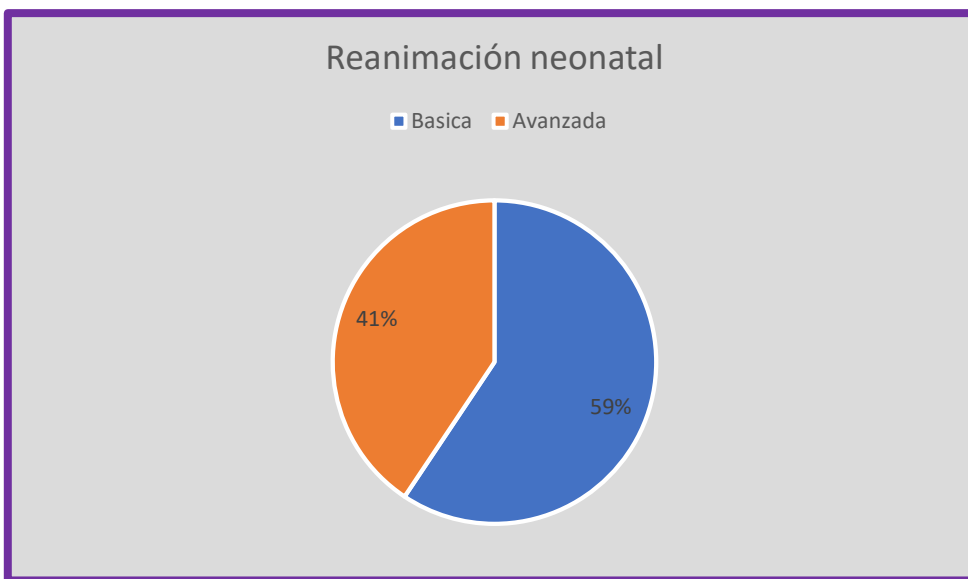
Gráfica 11. Edad gestacional al nacer de los pacientes que presentaron HPPRN



Gráfica 12. Factores de riesgo neonatal de los pacientes que desarrollaron HPPRN



Gráfica 13. Peso en gramos al nacer de los pacientes que presentaron HPPRN



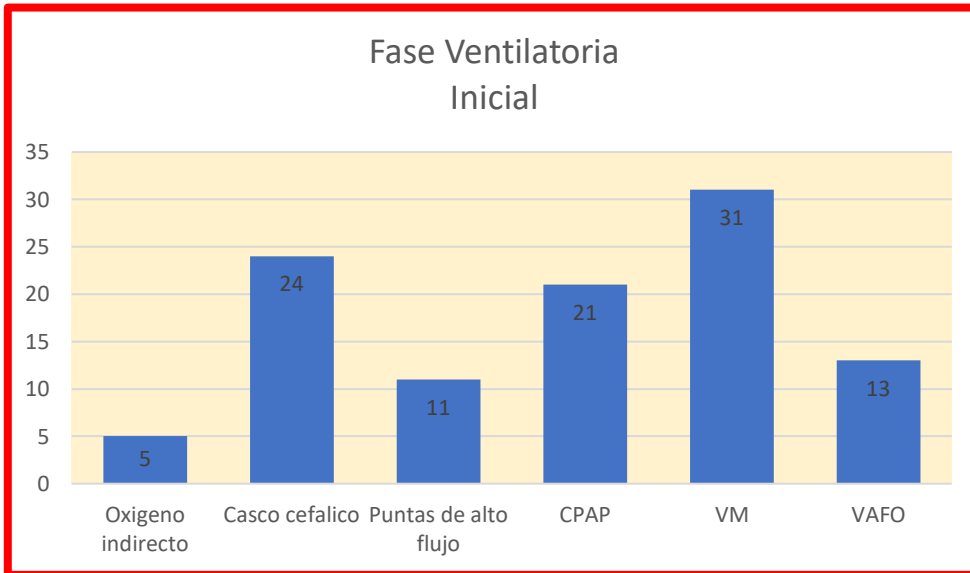
Gráfica 14 . Porcentajes de reanimación básica o avanzada al nacer que requirieron los pacientes con HPPRN

Tratamiento:

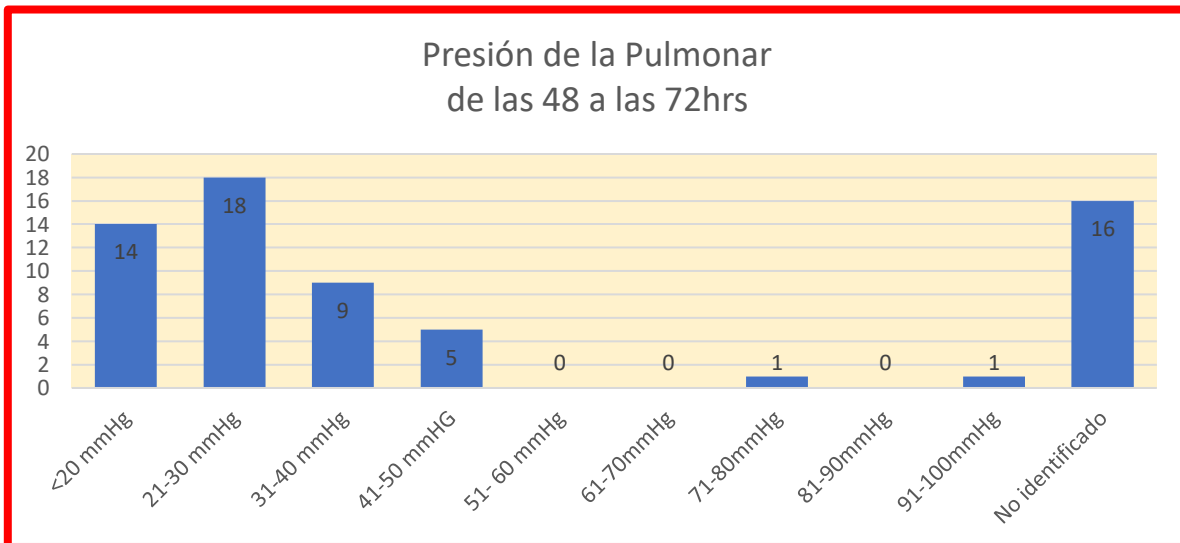
Se usaron diferentes modalidades de ventilación, desde oxígeno indirecto hasta ventilación de alta frecuencia, el 48,4% requirió ventilación mecánica, y el 20.3 % requirió ventilación de alta frecuencia.

Dentro de las terapias farmacológicas específicas para manejo de HPPRN usadas en la institución se encuentran : ON Inhalado , sildenafil oral , micronebulizaciones con Iloprost y milrinone en infusión intravenosa. La terapia combinada que comprende ON +Sildenafil+ milrinone fue la terapia más comúnmente usada , en

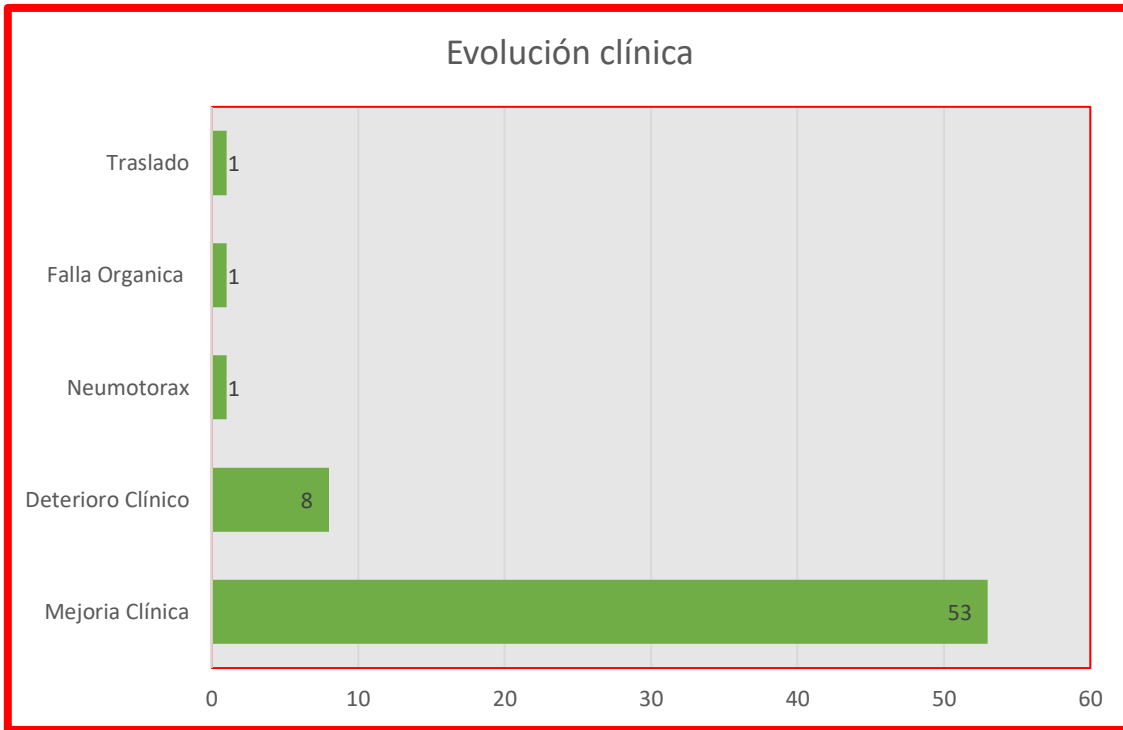
un 46,8% de la población. En el 82,8% de la población hubo mejoría clínica después del tratamiento instaurado y esta se documentó por mejoría de la presión pulmonar medida por ecocardiografía o por mejoría clínica. En un 25% de la población no se midió la presión de la arteria pulmonar por ecocardiograma en la epata post-tratamiento y dentro de la población que si se le tomo control ecocardiográfico el 64% de la población manejo presiones pulmonares menores de 40 mmhg.



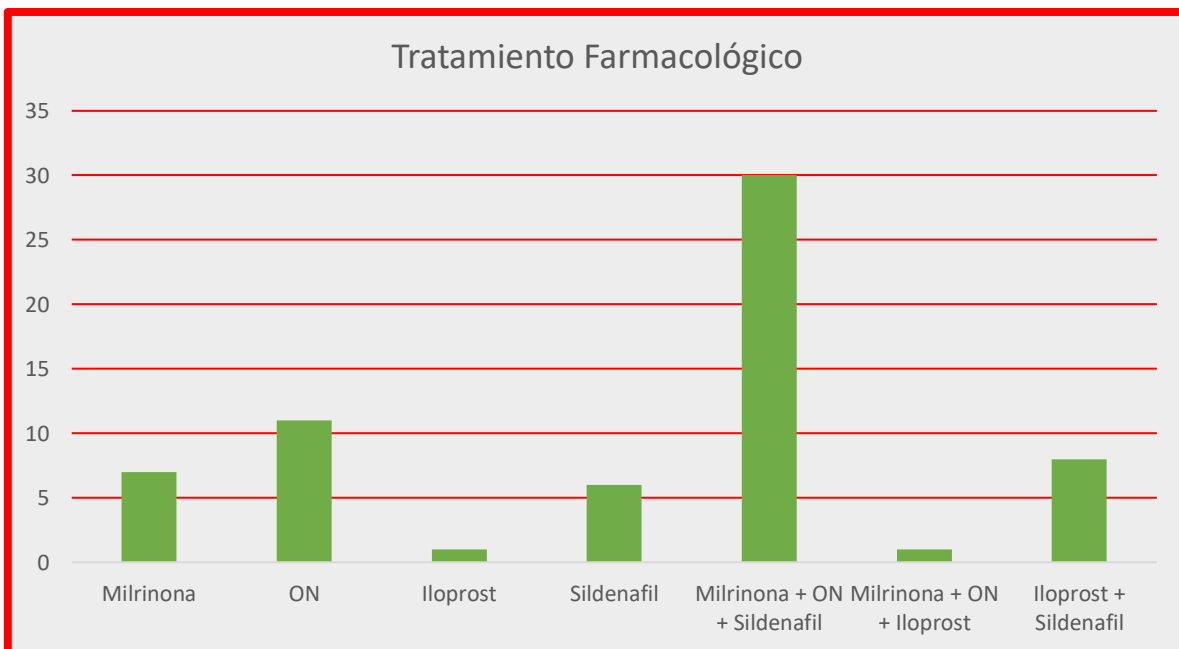
Gráfica 15. Descripción de las diferentes fases de ventilación utilizadas en los pacientes con HPPRN.



Gráfica 16. Medida de la presión de la arteria pulmonar después de instaurado el tratamiento



Gráfica 17. Descripción de la evolución clínica de los pacientes con HPPRN después de iniciar el tratamiento

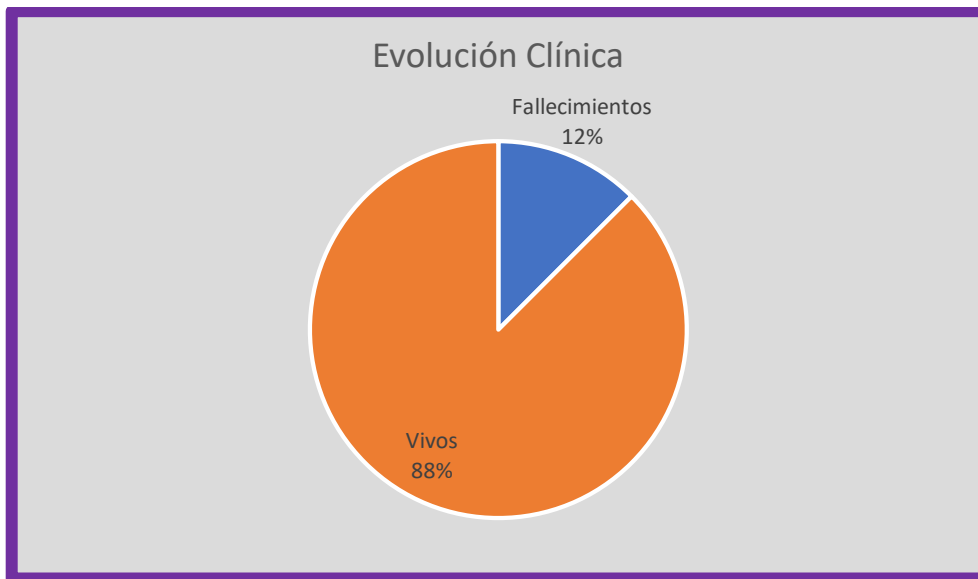


Gráfica 18. Tipo de tratamiento instaurado para el manejo de HPPRN

En cuanto al uso de otros medicamentos complementarios al manejo de Hipertensión pulmonar neonatal , se utilizó surfactante orotraqueal en el 25% de la población , aminas en el 47% de los pacientes, antibióticos en el 88 % y sedación a base de opioide (fentanil) y benzodiazepinas de acción corta en el 37%.

Mortalidad

La muerte ocurrió en el 12 % de la población (8 pacientes) , 1 de ellos un prematuro de 27 semanas con peso de 940 gramos, que presento choque séptico, 4 prematuros tardíos con diagnóstico de sepsis neonatal, uno de ellos presento neumotórax asociado y uno con diagnóstico de asfixia neonatal, otro paciente con síndrome VACTERL, que fallece en pos/operatorio de corrección de fistula traqueo esofágica, otro paciente con cardiopatía congénita tipo canal AV y un paciente a término de 37 semanas producto de madre con RPM de 16 horas que evoluciono con choque séptico y falla orgánica múltiple.



Gráfica 19. Mortalidad de los pacientes con HPPRN

13. DISCUSION

La prevalencia de HPPRN en nuestro estudio fue mucho mayor que lo reportado en los diferentes estudios revisados. En series americanas se reportan tasas que van de 0,5 a 7 por cada 1000 nacidos, en un estudio brasilero se describen tasas de 2 casos por 1000 nacidos vivos, comparadas con la de nuestro estudio de 18 por cada 1000 nacidos vivos, donde prácticamente se triplico. Se debe tener en cuenta que muchas de esas prevalencias corresponde a estudios realizados en países desarrollados, en donde pueden influir muchos factores como mejor control prenatal y mayor tecnología para manejo y detección de complicaciones prenatales y perinatales. También hay que tener en cuenta que en nuestro estudio incluimos hipertensión pulmonar leve /moderada /severa , inclusive en algunas ocasiones se manejó solo con fase I-II de la ventilación y muchos de estos estudios solo incluyeron los casos de HPPRN moderados a severos, con tratamientos un poco más agresivos . En cuanto a la tasa de mortalidad reportada en la literatura mundial del 10 al 20 % e incluso en algunos estudios hasta del 30%, en nuestro estudio se encontró en los límites inferiores con un 12 %, lo que habla de un diagnostico precoz y manejo oportuno y eficaz; cabe mencionar que contamos con la posibilidad de ON inhalado, recurso que es limitado en muchas instituciones y que se brindó en el 65.6% de la población. También es posible que nuestros pacientes tienen patologías menos complejas, lo que genera resultados más favorables .

A pesar de que a menudo se piensa que la HPPRN es una enfermedad de los recién nacidos posteriores al término, en nuestro estudio el grupo con mayor prevalencia lo constituyeron los pretérminos tardíos de 35-36 semanas. Subestimamos en muchas oportunidades este grupo de edad gestacional ya que consideramos que se tiene maduración pulmonar después de las 34 semanas , pero en este grupo de edad aumenta la comorbilidad respiratoria, dado principalmente por Taquipnea transitoria del recién nacido, al igual que aumenta el riesgo de una mala adaptación pulmonar que puede favorecer la vasoconstricción pulmonar , y aun así por su estado de prematurez e inmadurez inmunológica mayor riesgo de sepsis neonatal, todos estos factores aumentan el riesgo de Hipertensión pulmonar neonatal.

Al igual que en el estudio realizado en California por Steurer y colaboradores , la sepsis fue la causa más frecuente de HPPRN , en este estudio con un 30% y en nuestro estudio con un 48.4 %, diferente a lo encontrado en el estudio realizado en Pakistan de Abdel Hakeem y Amr Salah Amin donde el síndrome de aspiración de meconio fue la causa más común.

En el estudio de Walsh-Sukys y colaboradores , la proporción de neonatos negros fue mayor, pero la etnia hispana no fue examinada, contrario lo que paso en nuestro estudio en donde toda la población estuvo constituida por raza blanca y mestiza, no hubo ningún caso de etnia asiática o raza negra .

El antecedente materno de preeclampsia y uso de tabaco previo fueron los factores de riesgo más comunes , contrario a otras revisiones en donde encontraron como factores asociados la diabetes materna, uso de AINES o ISRS, nuestra población no presento estas comorbilidades. La diabetes constituye todo un entorno proinflamatorio que puede afectar el desarrollo pulmonar fetal. Por lo tanto, existe una buena razón de ser que estos factores podrían conducir a HPPRN , pero caso contrario ocurre en la preclampsia donde se espera que haya mayor madurez pulmonar, pero hay que tener en cuenta que esta condición, se asocia a insuficiencia uteroplacentaria ,lo que genera factor de riesgo para Hipertensión pulmonar. Así mismo en nuestro estudio los pacientes con preclamsia se les asociaba otros factores de riesgo como la prematurez, desprendimiento de placenta, conducto arterioso, factores que pudieron aumentar la prevalencia del diagnóstico en este grupo.

Al igual que en el estudio Athar Razzaq y colaboradores, la hipertensión pulmonar se presenta con mayor prevalencia en el sexo masculino, esto sumado a que el género masculino estadísticamente en el periodo neonatal tiende a asociarse a mayor prevalencia de morbilidad respiratoria y evolución más tórpida comparado con el sexo femenino .

El nacimiento por cesárea sigue constituyendo un factor asociado a mayor presentación de HPPRN, explicado por teorías endocrinológicas y cambios bioquímicos que ocurren en el feto en las últimas semanas de embarazo y durante el parto que protegen para el desarrollo de HPPRN, como lo es la eliminación de liquido realizada por reabsorción de las células epiteliales alveolares por factores mecánicos que ocurren durante el trabajo de parto.

Aunque se esperaba que en nuestra población con hipertensión pulmonar se documentaran APGAR Bajos, con mayor porcentaje de reanimación avanzada, eventos que se correlacionan con Hipoxia y acidosis al nacimiento, constituyendo estos dos factores potentes vasoconstrictores pulmonares, ocurrió todo lo contrario, a la mayoría de la población se le brindo reanimación básica y la asfixia ocurrió en el 6.2% de la población.

Cabe mencionar que nuestro estudio solo es un estudio observacional descriptivo y no pretende obtener valores de riesgo relativo entre el factor de riesgo materno o neonatal y el desarrollo de HPPRN, solo quiere describir las características de la población y establecer la prevalencia y la mortalidad de la población a estudio.

Nuestros datos sugieren que los médicos que cuidan de recién nacidos deben ser conscientes de todos los factores asociados tanto en la madre con en el neonato para desarrollar hipertensión pulmonar, con el objetivo de identificarlo tempranamente y realizar una prevención e intervención temprana de toda la serie de eventos que desencadenan y agravan la hipertensión pulmonar neonatal. La

hipertensión pulmonar es una enfermedad con alta morbilidad a largo plazo , con un manejo que es limitado por lo cual es muy importante trabajar en las medidas de prevención para evitar que se presente.

14.Conclusiones

- ❖ La prevalencia de hipertensión pulmonar neonatal fue de 18 por cada 1000 recién nacidos y la mortalidad del 12 %.
- ❖ Los tres principales factores de riesgo maternos fueron preclampsia, tabaquismo previo e infección de vías urinarias activa materna.
- ❖ Los tres principales factores de riesgo neonatales , fueron sepsis neonatal, persistencia del conducto arterioso y taquipnea transitoria del recién nacido
- ❖ El principal esquema de tratamiento utilizado para el manejo de HPPRN en la unidad neonatal de Medica Sur fue la terapia combinada comprendida por ON / Sildenafil/ milirinone (46,8%)
- ❖ En el 86% de la población que desarrollo HPPRN el nacimiento fue por vía abdominal .
- ❖ Los recién nacido pretérmino tardío (35-36 semanas) corresponde a la mayor población neonatal que desarrollo hipertensión pulmonar neonatal.

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Sola A, Porto R. Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. En: Cuidados Especiales del Feto y Recién Nacido. Ed. Científica Interamericana. 2001;1003-1019.
2. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in Perinatology* 38. 2014; 78-91
3. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(3):226-242.
4. Sharma V, Berkelhamer S y Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn . *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology Biomed Central* 2015; 1-18
5. Teng RJ, and Wu T. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc*. 2013 April; 112(4): 177–184
6. Walsh-Sukys MC , Tyson JE, Wright LL et. Al. Oxide: Practice Variation and Outcomes Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric. *Pediatrics* 2000;105;14-20
7. Gómez RS, Domínguez Salgado M, Zaragoza F. Hipertensión pulmonar persistente neonatal. *Acta Pediatr Esp*. 2006; 64: 208-218.
8. Bustamante H, De la Ossa C. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: un enfoque hacia el entendimiento de la fisiopatología . *PRECOP . Volumen 13 Número 2*
9. Steinhorn R.H, Farrow K.N. Pulmonary Hypertension in the Neonate. *NeoReviews Vol.8 No.1, January 2007*.
10. Santos-Martínez LE, Jiménez-Santos M, Guillermo Arenas J, Moreno-González A. y Medina-Concebida L.E. Tratamiento combinado de sildenafil e iloprost inhalado en paciente pediátrica con hipertensión arterial pulmonar grave. *Arch Cardiol Mex*. 2015; 85(1):80-90
11. Gasque Góngora JJ. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Revista Mexicana de Pediatría . Vol. 76, Núm. 5 ,Septiembre-Octubre 2009 ; 220-230*
12. Maroun J. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review .*Frontiers in pediatrics* September 2013, Volume 1, Article 23
13. Steinhorn R.H . Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. *Pediatr Clin North Am*. 2012 October ; 59(5): 1129–1146
14. Lakshminrusimha S, Corinne L, Leach B. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Seminars in Perinatology* , 2 015.
15. Kahveci H, Yilmaz O, Zeynep Avsar U, Ciftel M, Kilic O. Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost in the Treatment of Pulmonary Hypertension of the Newborn Pediatric Pulmonology. *Doi 10.1002/ppul.22985, 2014*

16. Miranda-Del-Olmo H. *Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro. Rev Med Hosp Gen Mex* 2003; 66 (1): 22-28
17. Steurer MA , Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC , Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics Volume 1 :39, number 1 , January 2017: e2*
18. Bendapudi P, Gangadhara Rao G, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatric Respiratory Reviews, 2015.*
19. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C y Mitchell A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Late Pregnancy and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn . *Pediatrics Volume 131, Number 1, January 2013.*
20. Hakeem A, Mohsen A y Salah Amin A. Risk Factors and Outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Neonatal Intensive Care Unit of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol. 2013 Apr-Jun; 2(2): 78–82.*
21. Razzaq A, Quddusi AI, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci .2013; 29(5):1099-1104. doi:http://dx.doi.org/10.12669/pjms.295.3728*
22. Winovitch KC , Padilla L, Hamsary M, Lagrew DC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn following elective cesarean delivery at term. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, November 2011; 24(11): 1398–1402.*
23. Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ Werler MM , Louik C. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics Volume 120, Number 2, August 2007*
24. Golombek S, Sola A, Lemus L, y Miembros del Consenso de SIBEN. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién nacido. *NeoReviews 2017;18;e327*
25. Rohana J, Yun Boo N, Chandran V, Sarvananthan R. Neurodevelopmental Outcome of Newborns with Persistent Pulmonary Hypertension. *Malaysian J Med Sci. Oct-Dec 2011; 18(4): 58-62*