

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**HIPERTENSIÓN PULMONAR
ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAFÍA
EN PREMATUROS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR:
FRECUENCIA, EVOLUCIÓN Y FACTORES DE RIESGO**

por

Antonio Javier Cartón Sánchez

TESIS DOCTORAL

Madrid
-2016-

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**HIPERTENSIÓN PULMONAR
ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAFÍA
EN PREMATUROS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR:
FRECUENCIA, EVOLUCIÓN Y FACTORES DE RIESGO**

por

Antonio Javier Cartón Sánchez

Memoria que se presenta para optar al grado de
DOCTOR EN MEDICINA

Dirigida por los doctores M. J. Del Cerro Marín
y F. Gutiérrez-Larraya Aguado.

Tutor: Prof. em. Dr. J. Quero Jiménez

Madrid
2016

A mis padres y hermanos

A Julia. A Juan

El orden que imagina nuestra mente
es como una red, o una escalera,
que se construye para llegar hasta algo.
Pero después hay que arrojar la escalera,
porque se descubre que, aunque haya servido,
carecía de sentido.ⁱ

The game of science is, in principle, without end.
He who decides one day that scientific statements
do not call for any further test,
and that they can be regarded as finally verified,
retires from the game.ⁱⁱ

Ὁ βίος βραχύς,
ἢ δὲ τέχνη μακρή,
ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς,
ἢ δὲ πείρα σφαλερή,
ἢ δὲ κρίσις χαλεπή.ⁱⁱⁱ

Agradecimientos

Agradezco profundamente a la **Dra. del Cerro** la idea original del estudio, su papel en la consecución de los medios para la realizarlo, su constante preocupación por su desarrollo, y su participación en el seguimiento clínico de los pacientes. Al **Dr. Quero** le debo valiosas aportaciones intelectuales en la fase de diseño del protocolo de estudio y su generosa disposición a la discusión de las implicaciones clínicas del trabajo. También tengo una deuda de gratitud con el **Dr. Pérez**, que colaboró en la discusión del proyecto y me proporcionó información muy pertinente para su diseño. Al **Dr. Gutiérrez-Larraya** le agradezco sus aportaciones críticas al manuscrito y el apoyo cotidiano que me ha permitido compatibilizar la realización del trabajo con la práctica clínica exigente que demandan nuestros pacientes, y avalar con hechos lo que es fácil de desear con palabras.

A la **Dra. Madero** le reconozco su paciente disponibilidad para la revisión estadística del estudio, y que no sólo haya respondido a mis inquietudes sino que haya contribuido a mi corrección de errores y aprendizaje. Con la **Dra. Bret** ha compartido momentos de inquietud y emoción, y he podido desarrollar mi interés por la imagen biomédica; como con todos los mencionados en esta sección, estas palabras no hacen justicia a la deuda contraída, pero lo intentan. La **Dra. Burgueros** ha soportado con estoica ataraxia mis tribulaciones y dolores del parto: "Ταράσσει τοὺς ἀνθρώπους οὐ τὰ πράγματα, ἀλλὰ τὰ περὶ τῶν πραγμάτων δόγματα". Ha sido una experiencia enriquecedora trabajar con la **Dra. Salas, la Dra. Díaz** y la **Dra. Cordeiro**, que han colaborado en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes de forma fundamental. También agradezco a neonatólogos y personal de enfermería su ayuda durante la realización del estudio. A **David** y a **Julio** les agradezco su amistad y sus consejos orientadores en este trabajo. A **γλαυκώπης Julia**, lo último y espero que también lo primero. Y a **Juan**, que ya llega.

A los padres de los pacientes quiero dedicarles un apartado especial de gratitud. Estando en situaciones desconocidas para muchos de nosotros, y claramente preocupados en la atención médica recibida por sus hijos para que obtuvieran los mejores resultados que podíamos darles, se prestaron a participar en un estudio cuyos potenciales beneficios iban más allá de sus propios hijos.

Y a los maestros de la *concinmitas* y de evitar que las palabras interfieran con lo que se quiere decir.

ÍNDICE

Resumen	V
[Resumen en inglés]	VI
Abreviaturas y siglas.....	VII
Clases de recomendación y niveles de prueba	IX
Lista de tablas.....	X
Lista de figuras.....	XII
1. TRASFONDO.....	1
1.1 EL PROBLEMA CLÍNICO.....	2
1.2 ESTADO DEL PROBLEMA.....	4
1.2.1 Panorámica de la EVP pediátrica y situación de la HP asociada a DBP	4
1.2.2 Circulación pulmonar en desarrollo y RVP.....	9
1.2.3 Relación de la HP con la DBP.....	18
1.2.4 Evaluación clínica de la HP neonatal y la asociada con DBP	30
1.2.5 Tratamiento de la HP neonatal y asociada con DBP	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	44
2.1 HIPÓTESIS.....	45
2.2 OBJETIVOS.....	45
2.2.1 PRINCIPAL.....	45
2.2.2 SECUNDARIOS	46

3. PACIENTES Y MÉTODOS	47
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	48
3.1.1. Lugar.....	48
3.1.2. Población del estudio y criterios de selección	48
3.1.3. Períodos del estudio	50
3.1.4. Protocolo y ecocardiogramas.....	50
3.1.5. Variables del estudio y definiciones operativas	53
3.1.5.1. Variables resultado.....	53
3.1.5.2. Factores clínicos considerados.....	54
3.1.5.3. Hallazgos en pruebas complementarias.....	59
3.1.6. Estimación del tamaño muestral	62
3.2 EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA HEMODINÁMICA PULMONAR	63
3.2.1. Fundamentos del estudio ecocardiográfico de la HP y parámetros estimadores.....	63
3.2.2. Aplicación clínica de la ecocardiografía y rendimiento diagnóstico en la HP	69
3.2.3. Justificación de la definición no invasiva de HP.....	70
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
3.3.1. Hipótesis estadísticas derivadas de las hipótesis de investigación.....	73
3.3.2. Índices resumen de la presentación de los datos	73
3.3.3. Pruebas estadísticas empleadas.....	74
3.3.4. Programas estadísticos	76
3.4 DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.....	77

4. RESULTADOS	78
4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO	79
4.1.1. Características de la cohorte de estudio	79
4.1.1.1. Variables personales	79
4.1.1.2. Antecedentes obstétricos y perinatales	80
4.1.1.3. Características de la reanimación neonatal, y del manejo y la situación respiratoria.....	81
4.1.1.4. Comorbilidad médico-quirúrgica y tratamientos recibidos.....	82
4.1.2. Frecuencia de HP en la cohorte y estimación poblacional.....	83
4.1.3. Variables pronóstico secundarias	84
4.1.3.1 Eventos adversos	84
4.1.3.2 Hallazgos obtenidos en pruebas adicionales.....	85
A. Hallazgos objetivados en las angio-TC torácicas	85
B. Hallazgos de los estudios hemodinámicos invasivos.....	94
C. Hallazgos anatomopatológicos	98
4.2 ESTUDIO ANALÍTICO	100
4.2.1. Asociación del sexo y variables antropométricas con HP	100
4.2.2. Asociación de variables obstétricas y perinatales con HP	104
4.2.3. Asociación de variables relacionadas con la reanimación y el manejo respiratorio con HP	106
4.2.4. Asociación de comorbilidad médica con HP	110
4.2.5. Asociación de eventos adversos de morbimortalidad con HP.....	113

5. DISCUSIÓN	115
5.1. LA HP FUE FRECUENTE DURANTE EL INGRESO NEONATAL, PERO SE RESOLVIÓ EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES	116
5.2. LA HP SE ASOCIÓ CON MAYOR MORBIMORTALIDAD.....	122
5.3 INTERPRETACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LA HP CON FACTORES CLÍNICOS.....	125
5.3.1 Los pacientes con HP fueron más inmaduros.	125
5.3.2 El ductus arterioso que precisó cirugía fue un factor de riesgo de HP	126
5.3.3. Hubo una ausencia de asociación con determinados factores establecidos del desarrollo de DBP	129
5.3.4 Hubo una ausencia de asociación independiente de EG y PRN de la HP con la morbilidad médico-quirúrgica	130
5.4 INTERPRETACIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	132
5.4.1. Las angio-TC torácicas realizadas en la cohorte fueron escasas, y ofrecieron información sobre alteraciones parenquimatosas y vasculares.	132
5.4.2. Los cateterismos cardiacos realizados fueron anecdóticos, y ofrecieron información esperable fisiopatológicamente	136
5.4.3 Los hallazgos histológicos pulmonares fueron propios de un fenómeno de detención del desarrollo.....	137
5.5 LÍNEAS CLÍNICAS FUTURAS DE ESTUDIO IMPLICADAS	140
5.6 LIMITACIONES.....	145
6. CONCLUSIONES.....	146
REFERENCIAS	149

Resumen

Trasfondo

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación evolutiva de los recién nacidos prematuros (RNPT) con displasia broncopulmonar (DBP). En nuestro medio, disponemos de escasa información epidemiológica sobre la HP asociada a DBP.

Objetivos

Nuestro objetivo primario fue definir la frecuencia de HP asociada a DBP establecida por ecocardiografía durante el ingreso hospitalario neonatal. Los objetivos secundarios fueron establecer la asociación de HP con morbilidad, analizar potenciales factores de riesgo y describir los hallazgos obtenidos en otras pruebas complementarias de imagen.

Pacientes y Métodos

Reclutamos prospectiva y consecutivamente, entre 2010 y 2012, recién nacidos prematuros (edad gestacional [EG] menor o igual a 30 sem+6 días y /o peso al nacimiento [PRN] menor o igual a 1500g) que desarrollaron DBP según los criterios de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos. Evaluamos la aparición de signos ecocardiográficos compatibles con HP a partir de los 2 meses de vida o antes del alta hospitalaria. Seguimos la evolución hasta el año de vida (persistencia o resolución de los signos de HP, mortalidad, duración de hospitalización, rehospitalización).

Resultados

De 84 RNPT con DBP, encontramos 22 casos con signos ecocardiográficos de HP, la mayoría en formas moderadas o graves de DBP. Los signos de HP persistieron al año de vida en 3 pacientes. En el seguimiento, hubo 3 fallecimientos en la cohorte global, todos en el grupo de HP durante el ingreso. Los pacientes con HP tuvieron más eventos adversos (mortalidad o estancia hospitalaria prolongada o reingresos tras el alta; 68% frente a 35%, $p=0,01$) que el grupo sin HP. El grupo de la cohorte con HP fue de PRN y EG medios menores que el grupo sin HP (806 g frente a 923g, $p=0,03$; 26 semanas frente a 27,3 semanas, $p=0,005$), precisó de mayor duración de ventilación mecánica (duración mediana de 41 días frente a 6 días, $p<0,001$), y estuvo más tiempo hospitalizado (126 días frente a 86 días, $p<0,001$). El cierre quirúrgico del ductus se asoció, de forma independiente a peso y EG, con el desarrollo de HP (*odds ratio* ajustada de 4,13 [1,34-12,77]). Encontramos malformaciones vasculares (colaterales sistémico-pulmonares, estenosis de venas pulmonares) potencialmente relevantes en pruebas adicionales de imagen torácica (angiotomografía computarizada torácica) que definieron la extensión de la afectación pulmonar de estos pacientes.

Conclusiones

La HP fue un hallazgo ecocardiográfico frecuente (al menos uno de cada seis pacientes en la inferencia poblacional) en RNPT que desarrollaron DBP, y aunque se resolvió en la mayoría de los supervivientes durante el primer año de vida, se asoció con eventos adversos de morbilidad más frecuentes. El ductus que precisó cirugía fue un factor de riesgo de HP.

[Resumen en inglés]

Background

Pulmonary hypertension (PH) complicates the evolution of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia (BPD). Epidemiological data about DBP-associated PH is scarce in Spain.

Aims

We primarily aimed to define the frequency of DBP-associated PH, as established by echocardiography, during the neonatal admission. Secondly, we aimed to assess the association of PH to morbidity and mortality, to analyse potential risk factors, and describe image findings in ancillary tests.

Patients and Methods

Between 2010 and 2012, we prospectively, consecutively recruited preterm newborns (gestational age[GE] equal or under 30 weeks plus 6 days and/or birth weight [BW] equal or under 1500 grams) who developed BPD according to National Institutes of Health criteria. We assessed the presence of echo signs compatible with PH beyond two months of life of before discharge, following evolution until the first year of life (persistence of resolution of PH; mortality, length of hospital stay, or readmission).

Results

22 out of 84 preterm newborns with BPD showed echographic signs of PH, most with moderate or severe BPD. PH signs persisted in 3 patients at one year. At follow-up, there were 3 deaths in the full cohort, all in the PH group. Patients with PH had more adverse events (composite of death or prolonged hospital stay or readmission after neonatal discharge; 68% vs. 35%, $p=0.01$) than the group without PH. PH cohort had both lower mean birth weight and gestational age than the group without PH (806 g vs. 923 g, $p=0.03$; 26 weeks vs. 27.3 weeks, $p=0.005$, required longer support on mechanical ventilation (median duration of 41 days vs. 6 days, $p<0.001$), and had longer hospital stay (median stay of 126 days vs. 86 days, $p<0,001$). Surgical closure of a ductus arteriosus was associated with development of PH, independently of birth weight and gestational age (adjusted odds ratio of 4.13 [1.34-12.77]). We found vascular anomalies (systemic-to-pulmonary collaterals, pulmonary vein stenosis) in ancillary image testing (chest angio-computed tomography scan) defining the extent of lung damage.

Conclusions

PH was a frequent echo finding (at least one in six patients, as inferable population-wide) in preterm newborns who developed BPD. Although PH resolved in most of the survivors in the first year of life, it was associated with more adverse events of morbidity and mortality. Surgical closure of a ductus arteriosus was a risk factor for PH.

Abreviaturas y siglas

ABC	área bajo la curva [operador-receptor], o estadístico c	EHE	[<i>epidermal growth factor</i>] enfermedad hipertensiva del embarazo
AD	aurícula derecha	ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
AHA	American Heart Association [Asociación del Corazón de los EE UU]	ET	endotelina
cAMP	AMP (monofosfato de adenosina) cíclico [<i>cyclic adenosine monophosphate</i>]	EVP	enfermedad vascular pulmonar
angio-TC	angiotomografía computarizada	F _I O ₂	fracción inspirada de O ₂
ATS	American Thoracic Society [Sociedad Torácica de los EE UU]	FIV	fecundación <i>in vitro</i>
BMP-R1	receptor tipo 1 de la proteína morfogenética ósea [<i>bone morphogenetic protein-receptor, type 1</i>]	FOP	foramen ovale permeable
BNP	péptido natriurético cerebral [<i>brain natriuretic peptid</i>]	HP	hipertensión (arterial) pulmonar
NT-proBNP	fracción N terminal del pro-BNP	HPPRN	hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
CC	cardiopatía congénita	HULP	Hospital Universitario La Paz
CIA	comunicación interauricular	IC 95%	intervalo de confianza del 95%
CIR	Crecimiento intrauterino retardado	IGF-1	factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1 [insuline-like growth factor, type 1]
CIV	comunicación interventricular	IP	insuficiencia o regurgitación de la válvula pulmonar
CPAP	presión continua positiva en la vía aérea [<i>continuous positive airway pressure</i>]	IT	insuficiencia o regurgitación de la válvula tricuspídea
CSP	colateral sistémico-pulmonar	IV	intravenoso
CTGF	factor de crecimiento del tejido conectivo [<i>connective tissue growth factor</i>]	MIP	proyección de la mínima intensidad radiológica [<i>minimum intensity projection</i>]
CVD	crecimiento ventricular derecho	MPR	reconstrucción en múltiples planos [multiplanar reconstruction]
DAP	ductus arterioso permeable	NEC	enterocolitis necrosante [<i>necrotizing enterocolitis</i>]
DBP	displasia broncopulmonar	NICHD	Instituto Nacional (de los EE UU) para la Salud Infantil y el Desarrollo humano [National Institute of Child Health and Human Development]
DE	desviación estándar	NIH	Institutos Nacionales de la Salud de EE UU [<i>National Health Institutes</i>]
DLP	producto dosis-longitud (<i>dose-length product</i>)	NO	óxido nítrico (iNO, óxido nítrico inhalado)
ECG	electrocardiograma (12 derivaciones de superficie)		
EGF	factor de crecimiento epidérmico		

OMS	Organización Mundial de la Salud	RM	resonancia magnética
		RxT	radiografía simple de tórax
OR	odds ratio (cociente o razón entre odds o ventajas)	ROP	retinopatía de la prematuridad (<i>retinopathy of prematurity</i>)
p	valor p (error α o tipo I)	RVP	resistencia vascular pulmonar
ΔP	diferencia o gradiente de presiones	RVS	resistencia vascular sistémica
PAD	presión en la aurícula derecha	SAM	suceso adverso de morbimortalidad
PAP	presión en la arteria pulmonar	TC	tomografía computarizada (torácica)
PAPd	presión diastólica en la arteria pulmonar	TGF- β	factor de crecimiento transformante- β (<i>transforming growth factor- β</i>)
PAPm	presión media en la arteria pulmonar	UH	Unidades Hounsfield
PAPs	presión sistólica en la arteria pulmonar	UW	unidades Woods
PAS	presión arterial (sistémica) sistólica	VAFO	ventilación [mecánica] de alta frecuencia, oscilatoria
PCWP	presión capilar de enclavamiento pulmonar [<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>]	VCI	vena cava inferior
PDE-5	[enzima] fosfodiesterasa tipo 5 específica de cGMP (<i>cGMP-specific phosphodiesterase [enzyme] type 5</i>)	VD	ventrículo derecho
PDGF	factor de crecimiento derivado de plaquetas [<i>platelet derived growth factor</i>]	VEGF	vascular endothelium growth factor
PECAM-1	Molécula de adhesión endotelio-plaqueta, tipo 1 [<i>platelet endothelial cell adhesion molecule, type 1</i>]	VI	ventrículo izquierdo
PPI	presión positiva intermitente	VMC	ventilación mecánica
ppm	partes por millón	V/Q	relación entre la ventilación (V) y la perfusión (Q) [pulmonares]
PSVD	presión sistólica del ventrículo derecho	VR-3D	[técnica de] reconstrucción de volumen- tridimensional (<i>volume rendering [technique]- tridimensional</i>)
PRN	peso de recién nacido		
Qp	flujo sanguíneo, o perfusión, pulmonar		
Qs	flujo sanguíneo, o perfusión, sistémica		
ReHiPed	Red de Hipertensión pulmonar Pediátrica		

Clases de recomendación. Niveles de prueba

En este trabajo, adoptamos la terminología de clases de recomendación y de niveles de prueba de la Sociedad Europea de Cardiología (v.g. Galiè et al. Eur Heart J. 2009; 30:2493-537).

Clases de recomendación (formulación y fundamento)

- I *"El procedimiento debe realizarse, está recomendado, o está indicado."* Pruebas o acuerdo general de que un tratamiento determinado o un procedimiento es beneficioso, útil, efectivo.

- II *[Debería o podría realizarse el procedimiento].* Pruebas conflictivas y/o divergencia de opinión sobre la utilidad o eficacia de un tratamiento determinado o un procedimiento.
 - IIa *"Es razonable o se debería realizar el procedimiento."* El peso de las pruebas o la opinión está a favor de su utilidad o eficacia.
 - IIb *"Podría considerarse realizar el procedimiento."* La utilidad o la eficacia están menos establecidas por las pruebas o la opinión.

- III *"El procedimiento no debe realizarse (no es útil o resulta perjudicial), no está recomendado, o no está indicado."* Pruebas o acuerdo general de que un tratamiento determinado o un procedimiento NO es beneficioso, útil, efectivo, o de que en algunos casos podría ser dañino.

Niveles de prueba (tipo y orígenes de evidencias)

- A Se evalúan distintas poblaciones. Los datos se derivan de múltiples ensayos clínicos controlados o de meta-análisis (los resultados a partir de análisis *post hoc* o de subgrupos de ensayos clínicos la mayoría de las veces no satisfacen este nivel de prueba A).

- B Se evalúan poblaciones limitadas. Los datos se derivan de un único ensayo clínico aleatorizado o de ensayos no aleatorizados grandes.

- C Se evalúan poblaciones muy limitadas. Los datos se derivan de la opinión de un consenso de expertos, estudios de casos, prácticas habituales o registros.

Lista de tablas

<u>Tabla 1.</u> Clasificación clínica de la OMS de la HP.....	5
<u>Tabla 2.</u> Subcategorías del grupo 3 de la Clasificación de la OMS de la HP	7
<u>Tabla 3.</u> Esquema de las 10 categorías básicas de la EVP pediátrica.....	7
<u>Tabla 4.</u> Teorías explicativas de la formación embrionaria de los vasos pulmonares y distinta participación de la angiogénesis y de la vasculogénesis.....	14
<u>Tabla 5.</u> Diferencias clínicas y etiopatogénicas entre la antigua DBP y la nueva DBP	19
<u>Tabla 6.</u> Objetivos, clase y nivel de evidencia de la recomendación de distintas pruebas diagnósticas en pacientes pediátricos con sospecha clínica de HP.....	33
<u>Tabla 7.</u> Manejo de la DBP inicial y establecida.....	39
<u>Tabla 8.</u> Tratamientos en estudio de la HP.....	43
<u>Tabla 9.</u> Criterios diagnósticos de DBP y estadios de gravedad.....	50
<u>Tabla 10.</u> Definiciones operativas no invasivas de HP improbable y HP posible	53
<u>Tabla 11.</u> Elementos y puntuaciones de la prueba de Apgar.....	56
<u>Tabla 12.</u> Estadios de la NEC.....	58
<u>Tabla 13.</u> Estadios ecográficos de la HIV	58
<u>Tabla 14.</u> Clasificación Internacional de los estadios de la ROP.	59
<u>Tabla 15.</u> Características personales de la cohorte global.	79
<u>Tabla 16.</u> Antecedentes obstétricos y perinatales.....	80
<u>Tabla 17.</u> Características de la reanimación neonatal y del manejo y la situación respiratoria de la cohorte global.....	81
<u>Tabla 18.</u> Comorbilidad médico-quirúrgica de la cohorte global.....	83
<u>Tabla 19.</u> Frecuencia de uso en la cohorte de los fármacos vasodilatadores.	83
<u>Tabla 20.</u> Variables pronóstico de la cohorte global.	85

<u>Tabla 21.</u> Sexo, edad en el momento de realización de la prueba, grado de DBP y presencia de signos ecocardiográficos de HP en los pacientes a los que se realizó angio-TC torácica.....	86
<u>Tabla 22.</u> Hallazgos en la angio-TC torácica	87
<u>Tabla 23.</u> Presiones obtenidas durante el cateterismo.....	95
<u>Tabla 24.</u> Frecuencia de sexo masculino y de CIR en los grupos sin y con HP.....	100
<u>Tabla 25.</u> Prueba t de Student que compara las medias de EG y de PRN entre los grupos sin y con HP	101
<u>Tabla 26.</u> Prueba t de Student de la media de edad materna entre el grupo sin HP y el grupo con HP.	104
<u>Tabla 27.</u> Frecuencias de distintas variables obstétricas y perinatales en los grupos sin HP y con HP, OR y nivel de significación estadística	105
<u>Tabla 28.</u> Puntuaciones Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida en los grupos sin HP y con HP.....	107
<u>Tabla 29.</u> Asociación de la HP con variables respiratorias de manejo y situación.....	108
<u>Tabla 30.</u> Asociación de la HP con la duración de VM y estancia hospitalaria.....	109
<u>Tabla 31.</u> Asociación de la HP con variables de comorbilidad médico-quirúrgica.....	111
<u>Tabla 32.</u> Asociación de la HP con la variables resultado de evento adverso de morbimortalidad.....	113
<u>Tabla 33.</u> Programa de investigación de HP en prematuros con DBP	143
<u>Tabla 34.</u> Secuencia de manejo y diagnóstico del prematuro con DBP que desarrolla signos de HP	144

Lista de figuras

Figura 1. Grupos diagnósticos de la OMS notificados en el registro español ReHiPed ..	8
Figura 2. Diagnósticos más frecuentes en el registro ReHiPed.....	8
Figura 3. Estadios del desarrollo y del crecimiento pulmonar normales.	9
Figura 4. Evolución del desarrollo arterial pulmonar.....	10
Figura 5. Corte microscópico del pulmón en fase alveolar.....	14
Figura 6. Corte microscópico del pulmón en fase alveolar, detalle.....	14
Figura 7. Teorías explicativas y factores involucrados de la antigua DBP y de la nueva DBP nueva.	18
Figura 8. Características histológicas de la antigua y la nueva DBP.....	20
Figura 9. Factores clínicos perinatales y postnatales asociados de desarrollo de DBP ...	22
Figura 10. Respuesta inflamatoria como vía final común del mecanismo de lesión pulmonar en la DBP.....	25
Figura 11. Participación de factores de crecimiento con efectos vasculares en la etiopatogenia de la DBP.....	25
Figura 12. La hipótesis vascular.....	28
Figura 13. Agentes lesivos sobre la circulación pulmonar en desarrollo y consecuencias sobre su estructura, función y crecimiento.....	29
Figura 14. RxT en proyección posteroanterior de un lactante con antecedentes de prematuridad que ha desarrollado DBP y presenta signos de HP.....	32
Figura 15. Datos posibles de CVD en el ECG de superficie.	32
Figura 16. Farmacoterapia de la HP.....	41
Figura 17. Progresión de la EVP y su efecto en la función ventricular derecha	64
Figura 18. Curva Doppler de la IT.....	66
Figura 19. Curva Doppler de la IP.....	67
Figura 20. Posición del septo interventricular según la presión ventricular derecha.....	69
Figura 21. Evolución de la cohorte del estudio.....	79
Figura 22. Frecuencia de signos ecocardiográficos de HP en la cohorte.....	84
Figura 23. Zonas de atenuación disminuida.....	88
Figura 24. Bullas grandes.....	88
Figura 25. Bullas gigantes.....	89
Figura 26. Bullas de pequeño tamaño	89

Figura 27. Bronquiectasias	90
Figura 28. Opacidades subpleurales.....	90
Figura 29. Opacidades lineales.....	91
Figura 30. Engrosamiento peribronquial	91
Figura 31. <i>Pulmón en arado.</i>	92
Figura 32. Estenosis de venas pulmonares	92
Figura 33. Dilatación del tronco y las grandes arterias pulmonares centrales(**). VR-3D: Visión modificada anterior (A) y posterior (B).....	93
Figura 34. Colateral sistémico.....	93
Figura 35. Angiocardiografía. A. Inyección sobre arteria pulmonar izquierda. B y C. Recirculación, que muestra el retorno venoso pulmonar.....	96
Figura 36. Angiocardiografía. Tronco pulmonar y arterias pulmonares principales muy dilatados.....	97
Figura 37. Angiocardiografía. Colateral (flecha) desde aorta descendente.....	97
Figura 38. Cortes histológicos del pulmón y detalles	99
Figura 39. Gráfico de efectos que muestra las OR de sexo masculino y de CIR	100
Figura 40. Diagrama de cajas de la distribución de la EG según la presencia de HP	101
Figura 41. Diagrama de cajas de la distribución del PRN según la presencia de HP.	102
Figura 42. Curva receptor-operador de la capacidad discriminante de HP de la EG	103
Figura 43. Curva receptor-operador de la capacidad discriminante de HP de la PRN..	103
Figura 44. Diagrama de cajas de la distribución de la edad materna según la presencia de HP.	105
Figura 45. Gráfico de efectos que muestra las OR de variables obstétricas y perinatales.....	106
Figura 46. (A). Puntuación Apgar al minuto de vida en los grupos sin HP y con HP. (B) Puntuación Apgar a los 5 minutos de vida en los grupos sin HP y con HP.....	107
Figura 47. Diagrama de cajas que representa la duración de VM en los grupos sin HP y con HP.....	109
Figura 48. Diagrama de cajas que representa la duración de la hospitalización en los grupos sin HP y con HP	109
Figura 49. Gráfico de efectos que muestra las OR de variables de comorbilidad médico- quirúrgica para HP.....	112
Figura 50. Gráfico de efectos que muestra las OR de las variables DAP que precisó cirugía y ROP con la HP.....	112

Figura 51. Asociación de la HP con la variable pronóstico principal	113
Figura 52. Gráfico de efectos que muestra las OR de la HP con la variable pronóstico principal.....	114

1. TRASFONDO

1.1 EL PROBLEMA CLÍNICO

Desde la década de 1980, el nacimiento prematuro está aumentando en todos los países, y aunque se han logrado importantes avances en la supervivencia, la prematuridad se sigue asociando con complicaciones médicas que afectan la calidad de vida de los niños¹⁻⁷. Una de las secuelas más frecuentes de la prematuridad es la displasia broncopulmonar (DBP)⁸⁻¹¹. Como consecuencia de una lesión sobre el parénquima pulmonar, la DBP se caracteriza clínicamente por dificultad respiratoria persistente, dependencia de oxigenoterapia suplementaria (en los casos más graves, de un soporte respiratorio mecánico) y alteraciones radiológicas pulmonares^{8, 9}. En un subgrupo no completamente caracterizado de prematuros con DBP, se encuentran alteraciones vasculares pulmonares añadidas (enfermedad vascular pulmonar [EVP]), cuya potencial manifestación hemodinámica es la elevación de la presión en las arterias pulmonares (hipertensión pulmonar [HP])¹²⁻¹⁴. La HP complica la evolución de los recién nacidos muy prematuros que desarrollan DBP, y lleva asociada una alta mortalidad^{13, 15}.

En los últimos años, en nuestro medio, hemos presenciado la emergencia de un subgrupo de pacientes supervivientes de la prematuridad extrema que presentan HP. Para su atención médica, la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz (HULP) colabora con el Servicio de Neonatología en la atención médica de los niños con DBP. La colaboración incluye cuidados compartidos de los pacientes en la hospitalización y el seguimiento ambulatorio en las consultas externas. En nuestra unidad, la procedencia heterogénea de estos pacientes, el carácter habitualmente retrospectivo de los datos y la información incompleta sobre factores de riesgo, pruebas diagnósticas y manejo terapéutico han limitado la investigación epidemiológica de esta población. Con todo, hemos publicado nuestra experiencia en un estudio descriptivo¹⁶ y, de forma importante, también colaboramos con registros multicéntricos españoles sobre

HP en la edad pediátrica (**R**egistro de pacientes con **h**ipertensión pulmonar **p**ediátrica, de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas; accesible desde www.rehiped.org), que recientemente han comunicado sus resultados¹⁷.

A pesar de estas iniciativas (anteriores a la aparición, durante la redacción final de este trabajo¹⁸, de guías clínicas de manejo de la HP de la edad pediátrica), la revisión de la literatura internacional que desencadena inicialmente este trabajo señala oportunidades de investigación en el subgrupo de pacientes con DBP que desarrollan HP. En concreto, existen preguntas recurrentes y no completamente satisfechas que son la base y justificación de este trabajo: ¿Cuál es la frecuencia de HP asociada a DBP en nuestro medio? ¿La HP está asociada o identifica a un subgrupo con pronóstico más desfavorable, en términos de mortalidad y morbilidad? ¿Podemos identificar factores clínicos asociados y presumiblemente etiopatogénicos del desarrollo de HP? ¿Qué información nos proporcionan las pruebas complementarias de imagen torácica?

1.2 ESTADO DEL PROBLEMA

1.2.1 Panorámica de la EVP pediátrica y situación de la HP asociada a DBP

Se está progresando enormemente en todos los ámbitos de la atención médica de los pacientes con HP. Desde las descripciones de Servet de la circulación menor, basadas en textos medievales árabes como los de Ibn al-Nafis¹⁹, pasando por los hallazgos histológicos de Romberg sobre la *esclerosis vascular pulmonar*²⁰ y la vinculación de Eisenmenger de la cianosis y la disnea con los *defectos septales de las cámaras cardiacas*²¹, hasta la creación actual de unidades asistenciales especializadas y multidisciplinarias, la circulación pulmonar, en situaciones de salud y enfermedad, es motivo de cada vez mayor dedicación en investigación básica y clínica. Así, en los últimos años, se ha producido una aparición explosiva de nuevos tratamientos antihipertensivos pulmonares destinados a mejorar la situación de un grupo de enfermos relativamente olvidado²²⁻²⁴. Sin embargo, en la atención médica de la población pediátrica, suele darse una menor traslación directa de las innovaciones terapéuticas, en comparación con la población adulta. El retraso o la no llegada de innovaciones podrían explicarse por la escasa prevalencia de HP en la población general pediátrica, el estado inicial de los registros epidemiológicos y su escasa explotación, y las dificultades de diseñar ensayos clínicos, con muchos tratamientos empleados de forma anecdótica, compasiva o fuera de indicación oficial (*off-label*)^{25, 26}. Cabría pensar que estamos perdiendo ocasiones de intervención y tratamiento precoz, para actuar antes de fases irreversibles de una enfermedad de mal pronóstico. La necesaria toma de conciencia se iniciaría con una comunicación y coordinación de esfuerzos entre especialistas dedicados al cuidado de los niños con HP, lo cual optimizaría los recursos destinados a luchar contra la enfermedad. Un primer paso para

entender la enfermedad es el establecer y consensuar definiciones y clasificaciones.

En pediatría, la HP comprende un conjunto heterogéneo de enfermedades que afectan la vascularización y hemodinámica pulmonares. La definición y criterios diagnósticos empleados en adultos se basan en la medición invasiva, mediante cateterismo cardiaco, de la presión arterial pulmonar media (PAPm), que se encuentra elevada respecto a unos valores de referencia²⁷ (ver Sección 1.2.4). A partir de la información hemodinámica, en los simposios sucesivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Evian, Venecia y Dana Point, con la última revisión elaborada en Niza en 2013 (ver **Tabla 1** y **Tabla 2**)^{28, 29} se ha elaborado y se va actualizando una *clasificación con intención terapéutica* que enfatiza el mecanismo principal de elevación de la presión pulmonar. La última actualización, además, considera el papel de los mecanismos de desarrollo pulmonar (con un origen perinatal en algunas enfermedades) que ocurren en niños³⁰, sin hacer hincapié en la posible participación simultánea de diversos elementos etiopatogénicos.

Categoría	Descripción y subgrupos
1	Hipertensión arterial pulmonar.
1'	Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.
1''	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
2	Hipertensión pulmonar por enfermedad del corazón izquierdo.
3	Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y/o hipoxia.
4	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
5	Hipertensión pulmonar de mecanismo multifactorial o no aclarado.

Tabla 1. Clasificación clínica de la OMS de la HP (reunión de Dana Point y actualización de la reunión de Niza en 2013)²⁸⁻³⁰.

De forma paralela, el grupo de trabajo del Instituto de Investigación Vascular Pulmonar, sección Pediátrica, propone una clasificación de consenso en 2011 (*clasificación de Panamá*; ver **Tabla 3**)³¹. Sus objetivos son "*mejorar las estrategias diagnósticas, promover una investigación clínica adecuada y mejorar nuestro conocimiento de la patogenia de la enfermedad, su fisiología y*

epidemiología, y guiar el desarrollo de modelos animales y de laboratorio de enfermedades humanas." La clasificación de consenso es de intención principalmente docente, más que, en contraposición a la la clasificación de la OMS, una guía terapéutica. Las categorías de la clasificación de Panamá están expuestas por orden decreciente de frecuencia de presentación; sin embargo, a nivel mundial, el subgrupo más frecuente puede ser el de HP asociada a cardiopatía congénita. La clasificación subraya los aspectos específicos de la HP pediátrica frente a la HP del adulto, como son los problemas de desarrollo y crecimiento pulmonar, los diversos momentos de producción de la lesión pulmonar por agentes pre- y postnatales, la influencia no sólo hemodinámica sino organogénica de la lesión vascular, y, en definitiva, las diferencias en función, estructura y genética que explicarían las distintas respuestas terapéuticas y pronóstico de los pacientes pediátricos²⁵.

La HP asociada a DBP es una categoría diferenciada de la clasificación de Panamá, perteneciente al grupo de edad neonatal y de lactantes, y que tiene como elementos etiopatogénicos claves alteraciones perinatales, tanto en la adaptación fisiológica a la respiración como en el desarrollo embrionario y fetal pulmonar³¹. En el registro español pediátrico¹⁷, el grupo 3 de la OMS es el segundo más frecuentemente notificado (ver **Figura 1**), con la DBP como la cuarta causa global de HP (y la más frecuente en su grupo; ver **Figura 2**). En el grupo 3 de la OMS, se asume que el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) es la base fisiopatológica predominante del aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) (ver sección 1.2.2); en ocasiones, puede asociarse a una sobrecirculación pulmonar (cortocircuitos izquierda-derecha mantenidos). Los desencadenantes pueden ser multifactoriales (hipoxia, agentes inflamatorios o físicos) y actuar a distintos niveles (disminución del crecimiento vascular, estenosis de venas pulmonares, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo [VI])³¹. Los pacientes con HP asociada a DBP, en resumen, configuran una población reconocida en la que es pertinente definir

con claridad sus características diferenciadas de presentación, manejo y pronóstico.

Subcategoría	Descripción
3.1	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3	Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
3.4	Apneas y trastornos respiratorios del sueño
3.5	Enfermedades de hipoventilación alveolar
3.6	Exposición crónica a grandes alturas
3.7	Enfermedades del desarrollo pulmonar
	1. Hernia diafragmática congénita
	2. Displasia broncopulmonar
	3. Displasia alveolar capilar
	4. Displasia alveolar capilar con mala alineación de venas
	5. Hipoplasia pulmonar (primaria o secundaria)
	6. Anomalías de la proteína del surfactante
	7. Glucogenosis intersticial pulmonar
	8. Proteínosis alveolar pulmonar
	9. Linfangiectasia pulmonar

Tabla 2. Subcategorías del grupo 3 de la Clasificación de la OMS de la HP, con la subcategoría de enfermedades del desarrollo pulmonar desarrollada³⁰. La DBP se encuentra encuadrada en el grupo 3, bajo la subcategoría de enfermedades del desarrollo pulmonar (subcategoría 3.7.2, en negrita).

Categoría	Descripción y subtipos
1	Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar del desarrollo o prenatal
2	Maladaptación vascular pulmonar perinatal
3	Enfermedad cardiovascular pediátrica
4	Displasia broncopulmonar
5	Enfermedad vascular hipertensiva pediátrica aislada
6	Síndromes malformativos congénitos con enfermedad vascular hipertensiva pulmonar multifactorial
7	Enfermedad pulmonar pediátrica
8	Enfermedad tromboembólica pediátrica
9	Exposición pediátrica a hipoxia hipobárica
10	Enfermedad vascular pulmonar pediátrica asociada a enfermedad multisistémica

Tabla 3. Esquema de las 10 categorías básicas de la EVP pediátrica. Tomado y adaptado de Cerro et al³¹.

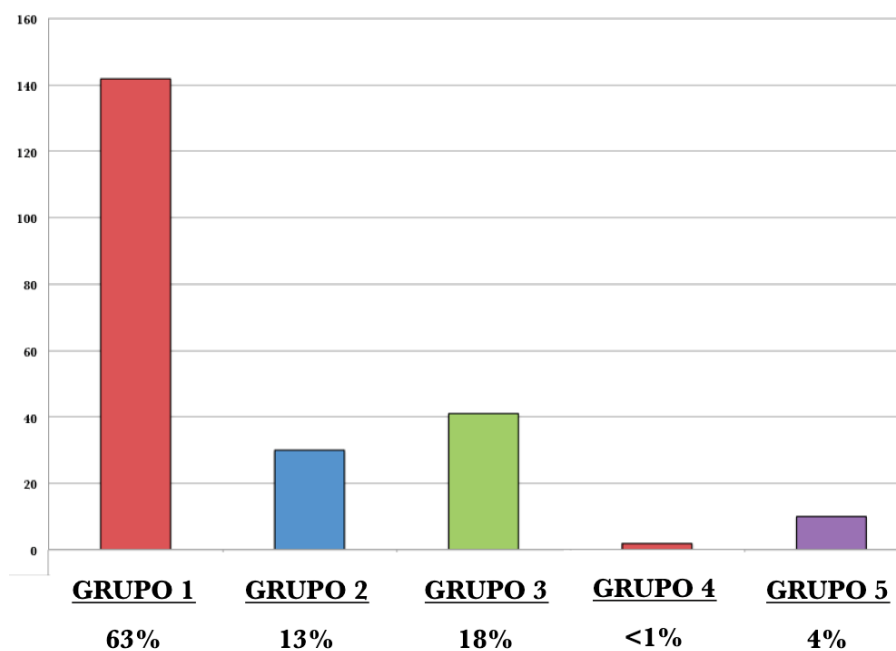


Figura 1. Grupos diagnósticos de la OMS notificados en el registro español ReHiPed¹⁷. [Cada división del eje vertical=20 pacientes.]

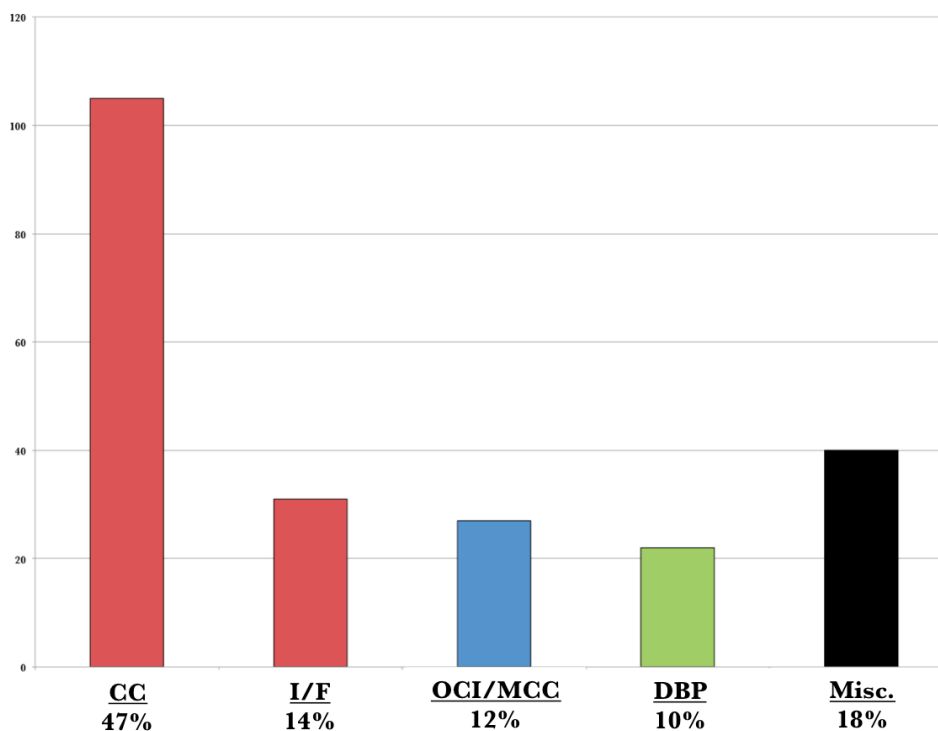


Figura 2. Diagnósticos más frecuentes en el registro ReHiPed¹⁷. [CC=Asociado a cardiopatía congénita. I/F=Formas idiopáticas/familiares. OCI/MCC=Obstrucción congénita o adquirida del corazón izquierdo/miocardopatía congénita. Misc=Misclánea. Cada división del eje vertical=20 pacientes.]

1.2.2 Circulación pulmonar en desarrollo y resistencia vascular pulmonar

Al nacimiento, el pulmón del recién nacido prematuro es inmaduro por distintas razones. Por un lado, antes de la semana 37 de gestación, no se han completado los estadios evolutivos del desarrollo prenatal pulmonar humano (ver **Figura 3**)³²⁻³⁵. Por otro lado, tras el nacimiento, se deben producir, de forma normal y gradual, una serie de adaptaciones fisiológicas hasta la configuración adulta, aproximadamente alcanzada del cuarto al octavo año de vida. Las adaptaciones iniciales producen el paso de un patrón hemodinámico fetal, de escaso flujo pulmonar y alta RVP, a otro patrón opuesto, de gasto cardiaco pulmonar equilibrado con el sistémico y descenso de la RVP³⁶.



Figura 3. Estadios del desarrollo y del crecimiento pulmonar normales.

Tanto las alteraciones evolutivas del desarrollo pulmonar como el fracaso para realizar una transición hemodinámica perinatal adecuada pueden sustentar el aumento de la RVP, que es el mecanismo básico de la HP observada en la DBP³⁶. La comprensión del mecanismo de desarrollo alveolar y del lecho vascular subyacente, y de sus alteraciones en estados de enfermedad, parece ser crítica en la investigación actual de tratamientos efectivos para neumopatías caracterizadas por una alteración estructural alveolar³⁷. Las alteraciones del desarrollo de la circulación pulmonar explican la fisiopatología de enfermedades como la HP persistente del recién nacido (HPPRN), la hipoplasia pulmonar, la hernia diafragmática congénita, o

determinadas cardiopatías congénitas (CC)³⁷. Cada vez se reconoce más el papel de la maduración vascular pulmonar en la prematuridad y el riesgo de DBP (detención del crecimiento pulmonar, disminución de la alveolarización y vascularización dismórfica)³⁸. Para contextualizar dicho papel, en este apartado, describimos los sucesos normales del desarrollo fetal pulmonar y de la transición circulatoria perinatal, y enumeramos elementos etiopatogénicos que participarían en sus alteraciones.

Las fases del desarrollo pulmonar humano se solapan en distintos momentos de la vida fetal (ver **Figura 3**) y prosiguen en la vida posnatal. El desarrollo pulmonar comienza en la tercera semana de vida postconcepcional, con fenómenos en el parénquima y en el árbol vascular (ver **Figura 4**). A continuación, exponemos los sucesos más relevantes de cada fase^{32-35, 39, 40}:

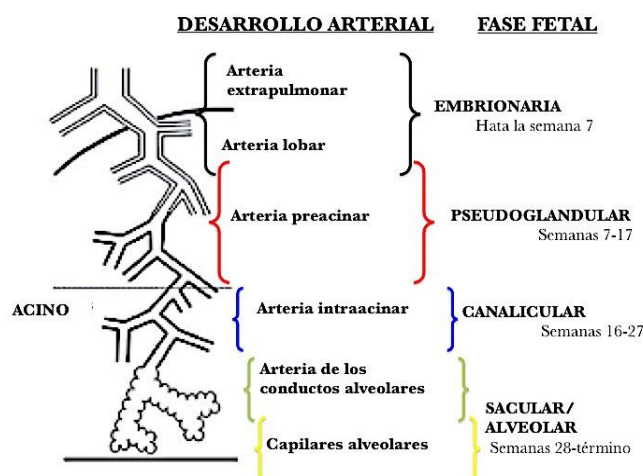


Figura 4. Evolución del desarrollo arterial pulmonar.

(1) En la fase **embrionaria, o de organogénesis** (aprox. 3^a-4^a a 7^a semana de gestación), surge el divertículo laringotraqueal, que primero se evagina de la cara ventral del intestino anterior primitivo para después comprometerse en la formación de los futuros pulmones. La porción proximal del divertículo laringotraqueal se separa dorsoventralmente del esófago primitivo y origina la tráquea rudimentaria, que da lugar, a su vez, a los bronquios principales (izquierdo

y derecho) por ramificación en el mesénquima ventrolateral (derivado del mesodermo esplácnico). De esta forma, comienza la ramificación dicotómica en túbulos: sucesivamente, se origina el árbol traqueobronquial proximal (bronquios principales y la región proximal de tráquea y laringe); las ramificaciones asimétricas dan lugar a los esbozos bronquiales secundarios (futuros lóbulos primarios pulmonares: 3 en el pulmón derecho y 2 en el pulmón izquierdo); y finalmente, la ramificación progresa hasta los bronquios terciarios (futuros segmentos broncopulmonares: 10 en el pulmón derecho y 8-9 en el pulmón izquierdo). Los esbozos pulmonares van a constar de 3 capas: una capa interna de epitelio (endodermo), una capa media de mesénquima, y una fina capa externa de células mesoteliales. La tráquea, los bronquios primarios y la vía aérea principal están tapizadas de un epitelio columnar indiferenciado.

El lecho vascular pulmonar primitivo, por su parte, se origina de las conexiones con las aurículas cardíacas: las venas pulmonares nacen como evaginaciones de la aurícula izquierda; la futura arteria pulmonar constituye parte del vaso común que sale del tracto de salida cardíaco (*truncus arteriosus*); y las ramas pulmonares, que proceden de la diferenciación del sexto arco branquial, crecen penetrando en el mesodermo (donde acompañan y se segmentan con las vías aéreas en desarrollo), y se conectan al lecho vascular en formación. Los vasos linfáticos proceden, a su vez, de las venas cardinales. Al final de esta fase, el pulmón es semejante a una glándula pequeña túbulo-acinar.

(2) En la fase **pseudoglandular** (aprox. 5^a a 7^a semana de gestación en humanos), evolucionan los segmentos proximales del árbol traqueobronquial. Hacia la semana 16, se ha completado el árbol traqueobronquial hasta los bronquiolos terminales (23 generaciones en los lóbulos inferiores). Al final de esta fase, el futuro acino pulmonar adulto surge de los túbulos y esbozos acinares de la periferia del pulmón (ramas distales de los bronquiolos terminales); este acino pulmonar comprende de 2 a 4 bronquiolos respiratorios, cada uno de los cuales termina en 6 ó 7 generaciones de conductos y sacos alveolares ramificados. Las vías aéreas se ven, en esta fase, como tubos de final ciego. Hay una diferenciación epitelial de la vía aérea proximal hacia células basales, ciliadas y no ciliadas (columnares de Clara); en el mesodermo, a su vez, hacia fibroblastos, miocitos lisos y condrocitos (estructuras musculares y cartilaginosas alrededor de la vía

aérea).

El sistema arterial intrapulmonar, por su lado, se sigue ramificando *en paralelo* a la vía aérea, con un exceso relativo de vasos pulmonares: una parte discurre con la vía aérea (vasos convencionales), y otra parte independiente de ella (vasos supernumerarios). Las venas y linfáticos se separan de los caminos arteriales, y recorren los tabiques conectivos que dividen y rodean los segmentos pulmonares. Todo esto tiene como resultado la formación de todos los vasos preacinares o distales.

(3) En la fase **canalicular** (aprox. 16-26 semanas de gestación), se prepara la futura superficie de intercambio hematogaseosa (o *membrana alveolocapilar*) por proliferación intersticial extensa de canales vasculares o capilares, y adelgazamiento y condensación del mesénquima, sobre todo a nivel de los túbulos acinares y esbozos periféricos. Los bronquiolos terminales forman pequeñas agrupaciones de túbulos y esbozos acinares cortos, cubiertos por un epitelio cuboideo; las agrupaciones, a su vez, se diferencian en el acino pulmonar; y a expensas del mesénquima circundante, el acino va evolucionando hacia bronquiolos respiratorios alveolarizados, conductos alveolares y alveolos. Se produce la especialización de las células alveolares tipo I y II; en las células tipo II aparecen cuerpos lamelares que contienen la sustancia surfactante.

Los capilares intraacinares se alinean alrededor de los espacios aéreos, y establecen contacto con el epitelio adyacente para formar la membrana alveolocapilar primitiva. El pulmón, en definitiva, aparece *canalizado* a medida que los capilares se van disponiendo alrededor de la vía aérea y en íntimo contacto con el epitelio suprayacente; en los lugares de contacto, el grosor epitelial empieza a disminuir, y es ahí donde aparecen las primeras superficies de intercambio hematogaseoso, que permiten a los recién nacidos, en esta fase, realizarlo con o sin ayuda de soporte respiratorio mecánico.

(4) En la fase **sacular** (aprox. 24 a 36-38^a semanas de gestación), comienzan a dilatarse las agrupaciones terminales de túbulos acinares y esbozos, y a expandirse hacia conductos y sáculos alveolares de pared delgada, que son transitorios; y se produce la condensación simultánea del tejido mesenquimal circundante (futura pared de la vía aérea) para iniciar la fase inicial de septación en la pared de los

sáculos. Los espacios aéreos potenciales, en este momento, están llenos de líquido amniótico. El crecimiento pulmonar se produce por la ramificación y el crecimiento periféricos de los conductos alveolares transitorios, y de esta forma se originan 3 generaciones de conductos alveolares que acaban como sáculos terminales.

Se van desarrollando, en este período, también los tabiques intersaculares e interductales, en cuyo interior se encuentra una red vascular doble. Las células epiteliales tipo II sintetizan y segregan surfactante; las células epiteliales tipo I se diferencian en los lugares opuestas a las células tipo II, enfrente de los capilares. El intersticio se va adelgazando como resultado de una disminución del depósito de fibras de colágeno, pero también va incrementándose el contenido de fibras elásticas, para la posterior septación y formación de alveolos.

(5) En la fase **alveolar** (a partir de la 36ª semana de gestación en humanos y durante la infancia), aparecen los conductos alveolares y alveolos verdaderos, por tabicación alveolar secundaria de los ductos y sáculos terminales, y madura la membrana alveolocapilar.

La red capilar doble que estaba presente en el centro de los septos alveolares gruesos (que se han ido progresivamente alargando y adelgazando) se fusiona en una única red, que es la presente en el pulmón adulto, y posteriormente el lecho vascular se va remodelando para permitir el descenso de la RVP. Se produce un incremento de hasta 35 veces del volumen de los capilares y de hasta 20 veces en la superficie de intercambio hematogaseoso (ver **Figura 5** y **Figura 6**).

A lo largo de estos procesos, se han propuesto los siguientes mecanismos básicos de formación vascular pulmonar:

- (1) a partir de otros vasos preexistentes (angiogénesis), o bien
- (2) a partir, de forma directa, de lagos sanguíneos procedentes del mesénquima periférico (vasculogénesis).

Según la participación de estos dos mecanismos, existen tres teorías explicativas actuales del desarrollo prenatal de la vascularización pulmonar, cuyas diferencias se exponen en la **Tabla 4**⁴¹⁻⁴⁴.

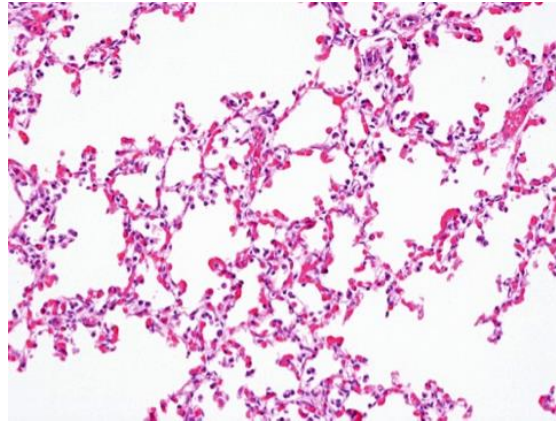


Figura 5. Corte microscópico del pulmón en fase alveolar (tinción hematoxilina/eosina). Los tabiques alveolares contiene una red abundante de capilares interalveolares de una sola capa⁴⁵.

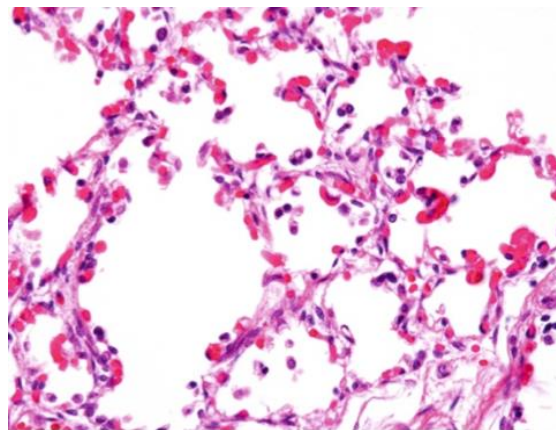


Figura 6. Corte microscópico del pulmón en fase alveolar, detalle (tinción hematoxilina/eosina). Los alveolos están cubiertos de un epitelio plano; los capilares abundantes protruyen hacia los alveolos⁴⁵.

TEORÍA	Papel de la angiogénesis	Papel de la vasculogénesis
Clásica (de Mello) ⁴¹	Formación de vasos proximales.	Formación de vasos distales (fusión con proximales en la fase pseudoglandular).
Schachtner ^{42, 43}	No interviene.	Formación de vasos distales y proximales (diferenciación directa del parénquima; desarrollo contiguo de arterias proximales y distales).
Parera ⁴⁴	Formación de vasos distales (conectados desde el principio con la circulación embrionaria).	No interviene o lo hace mínimamente.

Tabla 4. Teorías explicativas de la formación embrionaria de los vasos pulmonares y distinta participación de la angiogénesis y de la vasculogénesis.

A nivel subcelular y molecular, durante los procesos de formación vascular pulmonar, actúa un complejo de mediadores solubles (factores de crecimiento) y proteínas de membrana, y son fundamentales, sobre todo en las fases tardías del desarrollo pulmonar, las interacciones con el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁴⁰. La regulación del VEGF es compleja, está ejercida por diversas moléculas, y sucede a lo largo de la vida embrionaria, fetal y posnatal. En modelos animales, la alteración de la regulación del VEGF se manifiesta con disminución de la alveolorización⁴⁶, en ocasiones desencadenada por estímulos como la hiperoxia^{47, 48}; a su vez, la administración exógena del VEGF mejora la estructura pulmonar⁴⁹. Al VEGF, a sus receptores celulares y a sus antagonistas solubles en suero se les atribuye un papel clave en la detención del desarrollo pulmonar (alveolorización interrumpida y menor densidad vascular capilar) que aparece en el retraso de crecimiento intrauterino^{50, 51} y la preeclampsia⁵². En las fases terminales de la DBP, hay estudios que muestran que, en humanos, los prematuros presentan una disminución de la expresión del RNA mensajero y de la síntesis proteica de VEGF y su receptor, así como de los niveles de otros marcadores endoteliales como la molécula 1 de adhesión celular plaqueta-endotelio (PECAM-1) y el receptor de superficie Tie2⁵³. Se han puesto en relación otros factores de crecimiento (como el factor de crecimiento transformante α [TGF- α], el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF]⁵⁴, el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 [IGF-1], el factor de crecimiento epitelial [EGF] y su receptor), e interacciones entre los mismos, con el desarrollo de alteraciones en el parénquima presentes en pacientes que desarrollan DBP⁵⁵. En definitiva, el desarrollo pulmonar organizado y coordinado, que incluye la formación de vasos, resulta de la regulación de la transcripción de un complejo conjunto de interacciones entre células y entre células y la matriz extracelular; y de esa forma, se consigue una interfase hematogaseosa dispuesta para el intercambio al nacimiento.

Después de las fases descritas de desarrollo vascular pulmonar, al **nacimiento a término**, por tanto, hay una inmadurez relativa de alveolos y sáculos. Tras el nacimiento, aumenta el número y el tamaño de los alveolos y de los capilares. Durante los primeros meses de vida se va completando la septación de los sáculos iniciales, y hasta los 8 años de edad, se siguen formando de alveolos adicionales³⁶. Posteriormente, hasta la vida adulta, el crecimiento pulmonar se va a producir por expansión en brotes de la estructuras existentes (*sprouting angiogenesis*); también se ha propuesto otro tipo de formación y remodelado de nuevos vasos denominado crecimiento por invaginación (*intussusceptive growth*) en el que se produce una división interna del plexo capilar preexistente sin brotes, y que podría estar detrás del crecimiento alveolar y remodelado que sucede a lo largo de la vida adulta, y ser incluso un mecanismo candidato a diana terapéutica^{56,57}.

Tras el nacimiento, se van produciendo cambios hemodinámicos: la RVP desciende y el flujo pulmonar efectivo aumenta. Los mecanismos responsables de la caída posnatal de la RVP no están completamente probados, aunque sí se ha documentado, a nivel celular, que el citoesqueleto del endotelio y del músculo liso se reorganiza (los filamentos de actina pasan a forma monomérica, y disminuye el número de miofilamentos contráctiles) de forma que se reduce el grosor parietal pulmonar pero se obtiene una luz vascular mayor⁵⁸. Facilitado por la escasez parietal de tejido conectivo fijo, el remodelado estructural contribuye a disminuir el trabajo ventricular derecho. Hay una rápida dilatación inicial de la vasculatura pulmonar, estimulada por la distensión mecánica y el aumento de la presión parcial de oxígeno⁵⁸. La sintasa del NO colabora en la modulación de la RVP en el útero; tanto la cantidad de la proteína como su actividad enzimática aumentan al nacimiento^{58, 59}. En estudios in vitro, tras el nacimiento, deja de producirse, o se hace más escasa, la relajación dependiente e independiente del endotelio como respuesta a diferentes agonistas⁶⁰. Los mecanismos de relajación maduran a distinto ritmo y tienen distinta vulnerabilidad a los agentes lesivos como la hipoxia⁵⁸.

Como elemento común de estos procesos, vemos que, para lograr la función primaria de intercambio gaseoso, la vasculatura pulmonar madura en paralelo a la ramificación y epitelización de árbol bronquial. La visión tradicional sostiene la interpretación de que el desarrollo de la circulación pulmonar es un fenómeno *pasivo* y sigue al desarrollo de la vía aérea. Sin embargo, actualmente, a partir de las interrelaciones demostradas entre factores angiogénicos y enfermedades parenquimatosas pulmonares como la DBP, se empieza a considerar el papel de los vasos como promotores activos y, en cierto sentido, *plantilla (template)* de la formación integral del pulmón. Esta perspectiva reconoce una contribución fundamental de los vasos sanguíneos al desarrollo normal alveolar en la vida fetal y a su mantenimiento a lo largo de la vida posnatal. Expresado desde un punto de vista alternativo, *con intención fisiopatológica*, se podría plantear que no sólo existen anomalías de la circulación pulmonar manifiestas como HP, sino que, de forma más general, la EVP de los prematuros es una consecuencia de un crecimiento vascular disminuido, que contribuye, de forma primaria, a una alveolorización disminuida y una simplificación de las vías aéreas distales. En último término, dentro de la hipótesis de afectación de la génesis vascular, sostenida por autores como Abman y Thebaud, y que desarrollamos en la siguiente sección, la promoción y preservación del crecimiento vascular y la supervivencia endotelial serían potenciales dianas de tratamiento, para favorecer, así, el crecimiento pulmonar y la estructura de la vía aérea distal.

1.2.3 Relación de la HP con la DBP

La DBP es la complicación crónica más frecuente de los niños muy prematuros. Northway⁸ realiza la descripción original en 1967 como una complicación del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido sometido a ventilación mecánica (VM) agresiva, que presenta lesiones anatomopatológicas en la *vía aérea*: hipertrofia de músculo liso y zonas de fibrosis intercaladas con cambios enfisematosos en el parénquima pulmonar. La descripción de Northway tiene en cuenta la participación de tres elementos en la patogenia de la DBP: la inmadurez pulmonar, el daño pulmonar agudo por diversos agentes antenatales y posnatales, y la alteración de los procesos de reparación pulmonar.

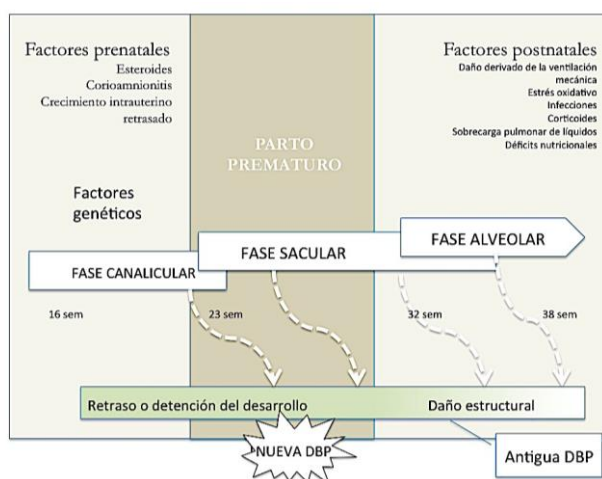


Figura 7. Teorías explicativas y factores involucrados de la antigua DBP y de la nueva DBP nueva. Adaptado de Baraldi y Filippone⁶¹.

La forma de DBP descrita originariamente por Northway (**antigua DBP**) se observa cada vez con menos frecuencia debido a los cambios del manejo respiratorio y al empleo prenatal de corticoides. En su lugar, está emergiendo una forma denominada **nueva DBP**, donde el daño pulmonar agudo es menor, o aparece sólo tras una fase de recuperación, y donde tienen más importancia en su patogenia mecanismos inflamatorios (como las sepsis o

la corioamnionitis) o estresores hemodinámicos (persistencia del ductus arterioso; DAP) (ver **Figura 7**)⁶². Aunque existe menos fibrosis y enfisema, es muy marcada la disminución de la septación alveolar y del desarrollo microvascular en la nueva DBP^{61, 62}. Las teorías explicativas y factores involucrados de la DBP antigua y DBP nueva se esquematizan en la **Figura 7**; las diferencias clínicas y etiopatogénicas se resumen en la **Tabla 5**, y las histológicas, en la **Figura 8**.

	Antigua DBP	Nueva DBP
Población afectada	Recién nacidos <i>a término y prematuros antes de la disponibilidad o uso de corticoides y surfactantes.</i>	Recién nacidos prematuros con muy bajo peso o de extremadamente bajo peso.
Manejo respiratorio	Períodos <i>no prolongados</i> de VM <i>agresiva</i> : baro- y volutrauma. Hiperventilación con <i>pCO₂ normal o baja.</i>	Períodos <i>prolongados</i> (>meses) de VM <i>poco agresiva.</i> <i>Hipercapnia permisiva</i> , con imposibilidad para el destete de la ventilación mecánica.
Cormobilidad y factores de riesgo	Fugas aéreas, síndrome de aspiración meconial y neumonía.	Corioamnionitis, sepsis, DAP, déficits nutricionales.
Papel de la inflamación	Inflamación marcada, fibrosis extensa y área de atelectasia que se alternan con áreas de enfisema.	Inflamación menos llamativa, fibrosis; dilatación de los conductos alveolares.
Secuencia etiopatogénica propuesta	Lesión/reparación.	Alteración/detención del desarrollo.

Tabla 5. Diferencias clínicas y etiopatogénicas entre la antigua DBP y la nueva DBP⁶².

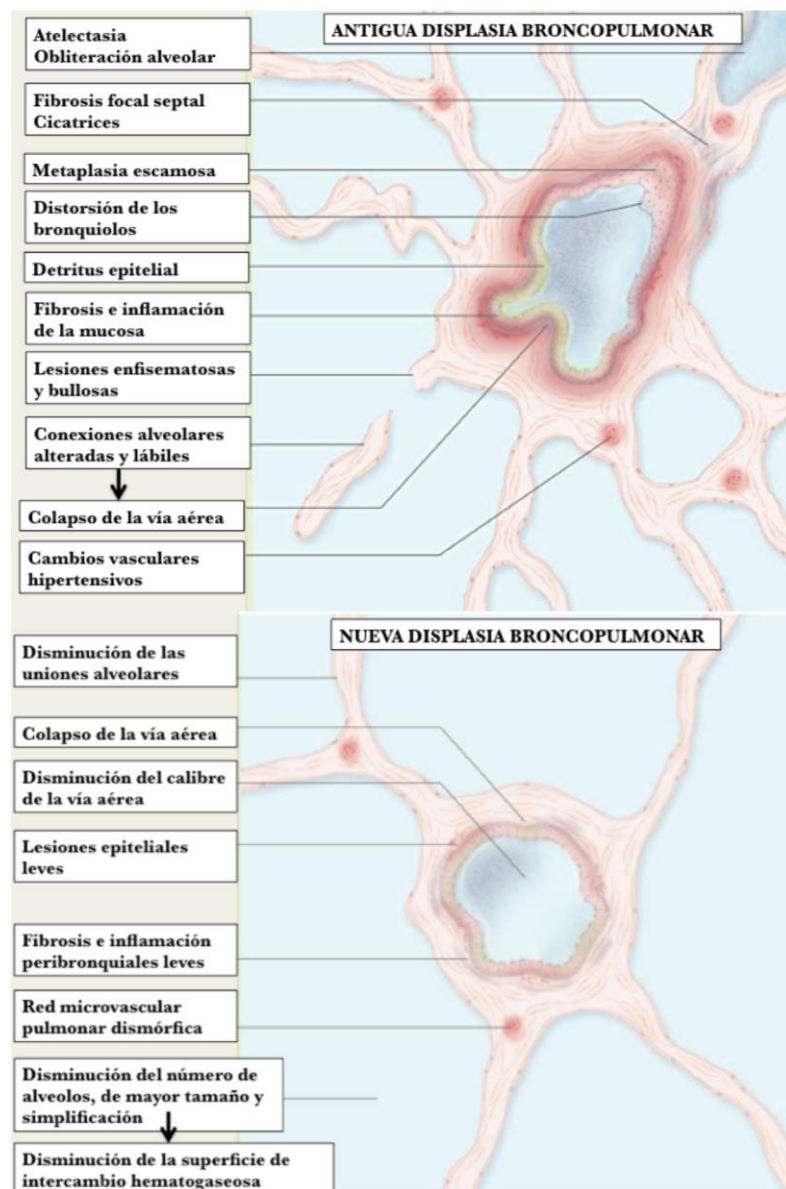


Figura 8. Características histológicas de la antigua y la nueva DBP. Adaptado de Baraldi y Filipponi⁶¹.

La nueva DBP tiene una frecuencia variable que podría ser expresión de diferentes factores de riesgo neonatales o prácticas médicas, y, en algunos casos, también de definiciones clínicas de DBP. La incidencia de DBP parece oscilar entre el 15 y el 50% de los prematuros menores de 1500 g. El grado de prematuridad guarda una relación inversa con el riesgo de desarrollo de DBP: los RN con menos de 1250 g al nacer suponen la inmensa mayoría de los casos de DBP, y es raro realizar el diagnóstico en mayores de 32 semanas de EG; la

frecuencia de DBP se encuentra entre el 6% de los nacidos con peso al nacimiento (PRN) entre 1250 y 1500 g y el 45% de los nacidos con menos de 750 g (según la NICHD Neonatal Research Network)^{63, 64}. Aproximadamente el 16% de los prematuros menores de 32 semanas (y menores de 1000 g) presentan grados severos de DBP⁶⁵.

En la etiopatogenia de la nueva DBP, están involucrados factores relacionados con la inmadurez pulmonar del recién nacido pretérmino (peso al nacimiento o de recién nacido [PRN] y edad gestacional [EG]), la necesidad de VM convencional, la toxicidad del oxígeno y el déficit relativo de surfactante, lesiones inflamatorias o infecciosas pre- y postnatales (corioamnionitis y sepsis), y la alteración de la vasculogénesis. Hay discusión sobre el papel que juega el sexo (mayor riesgo en varones) y los elementos genéticos^{66, 67}. La mayoría de estos factores se identifican en los grandes registros multicéntricos como factores de riesgo (ver **Figura 9**): el mayor PRN, la mayor EG y el sexo femenino se asocian con una menor frecuencia de DBP (factores protectores); por el contrario, el DAP, la sepsis, la secuencia temporal DAP y después sepsis, la corioamnionitis y el síndrome de dificultad respiratoria grave (SDR) se asocian con una mayor frecuencia de DAP (factores de riesgo)⁶⁸. En el modelo de regresión logística, las mayores OR correspondieron a la duración de un DAP (OR de 3,5 por semana de duración adicional, IC 95% de 1,9-6,5), el DAP sintomático (OR de 6,2, IC 95% de 2,1 a 18,4), un DAP sintomático tardío (por encima de la semana de vida; OR de 21,1, IC 95% de 5,6 a 80) y una sepsis y una DAP sintomático temporalmente relacionados (OR de 43,3, IC 95% de 6,3 a >100)⁶⁸. Asimismo, existen diferentes modelos animales que proporcionan información etiopatogénica adicional a la obtenida de las escasas autopsias practicadas, y que pueden *recapitular* elementos clave de la enfermedad⁶⁹⁻⁷¹.

- (1) *Inmadurez pulmonar*. Como hemos visto, la fase sacular de desarrollo pulmonar fetal (23-32 sem) es muy vulnerable a la lesión y

disrupción del desarrollo normal microvascular y alveolar. La formación incompleta de las estructuras de sostén de la vía aérea, el déficit absoluto o relativo de surfactante, la distensibilidad disminuida, una menor capacidad antioxidante y un drenaje inadecuado del líquido intersticial, que se puede exacerbar por la sobrecarga hídrica de un DAP, son elementos potenciales que explicarían el aumento de vulnerabilidad. Sobre estos agentes, la restricción intrauterina del crecimiento también parece jugar un papel determinante.

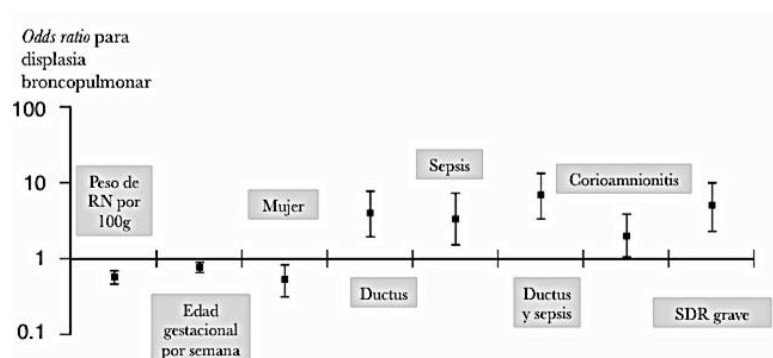


Figura 9. Factores clínicos perinatales y postnatales asociados con el desarrollo de DBP. Gráfica adaptada de Bancalari⁶⁸.

(2) *VM e hiperoxia.* Desde las primeras descripciones de la DBP, se da especial importancia al papel de la oxigenoterapia y de la VM agresiva⁸. Actualmente, el daño por VM convencional es predominantemente más un *volutrauma* (volúmenes corrientes elevados que sobredistienden la vía aérea y los espacios aéreos)⁷² que un *barotrauma* (presiones elevadas sobre la vía aérea, aunque la VM convencional con presión positiva provoca igualmente lesiones bronquiolares típicas). Así, las formas leves de la nueva DBP pueden atribuirse a volutrauma, y el barotrauma con afectación de la vía aérea sería más propio de las formas graves (y se manifestaría precozmente como una resistencia de la vía aérea aumentada)⁶². La evitación de la VM convencional, de hecho, podría disminuir el riesgo de daño pulmonar y de DBP, y explicar las

diferencias entre centros de DBP como diferencias de empleo de VM convencional⁷³.

En cuanto a la toxicidad por oxígeno, las concentraciones elevadas (no se conoce el nivel o la duración de seguridad) dañan las células pulmonares por distintos mecanismos⁷⁴: sobreproducción de metabolitos reactivos citotóxicos (radical libre superóxido, peróxido de hidrógeno, radical libre hidroxilo y oxígeno radical) que desbordan la capacidad antioxidante, inmadura, del neonato pretérmino; déficits nutricionales (vitamina A, E, hierro, cobre, zinc, selenio); o inmadurez o ineficacia de enzimas antioxidantes (dismutasa del superóxido, catalasa, peroxidasa del glutatión, glutatión-S-transferasa). Los primeros modelos animales reproducen lesiones típicas de la forma clásica de la enfermedad⁶⁹⁻⁷¹, y así, la aparición de DBP es universal en babuinos sometidos a VM convencional con F_iO_2 1 durante días⁷⁵; las lesiones aparecen en menor medida con rangos inferiores de concentraciones de oxígeno⁷⁶ y situaciones similares a las que condicionan la nueva DBP⁷⁷. De forma independiente de la lesión fisicoquímica directa, se documenta que los efectos están mediados por la inhibición de los factores de transcripción^{78, 79} y de crecimiento, de la proliferación endotelial y de la actividad de células progenitoras y residentes^{80, 81}; el grado de respuesta, además, parece depender del estadio de desarrollo debido a cambios epigenéticos^{82, 83}, y de esa manera los animales prematuros son más sensibles a los efectos del oxígeno que los animales nacidos a término: en concreto, la EVP inducida por oxígeno, en ratones, está condicionada por la edad de exposición^{84, 85}.

(3) *Inflamación*. Actualmente, se piensa que los elementos inflamatorios son clave en la generación del daño pulmonar que lleva a DBP. Existe evidencia de una elevación de marcadores inflamatorios, como citocinas o células activadas, en niños prematuros con DBP, marcadores que, a su

vez, perpetúan la producción de mediadores proinflamatorios y mantienen el ciclo de lesión pulmonar (*inflamación mal regulada*)^{85, 86}. Los desencadenantes, diversos, independientes unos de otros y sin embargo potenciándose entre sí, incluirían tanto infecciones como agentes mecánicos o químicos. La propia oxigenoterapia, mediante la generación de radicales libres de oxígeno, y la VMC, por estímulos físicos, activan una respuesta inflamatoria; en algunos casos, también se pone en relación con estímulos hemodinámicos secundarios al hiperaflujo pulmonar por un DAP (ver **Figura 10**)⁸⁷. En cuanto a las infecciones, tanto las maternas como las perinatales y las ocurridas después del nacimiento parecen elevar el riesgo de desarrollo de DBP. La corioamnionitis⁸⁸, en especial por *Ureaplasma urealyticum*⁸⁹, y las sepsis nosocomiales, sobre todo cuando se asocian temporalmente con la presencia de un DAP, se relacionan de forma marcada y son factores de riesgo putativos de la aparición de DBP.

(4) *Sobrecirculación pulmonar*. El DAP contribuye a la lesión pulmonar de la DBP. Relacionado o no con un exceso de aportes hídricos, el DAP en los prematuros somete a una vascularización pulmonar en desarrollo a una sobrecirculación que condiciona edema intersticial, menor distensibilidad pulmonar y mayor clínica de dificultad respiratoria⁹⁰⁻⁹². Ya sea por obligar a una VM u oxigenoterapia más agresiva^{93, 94}, o por ser un estímulo inflamatorio⁸⁷, el DAP se demuestra, consistente e independiente de otros factores en los análisis multivariantes, un agente etiopatogénico relevante^{68, 95}.

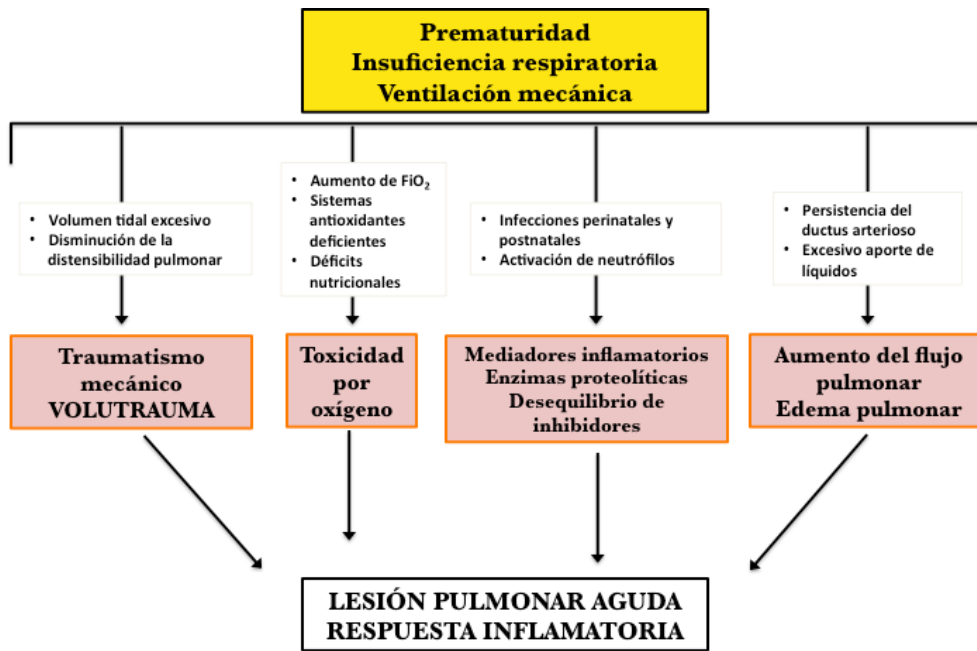


Figura 10. Respuesta inflamatoria como vía final común del mecanismo de lesión pulmonar en la DBP.

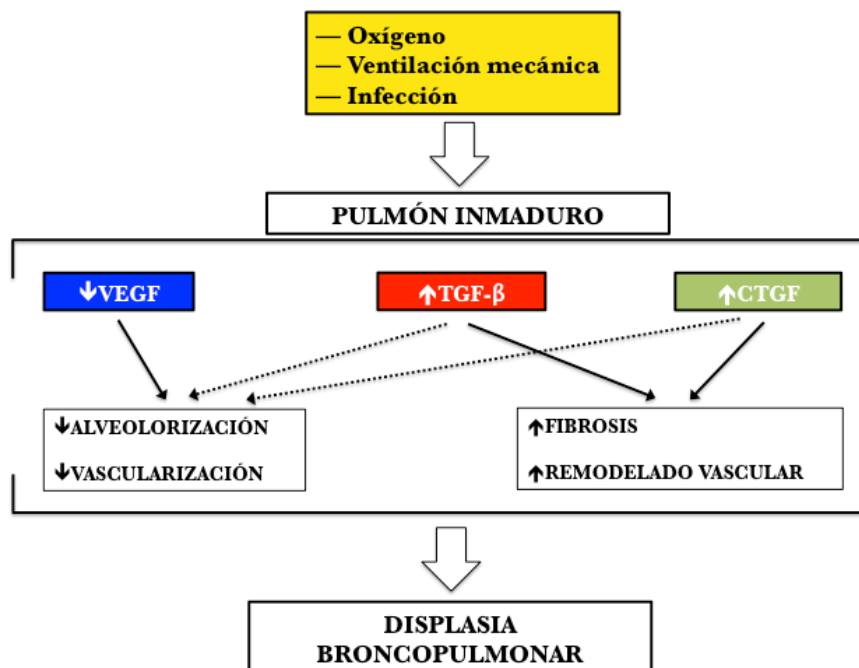


Figura 11. Esquema que ilustra la participación de factores de crecimiento con efectos vasculares (VEGF, TGF, β , CTGF) en la etiopatogenia de la DBP (adaptado de Wu⁹⁶).

Como ya habíamos anticipado en la sección 1.2.2, la contribución fundamental de los vasos sanguíneos al desarrollo normal alveolar en la vida fetal y a su mantenimiento a lo largo de la vida posnatal es el punto que relacionaría la alteración de la formación de los vasos con la etiopatogenia de la DBP. Varios factores que influyen en el crecimiento vascular (VEGF, TGF- β y CTGF) se han estudiado ampliamente y han aparecido en la etiopatogenia de la DBP (ver **Figura 11**)⁴⁰, como la disminución de la señalización del VEGF y el aumento de la señalización del TGF- β que se ha observado en modelos animales y humanos⁴⁰. La regulación alterada de TGF- β participa en el daño pulmonar neonatal y los procesos de reparación alterados descritos en la DBP. Hay documentada una relación de la sobreexpresión de TGF- β con otros estímulos inflamatorios como la corioamnionitis, con las lesiones anatomopatológicas de disrupción del desarrollo alveolar (disminución de la diferenciación celular, engrosamiento septal y desarrollo capilar anormal), y con resultados clínicos desfavorables, como la mayor duración de oxigenoterapia⁹⁷. El CTGF, involucrado en patología pulmonar adulta por su efecto fibroproliferativo, también parece jugar un papel en el desarrollo embrionario, y su relevancia clínica se manifiesta en trabajos donde su sobreexpresión en células epiteliales respiratorias ocasiona un remodelado vascular con HP, además de menor densidad vascular y alveolarización alterada⁴⁰. A su vez, la disminución de la expresión del VEGF se pone en relación, en determinados pacientes con DBP, con la exposición a estímulos como la hiperoxia, la VM y las endotoxinas bacterianas, dato que no se observa en otros pacientes sin DBP^{98, 99}.

A partir de estos elementos, podemos considerar una visión complementaria a la tradicional (la circulación pulmonar como una de las dianas sobre la que actúan los factores etiopatogénicos; ver **Figura 12**, parte superior), y así, situar en un plano central (ver **Figura 12**, parte inferior) la lesión sobre la circulación pulmonar. De esta forma, la secuencia alternativa sostiene que, inicialmente, un daño precoz a un pulmón en desarrollo perjudica

la génesis vascular, lo que a su vez contribuye a una disminución de la alveolorización y a una simplificación de la vía aérea distal. Son sugerentes de la hipótesis los elementos de alteración de la señalización del crecimiento endotelial vascular¹⁰⁰ o la asociación con otras enfermedades como la eclampsia o preeclampsia¹⁰¹, donde también se encuentran alteradas la función endotelial vascular. La secuencia es la ya referenciada **hipótesis vascular**, sostenida por Abman y otros autores^{99, 102-104}, que propone que las anomalías de la circulación pulmonar presentes en la DBP (disminución del crecimiento y la estructura vascular que causan EVP tras un nacimiento prematuro) no fundamentan sólo la presencia o ausencia de HP, sino que son factores etiopatogénicos de DBP. En modelos animales, además, se demuestra que la HP por sí misma inhibe el crecimiento vascular y perjudica la alveolorización del pulmón en desarrollo, lo que se suma al potencial estresor hemodinámico de la sobrecarga hídrica del DAP para lesionar la estructura pulmonar¹⁰⁵. Se está sugiriendo, en definitiva, que la modulación de la angiogénesis podría tener un potencial terapéutico en neumopatías que presenten un crecimiento alveolar interrumpido.

Integrando, por último, todos los aspectos referidos en la fisiopatología de la HP (incremento de la presión vascular en el territorio pulmonar a consecuencia de un aumento de la RVP o del flujo sanguíneo pulmonar efectivo [Q_p]), en estos pacientes, la RVP estaría elevada por vasoconstricción, angiogénesis disminuida y vasorreactividad alterada (ver **Figura 13**).

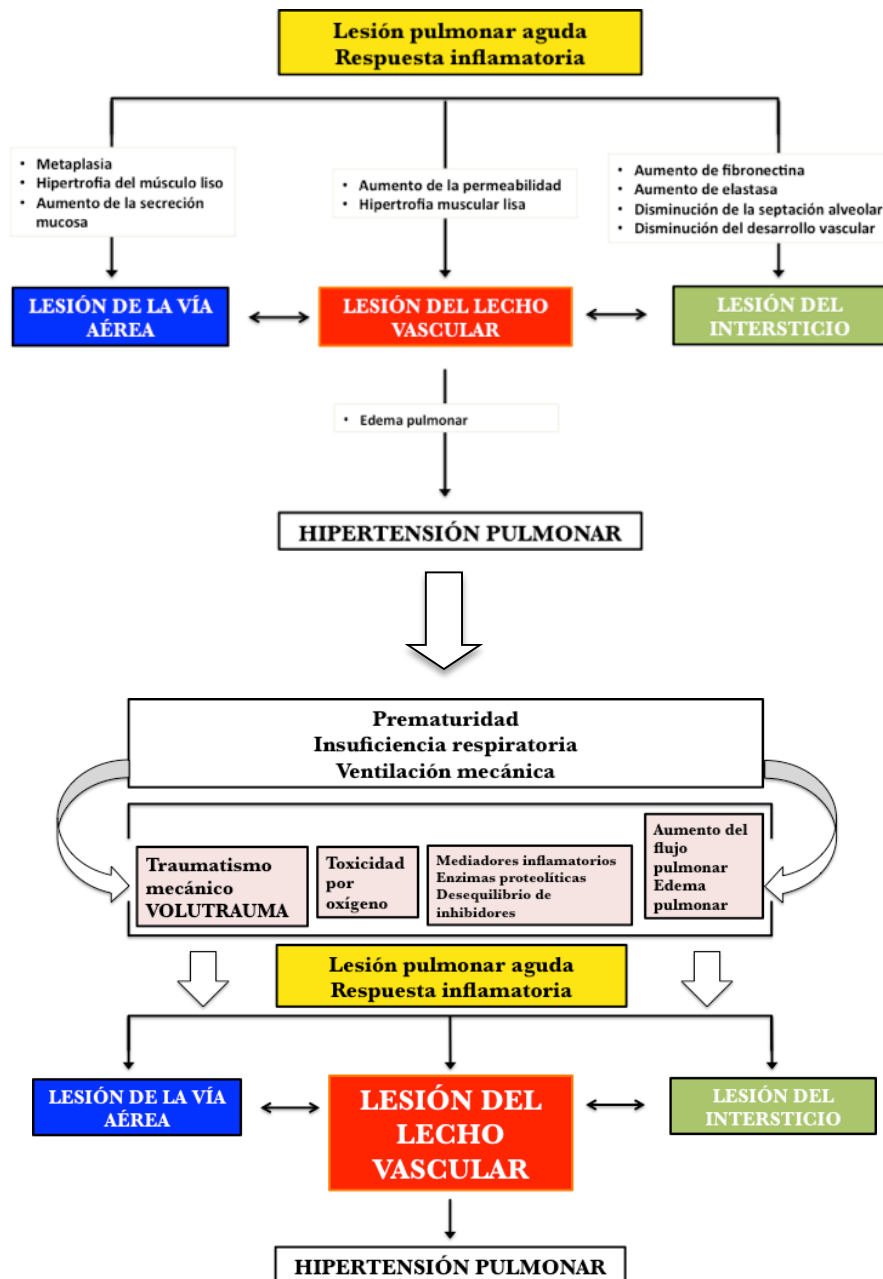


Figura 12. La hipótesis vascular. La explicación etiopatogénica clásica sostiene que la lesión vascular es una más de las alteraciones presentes en la DBP (parte superior). De forma complementaria, la hipótesis vascular coloca en situación central las alteraciones del lecho circulatorio pulmonar, como causantes o contribuyentes al resto de lesiones sobre vía aérea e intersticio (parte inferior; desarrollo en el texto).



Figura 13. Agentes lesivos sobre la circulación pulmonar en desarrollo y consecuencias sobre su estructura, función y crecimiento. Elaboración propia a partir de lo expuesto en el texto.

1.2.4 Evaluación clínica de la HP neonatal y la asociada con DBP

Las manifestaciones clínicas de la DBP derivan de la hipoxia tisular, que hace depender a los pacientes de oxigenoterapia suplementaria. La presencia añadida de HP en la población de prematuros con DBP no tiene expresión específica, si bien el grado de elevación de la PAP parece relacionarse con la situación funcional del ventrículo derecho (VD)¹⁰⁶. Los síntomas de HP, de presentación progresiva o brusca, incluyen el cansancio con las tomas, vómitos, el retraso ponderoestatural, la taquipnea, la taquicardia, o la irritabilidad¹⁰⁷⁻¹¹⁰, que condicionan el referido aumento de las necesidades de oxigenoterapia o de un soporte respiratorio más agresivo. En ciertos casos, pueden identificarse desencadenantes o agravantes de la hipoxia, como infecciones respiratorias, sepsis, aspiraciones alimentarias a la vía aérea, tapones de moco o atelectasias¹⁰⁷⁻¹¹⁰. En la exploración física, puede observarse taquipnea y signos de trabajo respiratorio (retracciones intercostales o patrón paradójico de respiración), y auscultarse estertores diseminados o sibilancias intermitentes (constricción de la vía aérea por cicatrices, retención de mocos, colapso, edema o reactividad aumentada); la auscultación cardiaca puede evidenciar taquicardia y aumento del segundo tono cardiaco (S₂, cierre de las válvulas sigmoideas aórtica y pulmonar)¹¹⁰. Actualmente, no disponemos de predictores clínicos precoces demostrados de desarrollo de HP; en estudios antiguos con ecocardiografía, tampoco se identifica clínicamente de forma temprana a los pacientes que desarrollarán HP¹¹¹.

Ante las limitaciones de la evaluación clínica, las guías clínicas ofrecen recomendaciones de pruebas complementarias para concretar la presencia de HP (ver **Tabla 6**). En el caso de la HP asociada con DBP, la práctica clínica habitual es considerar que, con síntomas y necesidad de oxigenoterapia persistentes (sobre todo la incapacidad del destete del soporte respiratorio de cualquier tipo), la situación es de riesgo de HP y merece evaluación.

Es escaso el valor de la radiografía simple de tórax (RxT) y del ECG para detectar anomalías cardiovasculares propias de la HP neonatal. En prematuros, la RxT permite verificar rutinariamente la posición de catéteres vasculares y tubos endotraqueales, y valorar las complicaciones derivadas del uso de VM (fugas aéreas, atelectasias); la información específica de EVP que aporta es escasa (evaluación grosera del patrón vascular pulmonar y del tamaño del corazón, sobre todo a expensas de dilatación de cavidades derechas¹¹⁰) y de calidad subóptima (por el menor kilovoltaje del tubo, la mayor distancia del tubo emisor al paciente, y la posición menos manejable de este último) (ejemplo en **Figura 14**). La información procedente de las alteraciones debidas a la DBP como enfermedad del parénquima es variable, y se basa en la presencia de zonas irregularmente distribuidas de infiltrados finos e hiperlucencia leve; esta información no parece estimar adecuadamente la magnitud de los cambios anatomopatológicos, con los que se correlaciona de forma inconstante^{112, 113}. En la HP por aumento de RVP, puede observarse dilatación de cavidades derechas y del tronco y las arterias pulmonares centrales, con isquemia periférica (poda o amputación [*pruning*] de los vasos pulmonares¹¹⁰); estos detalles, con mucha frecuencia, son de difícil apreciación y valoración.

En cuanto al ECG, de forma general, puede reflejar cambios producidos en el VD como consecuencia de su sobrecarga de presión (crecimiento de VD [CVD]: aumento de voltaje de la onda R en la derivación precordial V₁ o alteraciones de la repolarización; ver **Figura 15**)^{114, 115} y evaluar potenciales arritmias; sin embargo, la capacidad para identificar el CVD es insuficiente, debido probablemente a que las características transicionales circulatorias típicas del neonato tienen expresión eléctrica similar (poca especificidad)¹¹⁰. En algunos estudios, no se encuentra correlación entre el CVD y el grado de HP¹¹⁶.

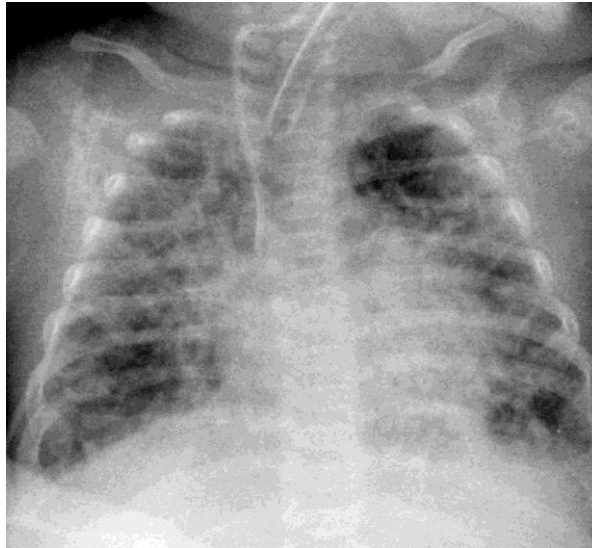


Figura 14. RxT en proyección posteroanterior de un lactante con antecedentes de prematuridad que ha desarrollado DBP y presenta signos ecocardiográficos de HP.

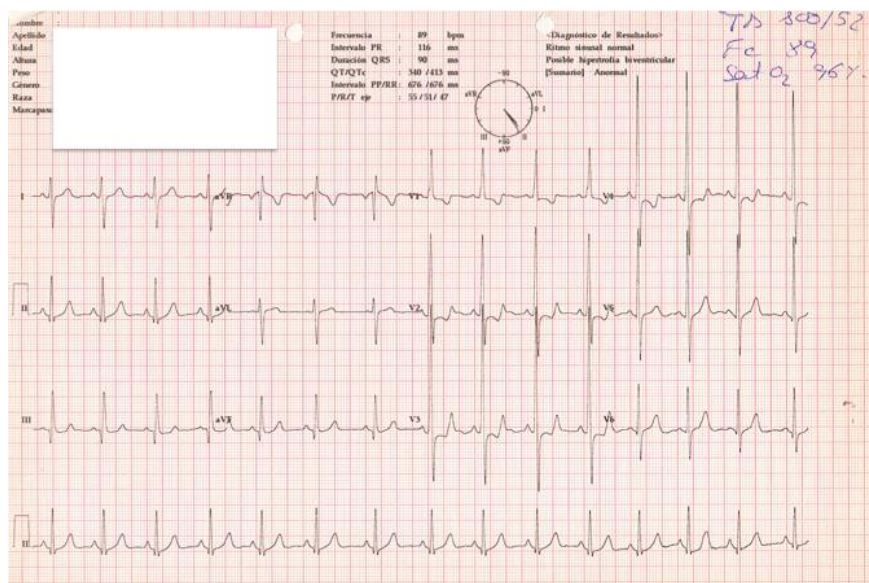


Figura 15. Datos posibles de CVD en el ECG de superficie. La amplitud de la onda R en V1, de 12 mm, podría considerarse un criterio de CVD, asociado a alteraciones de repolarización, además de un eje del complejo QRS por encima de 100° . Sin embargo, estos datos pueden aparecer en población neonatal normal (poca especificidad).

La ecocardiografía (bidimensional, color y Doppler) es la prueba de primer nivel básica en la evaluación no invasiva de la hemodinámica pulmonar, que incluye la estimación de la PAP^{18, 110, 117, 118}. Aunque tiene limitaciones que impiden que sustituya completamente a los estudios invasivos, y aunque la

calidad de la imagen puede ser deficiente si hay enfermedad parenquimatosa pulmonar, en la práctica juega un papel clave de despistaje y clasificación. Resumidamente, permite la sospecha de HP, la estimación del grado, el estudio de alteraciones cardíacas o de grandes vasos asociadas, y la potencial elección de las otras pruebas complementarias. Por su papel central en el presente trabajo, el fundamento de la evaluación de la PAP mediante ecocardiografía está expuesto en la sección 3.2.

	Recomendación	Clase	Nivel
Ecocardiografía	Evaluar y medir la presión del VD por la interrogación Doppler del flujo de insuficiencia tricuspídea y la posición del septo interventricular.	I	C (B)
	Descartar cardiopatía estructural: enfermedad valvular mitral o de las venas pulmonares, o elevación de la presión de la aurícula izquierda por miocardiopatía.	I	C
Cateterismo derecho	Confirmar el diagnóstico y establecer la gravedad.	I	C
	Prueba de vasodilatación para guiar la elección inicial del tratamiento.	I	B (A)
RM	Evaluar la función y estructura del VD.	IIa	C (B)
Angio-TC de tórax	Descartar afectación asociada del parénquima pulmonar y a la presencia de un tromboembolismo proximal como causa de HP.	I	C (B)
Biopsia pulmonar	Clarificar un diagnóstico que pueda alterar el manejo terapéutico.	IIa	C

Tabla 6. Objetivos, clase y nivel de evidencia de la recomendación de la realización de distintas pruebas diagnósticas en pacientes pediátricos con sospecha clínica de HP¹⁷. Entre paréntesis, actualización de la clase o nivel de evidencia según las guías más recientes de la AHA/ATS¹⁸.

El patrón de referencia para el diagnóstico de certeza de HP es el cateterismo cardíaco derecho. La definición estricta de HP es invasiva: presión arterial pulmonar media (PAPm) igual o superior a 25 mmHg (reposo)²⁷⁻²⁹. Se acepta que tiene un rendimiento clínicamente relevante en la estadificación de la gravedad de la HP estimada por métodos no invasivos, la evaluación de la respuesta aguda a vasodilatadores pulmonares o la falta de respuesta satisfactoria a los tratamientos, y en el tratamiento de lesiones estenóticas o

cortocircuitos¹⁸. Existen, sin embargo, limitaciones críticas de la evaluación hemodinámica invasiva: proporciona una imagen fija de la situación circulatoria en un entorno no fisiológico, no reproduce las situaciones de ejercicio, en las que los síntomas desencadenados por la HP se exacerbaban (circunstancia más enfatizada en población adulta), emplea la RVP como parámetro marcador de impedancia global al gasto cardiaco derecho (a pesar de que no da información sobre las características pulsátiles de la circulación pulmonar), y por último hace depender la calidad de los datos y su interpretación de la experiencia del operador¹¹⁹. Durante el estudio hemodinámico, se registra información sobre la PAP (sistólica, diastólica y media [PAPs, PAPd, PAPm]), la presión en la aurícula derecha (PAD), la presión de enclavamiento capilar pulmonar [pulmonary wedge capillary pressure o PCWP], y la presión en el ventrículo derecho), así como el gasto cardiaco (Q) y las resistencias vasculares de los circuitos pulmonar y sistémico (RVP y RVS).

La relación entre el flujo de sangre, la resistencia vascular y el gradiente de presiones en un circuito sanguíneo viene dada por la formulación hemodinámica de la ley de Ohm:

$$\Delta P = Q \cdot R$$

donde ΔP es la diferencia de presiones entre los extremos del circuito (mmHg), Q es el flujo sanguíneo a través del circuito (L/min), y R es la resistencia vascular del circuito (mmHg min/L). Los parámetros se obtienen conforme a lo desarrollado a continuación:

- La técnica de medición de la PAP en niños es la de la población adulta; para interpretar los valores obtenidos debe conocerse la evolución asociada a la edad, y, así, se suelen referir las mediciones de presiones pulmonares respecto de un ratio o cociente con la presión arterial sistémica (aórtica)³¹. La medición adecuada de la PCWP permite discriminar la HP debida a un problema postcapilar (fallo izquierdo,

valvulopatía izquierda o estenosis de venas pulmonares) frente a la causada por enfermedad precapilar: una PCWP mayor de 15 mmHg suele excluir una causa precapilar de HP¹¹⁹.

- El gasto cardiaco se obtiene mediante termodilución o por el método de Fick¹²⁰⁻¹²². El método de Fick se emplea, sobre todo, en presencia de cortocircuito intracardiaco (a partir de las saturaciones de oxígeno en la vena cava superior, la arteria pulmonar y la aorta).
- La RVP es un dato indirecto, que se deriva de los cálculos de presión y de gasto cardiaco; igualmente, se suele informar indexado (por m² de superficie corporal o en relación a la RVS), con unidades híbridas de referencia o unidades Woods (mmHg•s/L; en unidades del Sistema Internacional, Pa•s/m³)¹¹⁹. La fórmula con la que se calcula la RVP es la siguiente:

$$RVP = \frac{\Delta P}{Q_p} = \frac{PAPm - PCWP}{Q_p}$$

donde RVP es la resistencia vascular pulmonar (unidades Woods[UW]=mmHg•min/L), PAPm es la presión arterial pulmonar media (mmHg), PCWP es la presión capilar pulmonar de enclavamiento (wedge) (mmHg), y Qp es el gasto cardiaco pulmonar (L/min).

La prueba de vasorreactividad pulmonar consiste en evaluar la respuesta de la PAP a la administración de un vasodilatador pulmonar, preferentemente selectivo, durante el estudio invasivo¹²³⁻¹²⁵. Hay recomendaciones para que personal experimentado de centros especializados realice la prueba, que se efectúa con fármacos de vida media corta y escasos efectos sobre la vascularización sistémica (de elección, NO, pero también se han empleado prostaciclina inhalada, epoprostenol intravenoso o adenosina)¹¹⁹. Se toman mediciones hemodinámicas basales con el paciente respirando oxígeno ambiente o con su oxigenoterapia suplementaria habitual (F_iO₂ basal), y a continuación con F_iO₂ de 1; posteriormente, al oxígeno inspirado, se va

añadiendo NO inhalado (iNO) a concentraciones de 20 a 80 ppm, análogos de la prostaciclina, inhalados o intravenosos, o sildenafil, y se efectúan nuevas mediciones. En adultos, la respuesta positiva se define como aquella en que hay una disminución mayor del 20% en la RVP y la PAPm (*criterios clásicos o modificados de Barst*¹²⁶) o bien un descenso de la PAPm de más de 10 mmHg hasta niveles por debajo de 40 mmHg (*criterio reciente de Sitbon*¹²⁷); esta respuesta aparece en un 10% de casos con HP idiopática, de los que, a su vez, la mitad parece beneficiarse del tratamiento a largo plazo con fármacos antagonistas o bloqueantes de los canales celulares de calcio. En pacientes pediátricos, la respuesta positiva a la prueba de vasodilatación pulmonar se define actualmente como una disminución de la PAPm mayor del 20%, con un gasto cardiaco constante o con mínimas variaciones (aumento o disminución), y con una razón entre la RVP y la RVS que se mantiene constante o levemente disminuida¹⁸; el significado clínico de la prueba en niños no está claro, aunque se han tendido a extrapolar conclusiones terapéuticas y pronósticas de los estudios de adultos¹²⁸; el mantenimiento de la vasorreactividad, sin embargo, se relaciona con la supervivencia^{126, 129}.

Un tercer nivel de pruebas complementarias puede definir el tipo de alteración responsable del estado hemodinámico alterado encontrado¹¹⁷. En general, están justificadas para completar el estudio etiológico en casos no determinados (menos valor en el que nos ocupa de asociación con DBP) y concluir el diagnóstico diferencial; en ocasiones pueden añadir información pronóstica. Así, la angiotomografía computarizada (angio-TC) del tórax ayuda a identificar y estadificar la enfermedad del parénquima pulmonar, es más sensible que la RxT para detectar las anomalías estructurales pulmonares^{113, 130-134}; su papel en el diagnóstico de las alteraciones vasculares está descrito incipientemente en la población de prematuros con DBP¹⁸. La resonancia magnética (RM) cardiaca contribuye a evaluar la función y estructura del VD¹³⁵ (ver **Tabla 6**). La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) permite identificar en ciertas poblaciones, sobre todo de adultos, la presencia

de tromboembolismo pulmonar¹³⁶; el papel en la población de prematuros con DBP no está claramente definido^{18, 107}. Los hallazgos anatomopatológicos de biopsia pulmonar o de estudios necróticos han sido la base de clasificaciones y han decidido el manejo terapéutico de algunas enfermedades vasculares pulmonares pediátricas¹³⁷, aclarando la operabilidad o el pronóstico bajo oxigenación con membrana extracorpórea; en la práctica habitual, no se indican de forma primaria, sino que la información que procede de ellas se obtiene *post mortem* o con ocasión de la implantación de una asistencia respiratoria mecánica en casos muy concretos y seleccionados de HP neonatal¹¹⁷.

Cada vez hay más interés en identificar marcadores plasmáticos con sentido diagnóstico o pronóstico de la evolución de la HP, algunos con experiencia de utilidad en otras enfermedades del aparato cardiovascular y otros en período de investigación (péptidos natriuréticos tipo B [BNP y NT-proBNP], troponinas, ácido úrico, endotelina, serotonina, enzima convertidora de I angiotensina, NO, cGMP, dímero D, noradrenalina, factor von Willebrand, α -2 antiplasmina, lipoproteína (a), trombomodulina, y angiopoyetina)¹³⁸⁻¹⁴⁰. La determinación de los niveles de BNP o de NT-pro-BNP se realiza frecuentemente en esta población y se ha indicado recientemente¹⁸; sus valores parecen tener significado pronóstico y utilidad en el seguimiento de la gravedad de la enfermedad en pacientes pediátricos, así como marcar la progresión evolutiva de la enfermedad y la respuesta al tratamiento^{138, 141, 142}; conviene recordar, no obstante, que la elevación de los niveles plasmáticos del BNP o del NT-pro-BNP no es específica de sobrecarga de VD ni de HP, incluso en el contexto de DBP (elevados en hipertensión arterial sistémica por uso de corticoterapia, presencia de un DAP, o disfunción ventricular izquierda)¹⁴³.

1.2.5 Tratamiento de la HP neonatal y asociada con DBP

El tratamiento actual de la HP asociada con DBP es de soporte y alivio sintomático, y se superpone al manejo de la DBP (ver **Tabla 7**)¹⁴⁴. En el tratamiento de la HP, pueden plantearse cuatro objetivos generales: (1) promover el desarrollo pulmonar normal; (2) prevenir o atenuar el remodelado vascular anómalo; (3) inducir la vasodilatación de las arterias pulmonares, que están vasoconstrañidas; y (4) mejorar la relación ventilación/perfusión (V/Q). En último término, el punto clave que debe optimizarse es la hipoxia tisular. No disponemos de estrategias probadas que modifiquen el curso de la HP, aunque se postula que muchos de los fármacos, aprobados o de uso fuera de indicación admitida (*off-label*), podrían tener efectos tróficos sobre el crecimiento vascular pulmonar. Como el aumento de RVP es central en la fisiopatología, se busca un efecto vasodilatador pulmonar en los fármacos empleados, cuya eficacia parece depender del estadio evolutivo de la enfermedad y de la vasorreactividad residual (componente reactivo o reversible de la musculatura lisa vascular)^{145, 146}. En algunas circunstancias (enfermedad pulmonar veno-oclusiva, disfunción ventricular izquierda, cortocircuitos intracardiacos grandes o colaterales sistémico-pulmonares), sin embargo, los vasodilatadores pulmonares podrían causar un perjuicio^{16, 147, 148}. En fases avanzadas de la enfermedad, se hace más evidente la insuficiencia de todas estas medidas (debido presumiblemente al componente fijo ocasionado por la disminución del área total de intercambio vascular, por desarrollo pulmonar anómalo y remodelado no reactivo de la vasculatura pulmonar), y hay publicadas experiencias, habitualmente anecdóticas, con diversos tratamientos y resultados, con el objeto de lograr efectos promotores del desarrollo pulmonar, evitar o atenuar el remodelado patológico y mejorar la relación V/Q. En paralelo, durante toda la evolución hay que proveer de un soporte nutricional y calórico adecuados al niño con DBP, evitar circunstancias que exacerben la hipoxia con medidas profilácticas diversas (vacunaciones,

inmunoprofilaxis), y también atender aspectos psicosociales y familiares dentro de la atención integral y multidisciplinaria del paciente prematuro¹⁴⁴.

	Intervención	Recomendación	Clase	Nivel
FASE INICIAL (>1 semana de vida)	Oxigenoterapia	SatO ₂ <95% (variable).	I	A
	VM	Evitar VM convencional con intubación; favorecer modos no invasivos.	I	A
		Facilita el destete de VMC; reduce el riesgo de DBP.	I	A
	Metilxantinas (cafeína)	5000 UI IM/semana (4 semanas).	I	A
	Vitamina A	Facilitan el destete.	I	A
	Corticoides	-Furosemida: mejoría transitoria.	IIa	A
		Diuréticos	-Espironolactona y tiazidas mejoran la función pulmonar y disminuyen las necesidades de O ₂ .	IIa
FASE ESTABLECIDA (>36 semanas de edad corregida)	Oxigenoterapia	Prevención de HP y <i>cor pulmonale</i> . SatO ₂ en torno a 95% (objetivo variable).	IIa/IIb	C
	VM	Objetivos gasométricos: pH 7,25-7,35, PaO ₂ 50-70 mmHg, PaCO ₂ 50-65 mmHg.	IIa	C
		Destete de O ₂ (prednisolona oral).	IIb	C
	Corticoides	Como en la fase de evolución	IIa	A
	Diuréticos	Alivio transitorio (mejora la distensibilidad y reduce la resistencia de la vía aérea). No modifica el riesgo de DBP.	IIa/IIb	A
		Agonistas β-adrenérgicos	En combinación con β-adrenérgicos, con efectos similares.	IIb
	Anticolinérgicos	Dieta hipercalórica.	IIa	A
	Nutrición	Profilaxis frente al virus respiratorio sincitial y gripe.	I	A
	Inmunización			

Tabla 7. Manejo de la DBP inicial y establecida¹⁴⁴.

La oxigenoterapia suplementaria es el pilar del tratamiento, aunque también posee efectos perjudiciales por daño oxidativo¹⁰². El oxígeno tiene un potente efecto vasodilatador que contribuye al tratamiento directo de la hipoxemia¹⁴⁹. Cuando se normaliza la saturación de O₂, se argumenta que se ha alcanzado la vasodilatación máxima y que dosis superiores de oxígeno ofrecen un beneficio dudoso (la hiperoxia es un inhibidor del crecimiento vascular pulmonar)^{150, 151}. El empleo mantenido de oxígeno podría prevenir los episodios de hipoxemia exacerbados por distintos desencadenantes y la muerte súbita en niños que presenten respuestas fisiopatológicas anormales al oxígeno¹⁵¹⁻¹⁵³. En pacientes con DBP, se han recomendado genéricamente saturaciones por encima del 93%¹⁵¹ (el rango de 94-97% podría optimizar el compromiso entre los efectos favorables y la toxicidad del oxígeno¹⁵⁴; recientemente, las recomendaciones abogan por 92-95% en el grupo de DBP con HP¹⁸). La retirada de la oxigenoterapia suplementaria no está estandarizada, y se personaliza según la evolución favorable del paciente y el criterio clínico¹⁵¹.

La farmacoterapia específica de la HP, aconsejada en los niños con tratamiento óptimo de las alteraciones cardiopulmonares subyacentes¹⁸, incluye tres grupos predominantes de principios activos que comparten el efecto final común de vasodilatación vascular pulmonar^{145, 146}. Los fármacos de cada grupo derivan de productos naturales del endotelio pulmonar, que ejercen acciones adicionales anti-trombóticas, anti-proliferativas y anti-inflamatorias (ver **Figura 16**):

(1) El endotelio vascular pulmonar produce NO, que vasodilata el músculo liso pulmonar a través de una ruta de señalización intracelular mediada por el aumento de cGMP¹⁵⁵; los niveles de cGMP se mantienen elevados y estables con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), como el sildenafil¹⁵⁶. El NO es un vasodilatador pulmonar selectivo, mejora la oxigenación de los niños con DBP y recientemente se ha postulado útil (Nivel IIa, clase C)¹⁸ en esta

población, y se puede emplear durante los cateterismos en la prueba de vasorreactividad (a dosis superiores a las habituales de terapia); se especula que podría tener también efectos profilácticos sobre el desarrollo de DBP, aunque sin demostración actual^{146, 157}. El uso crónico de dosis bajas de NO, por el contrario, no está tan bien estudiado, y faltan datos sobre su eficacia^{157, 158}. La dosis inicial de NO suele ser de 10 a 20 ppm, y se puede destetar al niños con dosis de 2-10 ppm; a dosis bajas, mejora la relación V/Q y permite la oxigenación con menor F_iO_2 ¹⁵⁶. Por su parte, el sildenafil es un inhibidor selectivo de PDE5 de uso aprobado y de cada vez más amplia experiencia¹⁵⁹⁻¹⁶¹. La dosis de inicio es 0,25-0,5 mg/kg cada 8h, que puede irse aumentando cada dos semanas para alcanzar el efecto hemodinámico deseado, hasta una dosis máxima de 2 mg/kg cada 6h. Dosis mayores parecen haberse asociado, en niños mayores, con un exceso de mortalidad, y autoridades como la Food and Drug Administration de los EE UU han emitido avisos frente a su uso a partir de datos de ensayos clínicos¹⁶².

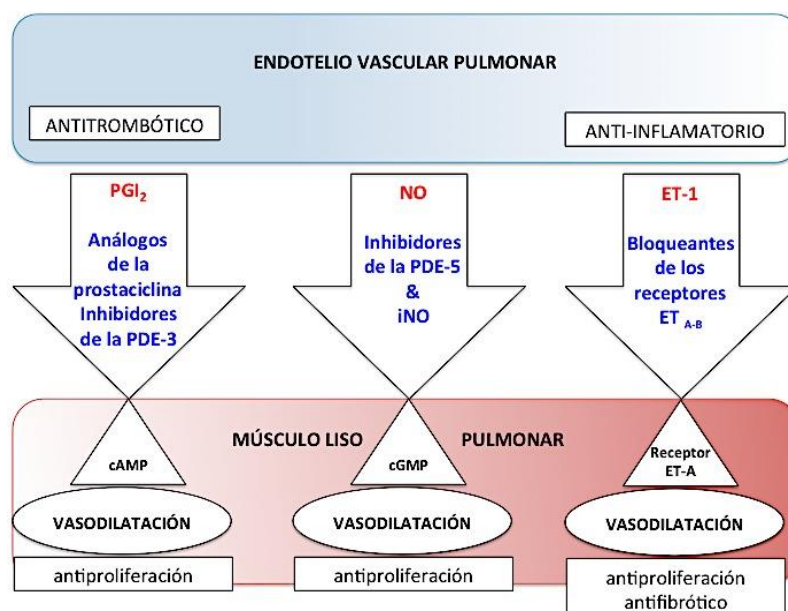


Figura 16. Farmacoterapia de la HP. El esquema muestra las 3 principales estrategias (flechas) tanto para el control del estado de contracción agudo como para el remodelado crónico del músculo liso vascular pulmonar¹⁴⁶.

(2) La prostaglandina I_2 (PGI_2 o prostaciclina) es, igualmente, un producto natural derivado del endotelio pulmonar, y relaja el músculo liso vascular a

través de una ruta de señalización intracelular en la que participa el aumento intracelular de los niveles de cAMP¹⁶³. Comparada con los otros fármacos aquí descritos, la prostaciclina de administración IV (epoprostenol)¹⁶⁴ presenta algunos inconvenientes y efectos adversos: puede empeorar el intercambio gaseoso por aumento del desequilibrio (*mismatch*) V/Q en enfermedad pulmonar crónica e hipotensión sistémica, tiene una vida media corta y precisa el uso de una perfusión continua (2-60 ng/kg/min) por una vía central (lo que aumenta el riesgo de infección, rotura de catéteres o disfunción del sistema de administración, con el riesgo de hipertensión de rebote si se suspende de forma brusca el fármaco). El treprostinil es un análogo más estable de la PGI₂ que se puede administrar IV y SC¹⁶⁵. El iloprost¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ es otro análogo estable disponible por vía inhalatoria, pero que precisa una frecuencia elevada de dosificación (cada 3-4h); la dosis de inicio es 5 µcg.

(3) El tercer gran grupo de productos derivados del endotelio vascular pulmonar que ha generado dianas terapéuticas es el grupo de bloqueantes de los receptores de endotelina¹⁶⁹. La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor y un mitógeno del músculo liso implicado en la patogenia de la HP de los RN con HPPRN y posiblemente también de la DBP. Los bloqueantes de amplio espectro o no selectivos (bosentán)¹⁷⁰⁻¹⁷³ bloquean los receptores tipo ET_a y tipo ET_b, y disminuyen el tono vascular pulmonar. El bosentán se emplea en pacientes mayores, aunque hay experiencia de niños de 9 meses (casos de DBP), con dosis habituales de 15 mg al día o inferiores^{170, 172, 173}.

Por último, existe un amplio grupo de tratamientos experimentales con diferentes dianas y mecanismos de acción (ver **Tabla 8**). Se está explorando el control del componente genético (mutaciones del receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 [BMP2], polimorfismos en genes de canales iónicos o transportadores de membrana), el control del ciclo celular (proliferación, alteración de la apoptosis), la vasoconstricción refractaria por activación de la ρ -cinasa y el manejo del VD como órgano final responsable de muerte¹⁷⁴.

Dianas terapéuticas	Fármacos	Experiencia clínica
Cinasa de la rho	Inhibidores: fasudil	Sí
Prenilación de la p A	Estatinas	Sí
Elastasas de la serina	Inhibidores de la elastasa	No
Receptores asociados a cinasas	Inhibidores de la tirosina cinasa: Imanitib, sorafenib	Sí (no con esta indicación)
Cinasa de la piruvato deshidrogenasa	Dicloroacetato	Sí
Survivina	Transfección del dominante negativo	Sí
Guanilato ciclasa	Activadores directos de las guanilato ciclasas solubles: riociguat (BAY 63-2521), dihidroepiandrostediona	Ensayos clínicos en fase III
Ciclo-oxigenasa	Aspirina	Sí
Ornitina descarboxilasa	α -difluorometilornitina	No
Inhibidor γ27 de la cinasa dependiente de ciclina	Heparina	Sí
PPAR-γ	Rosiglitazona	Sí
Angiopoyetina y TIE2	Transfección génica adenoviral	No
Transportador de serotonina	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Sí
Receptores VPAC 1 y 2	Péptido vasoactivo intestinal (inhalaado)	Sí
Receptores de adrenomedulina	Adrenomedulina	Sí
eNOS	Células progenitoras endoteliales transfectadas con eNOS	Ensayo clínico fase I
eNOS	Fibroblastos transfectados con VEGF	No

Tabla 8. Tratamientos en estudio de la HP en fase de investigación clínica y preclínica. Basado en la Archer et al ¹⁷⁴.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La HP asociada a DBP es un hallazgo ecocardiográfico frecuente (en torno al 20-25%, con un límite inferior de al menos el 10%) en los prematuros durante su ingreso en Neonatología.

Secundariamente, hipotetizamos:

- (a) La HP se asocia con una mayor morbimortalidad.
- (b) Existen factores clínicos que se asocian con un riesgo aumentado de HP y que pueden considerarse etiopatogénicos (factores de riesgo).
- (c) Existen alteraciones vasculares demostrables en las pruebas complementarias (angioTC torácica, cardioangiografía, histología), que pueden ser expresión de mecanismos fisiopatológicos y/o condicionar el manejo y la evolución de los pacientes con HP.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 PRINCIPAL

Determinar la frecuencia de HP estimada por ecocardiografía, y su evolución en el primer año de vida, en una cohorte de prematuros con DBP.

2.2.2 SECUNDARIOS

(a) Determinar la asociación de la HP con un resultado clínico desfavorable: muerte por cualquier causa, estancia hospitalaria neonatal prolongada (para la cohorte), y rehospitalización por cualquier causa durante el seguimiento.

(b) Determinar la asociación de factores clínicos con la presencia de HP, y analizar su atribución etiopatogénica según los criterios clásicos de Hill¹⁷⁵:

- Fuerza de la asociación estadística.
- Consistencia de la asociación.
- Especificidad.
- Relación temporal previa con el efecto.
- Gradiente biológico, si la asociación lo señala.
- Plausibilidad.
- Coherencia (ausencia de conflicto con los datos previos).
- Demostración experimental (no aplicable en este estudio observacional).
- Analogía.

(c) Describir los hallazgos obtenidos en las angio-TC torácicas y los cateterismos cardiacos realizados por indicación clínica; en los casos disponibles, definir las características anatomopatológicas del pulmón de los pacientes pertenecientes a la cohorte con HP.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes prospectivas en una sola institución, bajo condiciones asistenciales reales, y con aprobación del Comité de Ética local.

3.1.1. Lugar

Hospital Infantil, HULP. Paseo de la Castellana, 261. Madrid, 28046. Madrid. España.

3.1.2. Población del estudio y criterios de selección

Durante el período de reclutamiento, consideramos como candidato a ser seleccionado en el estudio, de forma consecutiva, a todo recién nacido pretérmino atendido en el HULP cuyos padres o tutores legales consintieron informada y voluntariamente en la participación, y que satisfizo los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

3.1.2.1. Criterios de Inclusión (deben cumplirse A+B).

A. UNO de los siguientes:

- PRN menor o igual a 1500 g (RN prematuro de extremado bajo peso).
- Recién nacido prematuro de EG menor o igual a 30 semanas + 6 días (decimalizadas equivalen a 30,8 semanas).

B. DBP, según la definición de los Institutos Nacionales de la Salud de los EE UU (NIH) (ver **Tabla 9**)¹⁷⁶.

3.1.2.2. Criterios de Exclusión (no debe darse NINGUNO de los siguientes):

A. Limitación del esfuerzo terapéutico según el protocolo habitual del Servicio de Neonatología o fallecimiento por cualquier causa en los primeros 30 días de vida.

B. Alta o traslado hospitalario antes de los 30 días de vida.

C. Cardiopatía congénita:

- Consideramos como CC cualquier defecto estructural cardiaco presente desde el nacimiento con repercusión clínica (expresión de sintomatología atribuible al defecto) o hemodinámica (expresión de alteraciones evidenciables mediante pruebas complementarias atribuibles al defecto) que puede precisar, durante el primer año de vida, intervenciones terapéuticas de tipo percutáneo o quirúrgico.
- No consideramos como CC, a efectos de este trabajo, la comunicación interauricular pequeña (<5 mm), la permeabilidad del foramen ovale (FOP), la comunicación interventricular (CIV) única y pequeña (relación CIV/aorta<25%) o el DAP (que precise o no precise cierre quirúrgico).

D. Presencia de malformaciones estructurales pulmonares severas detectadas en el primer mes de vida posnatal, como por ejemplo hernia diafragmática congénita, aplasia o hipoplasia pulmonar uni- o bilateral, o displasia alveolocapilar.

Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> - Dependencia de oxigenoterapia suplementaria al menos 28 días postnatales.
<p><u>Estadificación</u></p> <p>Leve — Uso de aire ambiente Moderada — Uso de F_iO₂ 0,22–0,29 Severa — Uso de F_iO₂ ≥0,30 y/o uso de CPAP y/o VM.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para niños nacidos con <32 semanas, la estadificación se considera en la semana 36 postmenstrual. Para niños nacidos con ≥32 semanas, a los 56 días de vida

Tabla 9. Criterios diagnósticos de DBP y estadios de gravedad (*United States National Heart, Lung, and Blood Institute*). F_iO₂ es la fracción inspirada de oxígeno.

3.1.3. Períodos del estudio

3.1.3.1. Reclutamiento: 1 de marzo de 2010 a 29 de febrero de 2012.

3.1.3.2. Seguimiento: hasta el fallecimiento o hasta el primer año de vida.

3.1.3.3. Análisis de datos: reservamos al menos 3 meses tras el final del seguimiento del último paciente reclutado para el análisis estadístico y su interpretación.

3.1.4. Protocolo y ecocardiogramas

No realizamos ninguna intervención terapéutica con objeto exclusivo de esta investigación. Los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos de acuerdo a las prácticas asistenciales y criterio habituales de los médicos responsables. No realizamos de forma adicional pruebas diagnósticas (aparte de los ecocardiogramas seriados que se detallan) ni instauramos tratamientos con objeto exclusivo de esta investigación.

Realizamos el estudio en condiciones asistenciales reales. A instancias del Comité de Ética que aprobó el protocolo, no obligamos a los pacientes a visitas extraordinarias al Hospital para la realización de los ecocardiogramas, sino que las coordinamos con las consultas dispuestas en las revisiones clínicamente indicadas en los Servicios de Neonatología, Cardiología Pediátrica, Neurología Pediátrica o la sección de Neumología Pediátrica. Así, en el caso de objetivarse los signos definidos de HP a partir de los 2 primeros meses de vida, o antes del alta hospitalaria, en al menos dos exploraciones durante el ingreso de Neonatología, realizamos una evaluación ecocardiográfica estandarizada coordinadamente con la consulta de la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Servicio de Cardiología Pediátrica. Los padres se encontraban informados de que el hallazgo de cualquier alteración merecedora de seguimiento habitual por parte del Servicio de Cardiología Pediátrica garantizaba una atención independiente de la participación voluntaria en el estudio, cuya frecuencia de visitas dependió consecuentemente del problema encontrado.

En los casos que no precisaron consulta cardiológica específica, seguimos las hospitalizaciones y realizamos al menos una exploración ecocardiográfica entre los 6 meses y los 12 meses de vida para verificar el estado de la presión arterial pulmonar, procedimientos que se hicieron coincidir con otras citas a consultas médicas o en el caso de ingreso en el HULP durante la misma hospitalización. Coordinamos la realización de ecocardiogramas a este grupo de pacientes con el seguimiento habitual de las consultas externas de Neonatología, sin implicar visitas adicionales, salvo las indicadas clínicamente, hecho informado a los padres en el momento de solicitud de consentimiento. Consideramos la ausencia de sintomatología atribuible y de signos ecocardiográficos de HP en dos mediciones consecutivas y separadas al menos 3 meses condición suficiente para hacer improbable el diagnóstico de HP, y en este caso no realizamos estudios ecocardiográficos adicionales en este grupo de pacientes, sino sólo el seguimiento clínico coordinado con las consultas

mencionadas. En todos los pacientes, obtuvimos información sobre su situación al año de vida.

Empleamos un ecocardiógrafo modelo Vivid i® (General Electrics Healthcare, Estados Unidos), con sonda transductor de 5-8 MHz. Obtuvimos financiación para la adquisición del ecocardiógrafo de una beca no condicionada de Pfizer, S.L.U. (cfr. Sección 3.4). Efectuamos la adquisición típica de las imágenes de acuerdo a lo siguiente y en concordancia con las recomendaciones de realización de un ecocardiograma pediátrico¹⁷⁷:

- *Posición* del paciente en decúbito supino para la mayoría de las ventanas acústicas. Cuando lo requirió la imagen, en los planos apicales o paraesternales, posicionamos al paciente en decúbito lateral izquierdo a 45-60°.
- *Sincronismo* con el ciclo cardiaco pero no con el respiratorio (ECG de superficie con complejos QRS delimitados y onda R positiva).
- *Parámetros de visualización* de la imagen 2D: segundo armónico, alto índice mecánico (>1,3) y máxima frecuencia de transmisión posible (hasta 8 MHz). En cada caso, elegimos la ganancia de transmisión, la ganancia de compensación de tiempo, el índice mecánico y los ajustes de compresión adaptando las características del sujeto a la imagen percibida como óptima.
- *Profundidad de campo*: 10-12 cm.
- *Velocidad de muestreo* del modo M y de las curvas Doppler: 50-100 mm/s.
- *Límite Nyquist* del Doppler color: 50-70 cm/s.

3.1.5. Variables del estudio y definiciones operativas

3.1.5.1. Variables resultado

3.1.5.1.1. Presencia de HP (sí/no).

La definición no invasiva de HP fue la de *HP posible*, presentada en las guías clínicas europeas (ver **Tabla 10**)¹⁷⁸, con la adaptación pediátrica habitualmente empleada en el Servicio de Cardiología Pediátrica del HULP: cociente presión pulmonar/presión sistémica por encima del 50%), que ha sido recomendada en el consenso de Panamá³¹. Los datos indirectos se basaron en la morfología del septo interventricular durante la sístole. La ausencia de todos los signos anteriores (estimación directa de HP o presencia de datos indirectos) fue indicador de *HP improbable* durante el estudio, y en consecuencia clasificó al paciente como sin HP, o con HP resuelta si previamente la presentó.

Probabilidad de HP	Velocidad del jet de IT (gradiente de presión derivado*)	Otros hallazgos ecocardiográficos
IMPROBABLE	<2,8 m/s (<36 mmHg)	Ausencia de cualquier tipo de dato indirecto
	<2,8 m/s (<36 mmHg)	Presencia de datos indirectos
POSIBLE	>2,9 m/s (37 mmHg)	No hacen falta más datos

Tabla 10. Definiciones operativas no invasivas de HP improbable y HP posible, según la referencia¹⁷⁸. *Incluye la asunción de una PAD de 5 mmHg.

3.1.5.1.2. Suceso adverso de morbimortalidad (sí/no).

Definimos la variable combinada de evento o suceso adverso de morbimortalidad (SAM) de forma dicotómica (sí/no), de acuerdo a la aparición de AL MENOS UNO de los siguientes:

- i. **Muerte** (sí/no). Incluimos en esta variable todos los fallecimientos producidos durante el seguimiento, tanto dentro como fuera del hospital, y por cualquier causa. Documentamos los casos con los registros hospitalarios y el seguimiento ambulatorio de los pacientes, de los que dispusimos de información confirmatoria de supervivencia en el período incluido en el estudio.
- ii. **Hospitalización neonatal prolongada** (sí/no). Definimos *a posteriori* una duración prolongada de hospitalización (sí/no) en nuestra cohorte como aquella que superó el percentil 90 de los datos de la muestra. Consideramos la duración del ingreso hospitalario en Neonatología (días) desde la fecha de ingreso en Neonatología hasta su alta hospitalaria, y la comprobamos con los registros hospitalarios.
- iii. **Reingreso hospitalario** en el primer año de vida, por cualquier causa (sí/no). Consideramos sólo un reingreso. Interrogamos sobre los reingresos y los confirmamos en los registros hospitalarios.

3.1.5.2. Factores clínicos considerados

Obtuvimos información de las siguientes variables a partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos y, en los casos necesarios, mediante anamnesis dirigida. Verificamos los diagnósticos emitidos con las definiciones propuestas en la literatura, y en los casos en los que no fue posible la

confirmación de la definición asumimos el criterio diagnóstico empleado por el clínico asistencial.

3.1.5.2.1. Características personales y antropométricas

- **Sexo** (hombre/mujer).
- **EG** corregida al nacimiento (decimalizada de acuerdo a semanas de gestación+días/7).
- **PRN** (gramos). **Bajo peso para la EG** si está por debajo del percentil 10 (p_{10}) para su EG según las tablas de Fenton¹⁷⁹ empleadas en el Servicio de Neonatología (sí/no), que define en este estudio el crecimiento intrauterino retardado (CIR).

3.1.5.2.2. Historia materna y obstétrica

- **Edad de la madre** en el momento del nacimiento del niño (años no decimalizados; a efectos de análisis, la consideramos variable cuantitativa continua).
- **Gestación múltiple**: Embarazo con desarrollo de varios fetos (Sí/no).
- **Orden de nacimiento** registrado en la historia (Primer/segundo gemelo).
- **Tipo de concepción** (embarazo espontáneo/mediante fecundación *in vitro*).
- **Oligoamnios** durante la gestación (sí/no): disminución de la cantidad de líquido amniótico objetivada durante la gestación (índice de fluido amniótico de menos de 5 cm por ecografía obstétrica¹⁸⁰; valores normales de 5 a 24 cm). No incluimos los casos ocasionados por rotura prematura de las membranas amnióticas.

- **Enfermedad hipertensiva del embarazo** (EHE; sí/no). Incluye preeclampsia y eclampsia materna (elevación persistente de la presión arterial, edemas y proteinuria de diagnóstico posterior a la semana 20 de gestación, con o sin clínica neurológica asociada)¹⁸¹.
- **Corioamnionitis** (Sí/no). Consideramos casos de corioamnionitis *clínica* referidos en la historia clínica (fiebre materna, útero doloroso a la exploración, leucocitosis materna, células bacterianas o inflamatorias en líquido amniótico con rotura prematura de membranas amnióticas, en algunos casos asociados a una amenaza de parto prematuro) y *anatomopatológica* (presencia de infiltrados inflamatorios en el espacio coriodecidual, las membranas fetales o el cordón umbilical)¹⁸².
- **Forma de nacimiento** (Parto vaginal/cesárea).
- **Maduración prenatal con corticoterapia** (Sí/no; especificando: número de dosis de corticoides).

3.1.5.2.3. Características de la reanimación neonatal

- **Puntuación de la prueba de Apgar**¹⁸³ al minuto del nacimiento (3-10) y a los cinco minutos (3-10), tal como fue anotada por los médicos reanimadores (ver **Tabla 11**).

	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	<100 lpm	>100 lpm
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Débil o ineficaz	Llanto enérgico
Tono muscular	Hipotonía marcada	Flexión de extremidades	Movimiento activo
Irritabilidad refleja	Sin respuesta	Muecas	Tos o estornudo
Color	Cianosis central o palidez	Acrocianosis	Rosado

Tabla 11. Elementos y puntuaciones de la prueba de Apgar.

- **Uso de maniobras de reanimación avanzada** (sí/no; tipo: reanimación básica o reanimación avanzada (uso de CPAP, VM convencional tras intubación otrotraqueal con/sin empleo de adrenalina).

3.1.5.2.4. Características respiratorias y su manejo

- **Necesidad de surfactante** (sí/no; número de dosis administradas).
- **VM** (Sí/no).
- **Ventilación mecánica de alta frecuencia** (VAFO; sí/no; duración en días).
- **Administración de NO** (Sí/no).
- **Grado de DBP**, de acuerdo con la **Tabla 9**.

3.1.5.2.5. Comorbilidad médico-quirúrgica

- **Tratamiento médico de la HP**: Sí/no; tipo de fármaco.
- **Necesidad de tratamiento médico o quirúrgico por DAP o conducto arterioso de Botal** (*ductus arteriosus patens* en *Terminologia Embryologica*) (Sí/no; tipo de tratamiento: sólo médico, quirúrgico). Bajo este epígrafe incluimos casos con aparición de sintomatología atribuible que obligaron a la instauración de tratamiento farmacológico para promover su cierre y/o a su ligadura quirúrgica.

- **Infecciones nosocomiales** durante el primer ingreso hospitalario (sí/no), definidas como clínica infecciosa y un hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo o de aspirado bronquial con crecimiento positivo para cualquier agente vírico, bacteriano o fúngico.
- **Desarrollo de enterocolitis necrosante** (*necrotizing enterocolitis*, NEC) [sí/no; estadio de Bell¹⁸⁴ (ver **Tabla 12**) valorado por su clínico asistencial. Especificamos si precisó tratamiento médico exclusivo o médico y quirúrgico.

Estadio	Descripción
I (sospecha)	Distensión abdominal, restos gástricos
II (NEC clínica)	Neumatosis y afectación del estado general, dilatación intestinal, íleo, neumatosis y/o gas en vena porta.
III (NEC complicada)	Perforación intestinal con signos de peritonitis

Tabla 12. Estadios de la NEC.

- **Hemorragia intraventricular** (HIV; sí/no; especificando grado). La presencia y gravedad se definieron con los estadios ecográficos de la HIV¹⁸⁵ (ver **Tabla 13**).

Grado	Descripción
I	Localizada en la matriz germinal subependimaria.
II	Ocupación de <50% del área ventricular en proyección parasagital, sin ventriculomegalia aguda
III	Ocupación de >50% del área ventricular en proyección parasagital, con dilatación ventricular
IV	Infarto hemorrágico en la sustancia blanca periventricular, ipsilateral a una HIV grande*

Tabla 13. Estadios ecográficos de la HIV y descripción según la extensión. *El estadio IV tiene un notación separada en revisiones posteriores¹⁸⁶. Los estadios III y IV se consideran HIV graves en este trabajo.

- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico** (ERGE; sí/no), a partir de la sospecha diagnóstica y el tratamiento que realizó el clínico asistencial.
- **Hipotiroidismo** (sí/no), a partir de un diagnóstico analítico: elevación de la hormona estimulante de la glándula tiroides o tirotrópina (TSH) con disminución o niveles normales de la tiroxina o tetrayodotironina (T₄) y necesidad de tratamiento al alta (excluyendo casos de hipotiroidismo congénito y de hipotiroxinemia transitoria del prematuro^{187, 188}), a partir de la sospecha del clínico asistencial.
- **Retinopatía del prematuro** (*retinopathy of prematurity*; ROP) (sí/no). A partir del diagnóstico realizado por la Sección de Oftalmología Infantil del HULP, según las recomendaciones internacionales de la **Tabla 14**^{189, 190}.

Estadio	Descripción
1	Línea fina de demarcación entre la zona avascular y la vascular.
2	Surco elevado de separación.
3	Tejido fibrovascular extrarretiniano.
4	Desprendimiento retiniano subtotal.
5	Desprendimiento retiniano total.

Tabla 14. Clasificación Internacional de los estadios de la ROP.

3.1.5.3. Hallazgos en pruebas complementarias

3.1.5.3.1 Angio-tomografía computarizada (angio-TC) de tórax

Los estudios se realizaron de acuerdo al protocolo habitual del Servicio de Radiología del HULP¹⁹¹, en su equipo de 64 detectores (Aquillion 64 V6.2ER014, Toshiba Medical Systems Europe B.V.). Los pacientes se sometieron al estudio bajo sedación anestésica y/o con asistencia respiratoria

(ventilación con máscara o VM con intubación orotraqueal si la precisaban). Se adquirió una única hélice, en fase arterial, sin sincronismo cardiaco, utilizando *bolus test* automático, modulación automática de la corriente del tubo (80 kV y mA automático), tiempo de rotación de 0,5 s, pitch de 1,0 a 1,5, factor pitch P* de 0,844 (*Pitch factor: detail- 0,64, standard-0,82, fast-1,48*), colimación fina de 0,5 x 64 mm, y grosor de corte de 0,5 mm. Se empleó contraste yodado hidrosoluble hipoosmolar (300 mg de yodo/mL), a una dosis máxima de 2 mL/kg de peso, con un caudal de 0,3 mL/s, seguido de una embolada de 10-15 mL de suero salino fisiológico al mismo caudal. Generalmente, la inyección acabó antes del inicio de la espiral de adquisición.

Llevamos a cabo la valoración, análisis y postprocesado de las imágenes en la consola de trabajo Vitrea® 2, versión 3.9 (Vital Images, Inc. 2006. MediMark® Europe, Grenoble cedex 2, Francia) con los ajustes de reconstrucción de aorta, cardio-TC (coronarias y función cardiaca) y de vía aérea. En la consola auxiliar, realizamos las respectivas reconstrucciones volumétricas VR-3D (*volume rendering [technique], tridimensional*, o técnica de reconstrucción de volumen, tridimensional), MPR (*multiplanar reconstruction*, o reconstrucción en múltiples planos), y MIP (*minimum intensity projection*, o proyección de la mínima intensidad radiológica), con ventanas de mediastino (600/60, unidades Hounsfield [UH]), vasos (1500/500, UH) y parénquima pulmonar (1600/-600, UH), ajustadas en el postprocesado según la necesidad percibida.

Efectuamos las mediciones necesarias, siguiendo un orden anatómico sistemático (análisis secuencial segmentario). Para la descripción de los hallazgos usamos la terminología radiológica estándar¹⁹². Revisamos los hallazgos con la ayuda de un radiólogo experimentado en imagen torácica y cardiovascular neonatal (Doctora Montserrat Bret). Recogimos información de alteraciones del parénquima pulmonar o alteraciones vasculares pulmonares:

- **Zonas de atenuación disminuida:** aquellas con densidad pulmonar disminuida por hipoperfusión.

- **Enfisema bulloso:** destrucción bullosa del parénquima pulmonar.
- **Engrosamiento parietal bronquial:** engrosamiento intersticial broncovascular.
- **Opacidades subpleurales:** pequeños triángulos de base en la pleura y ápex interno.
- **Opacidades lineales:** engrosamiento continuo del área peribronquial.
- **Bronquiectasias:** dilataciones bronquiales respecto del tamaño de la arteria acompañante, ausencia de afilamiento bronquial o identificación de bronquios a menos de 1 cm de la superficie pleural.
- **Estenosis de vena pulmonar:** estrechamiento en el trayecto o en el ostium de una vena pulmonar, ya sea localizado o difuso.
- **Dilatación de arterias pulmonares:** aumento del diámetro del tronco o de las grandes arterias pulmonares centrales. Se consideró como referencia el calibre de la aorta para la arteria pulmonar principal, o el bronquio segmentario acompañante para arterias más periféricas, con una ratio >1 para definir dilatación en ambos casos.
- **Colaterales sistémico-pulmonares (CSP):** vasos neoformados que nacieron de la aorta torácica y se dirigieron a territorio vascular pulmonar.

Los datos de radiación recibida en cada prueba fueron obtenidos del resumen de dosis que facilitó el equipo al finalizar el estudio (kV, mA, mA•s, tiempo de *scan*, producto dosis-longitud [DLP], mSv). El DLP se utilizó para calcular la dosis de radiación en mSv multiplicando por un factor de conversión constante (eDLP; con un valor de 0,021 en niños), de acuerdo a la siguiente fórmula¹⁹³:

$$\text{Dosis efectiva} = \text{eDLP} \times \text{DLP}$$

3.1.5.3.2 Cateterismo cardiaco derecho diagnóstico.

Los estudios se realizaron en la sala de Hemodinámica Infantil del HULP (Unidad de fluoroscopia Artis Zee® y unidad de poligrafía Syngo®, ambas de Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) según el protocolo asistencial habitual. Anotamos los datos hemodinámicos y angiocardiográficos obtenidos.

3.1.5.3.3 Realización de autopsia.

Los estudios fueron realizados por médicos del Servicio de Anatomía Patológica del HULP. Registramos la descripción de hallazgos anatomopatológicos (macro- y microscópicos pulmonares, sobre todo) de un observador no enmascarado a los datos clínicos del paciente.

3.1.6. Estimación del tamaño muestral

Para un 25% de frecuencia de HP, y rango de 10 al 40% con un 95% de confianza (es decir, permitiendo una inferencia poblacional de uno de cada diez a uno de cada tres pacientes evaluados), hacen falta 32 pacientes; para que el IC sea del 99%, 55 pacientes. Consideramos que, con el volumen de pacientes atendidos en la unidad (Dr. Pérez, comunicación personal), y un reclutamiento y seguimiento completado superior al 80%, el estudio era factible.

3.2 Evaluación no invasiva de la hemodinámica pulmonar

3.2.1. Fundamentos del estudio ecocardiográfico de la HP y parámetros estimadores

En individuos sanos, la circulación pulmonar y el VD son una unidad funcional: existe un acoplamiento entre el VD, de paredes finas y distensibles, y el circuito pulmonar, de baja resistencia, para que, en condiciones fisiológicas de postcarga e interacción ventrículo-arterial, se bombee el flujo pulmonar a presiones muy inferiores a las sistémicas. En la EVP, aumenta la resistencia vascular pulmonar y se hacen más rígidas las grandes arterias. Esto impide que el VD, escasamente muscular, se contraiga de forma suficiente y adecuada para la nueva postcarga; de esta manera, se ocasionan un peor rendimiento y el desacoplamiento relativo entre el VD y las arterias pulmonares. El desacoplamiento es la base de la tríada típica de alteraciones ventriculares que fundamentan el diagnóstico ecocardiográfico de la HP¹⁹⁴: (1) disfunción sistólica del VD, (2) aumento del tamaño y alteraciones de la geometría ventricular, y (3) distintos grados de abombamiento sistólico y diastólico del septo interventricular (*cambios cualitativos*). El grado de los cambios geométricos depende de la magnitud del desacoplamiento entre el VD y la circulación pulmonar (ver **Figura 17**)¹⁹⁵.

Asimismo, podemos estimar presiones pulmonares *cuantitativamente* con ecocardiografía. Con la ecuación modificada de Bernouilli, es posible transformar gradientes de velocidades de hematíes (derivados físicamente del efecto Doppler producido sobre el haz de ultrasonidos incidente) en gradientes de presiones. Así, la diferencia de presiones entre dos cavidades separadas del sistema cardiovascular, a partir de la velocidad máxima de la sangre a través de un punto que comunique las dos cavidades, viene dada por:

$$\Delta P = 4(v_2^2 - v_1^2) \approx 4v_2^2$$

En la ecuación, ΔP es la diferencia de presiones entre los extremos de un vaso (mmHg), v_2 es la velocidad distal al vaso (m/s), y v_1 es la velocidad proximal al vaso (m/s). Cuando $v_2 \gg v_1$, se puede despreciar v_1 de la fórmula.

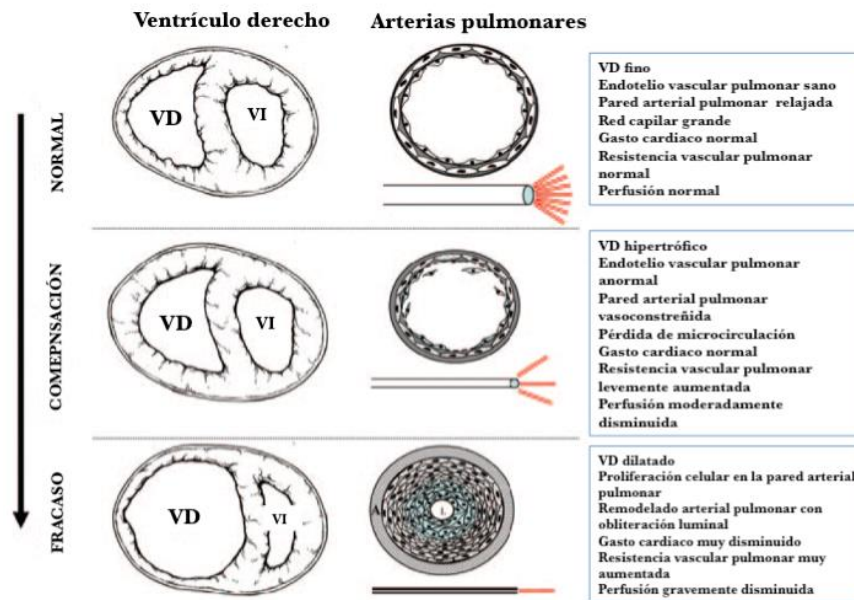


Figura 17. Esquema que muestra la progresión de la EVP y su efecto en la función ventricular derecha, desde las etapas iniciales de acoplamiento (*Normal*) hasta las finales de remodelado vascular pulmonar grave y posterior *fracaso* ventricular derecho. En la fase de *compensación*, el gasto cardiaco puede estar conservado, y en muchos trabajos se puede estar infradetectando el estadio; sin embargo, se pueden observar distintas alteraciones en la geometría y la hemodinámica de la circulación pulmonar y el VD. Adaptado de Champion et al¹⁹⁵.

En síntesis, los parámetros ecocardiográficos que estiman la presencia de HP son de dos tipos¹⁹⁶:

- (1) *Cuantitativos*: velocidad del jet de regurgitación o insuficiencia tricuspídea (IT), velocidad a través de una CIV o del DAP, la velocidad de insuficiencia pulmonar (IP); y
- (2) *Cualitativos*: posición del septo interventricular en sístole, hipertrofia del VD y/o disfunción del VD.

De estos parámetros, en la práctica clínica pediátrica, la velocidad de la IT (v_{IT}) es el principal para la evaluación de la presión sistólica del VD (PSVD), que *en ausencia de obstrucción al tracto de salida del VD* (p.ej. estenosis pulmonar) debe ser igual a la PAP_S¹⁹⁷⁻²⁰⁰. La velocidad máxima de la IT permite estimar un gradiente de presión entre el VD y la AD. Asumiendo la PAD (ver a continuación), podemos calcular la PSVD de acuerdo a:

$$PAP_S = PS_{VD} = P_{AD} + \Delta P_{VD-AD} = P_{AD} + 4v_{IT}$$

- Una velocidad mayor a 2,8 m/s (que estima una PSVD de al menos 36 mmHg, asumiendo que la PAD es de 5 mmHg) se ha descrito, en adultos, como el punto de corte por encima del cual la PSVD y por tanto la PAPs están elevadas, en ausencia, como se ha indicado, de estenosis pulmonar o cualquier otra forma de obstrucción al tracto de salida de VD.

Estos valores son definiciones aceptadas en adultos, pero no consideran determinadas particularidades de la edad pediátrica. En la mayoría de los trabajos pediátricos, la PAPs estimada superior a 30-40 mmHg definen el límite superior de la normalidad. Los neonatos y lactantes pequeños podrían no tener aumento absoluto de la presión en la arteria pulmonar pero sí relativo a su presión arterial sistémica (PAS). De ahí que expresar la presión del VD como porcentaje de la PAS sea habitual en cardiología pediátrica, considerando que la PAPs de más del 50% de la sistémica obliga a intervenciones o estudios complementarios adicionales³¹. Se admite, por último, que hay un solapamiento con los rangos de sujetos normales, y que las presiones estimadas por encima del límite superior de la normalidad no se tienen por qué asociar necesariamente a un pronóstico desfavorable.

- La v_{IT} debe medirse en múltiples planos, incluyendo el subcostal, buscando la mejor curva y la máxima velocidad. Se identifica con Doppler color, teniendo a veces que desviarse del plano ortodoxo para alinear más adecuadamente el jet. Se emplea Doppler continuo ajustando ganancia, línea de base, escala y velocidad para maximizar la visión de la curva (ver **Figura 18**). En ocasiones, puede ser útil el empleo de un contraste ecocardiográfico; en este estudio, sin embargo, no utilizamos en esta población contraste con salino sonicado para potenciar la señal Doppler de la IT.

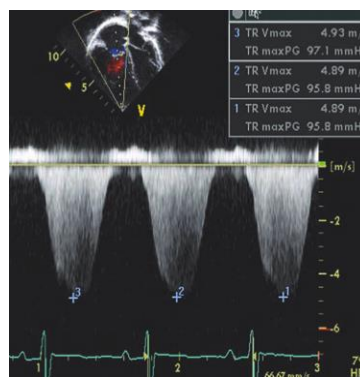


Figura 18. Curva Doppler de la IT.

- La principal dificultad de medir la v_{IT} es que depende de una correcta alineación de la velocidad del chorro de IT, que puede no ser adecuada hasta en un 39% de los pacientes¹⁵. Otros factores que pueden limitar la sensibilidad son la hiperinsuflación torácica, la falta de cooperación y una cavidad torácica pequeña.
- La PAD puede derivarse de datos indicativos de la presión venosa yugular u observando el diámetro y la colapsabilidad de la vena cava inferior (VCI) en respiración espontánea^{194, 201, 202}. Por defecto, se considera que la PAD es de 5-10 mmHg. El colapso inspiratorio de la VCI puede guiar de forma cualitativa, en respiración espontánea, si la PAD está por debajo o igual de 10 mmHg (colapso completo), por

encima de 10 mmHg (colapso incompleto), y por encima de 20 mmHg (ausencia de colapso). No hay validación de estas estimaciones en población pediátrica. Adquirimos un plano subcostal que permitió visualizar con claridad la AD y la VCI en su eje largo. Medimos el diámetro de la VCI en telediástole y teleespiración o tras inspiración profunda; la medición puede realizarse en la visión bidimensional aproximadamente 2 cm por debajo de la AD o empleando el modo M en el plano subcostal eje corto.

Existen otros dos parámetros cuantitativos de HP. Las **velocidades proto- y telediastólicas de regurgitación pulmonar**, que estiman la presión pulmonar media y diastólica, respectivamente, a través del gradiente que existe a través de la válvula pulmonar²⁰³⁻²⁰⁶. Medimos la velocidad de IP en un plano paraesternal, eje corto, que permite visualizar el tracto de salida del VD, buscando la curva optima de máxima velocidad, con Doppler color y, si es necesario, planos no ortodoxos para orientar y lograr la máxima alineación con el flujo de IP y la señal Doppler (ver **Figura 19**). Empleamos Doppler pulsado o continuo. Cuando se trata de Doppler pulsado, tratamos de colocar el volumen de muestra de unos 5-7 mm en la región más proximal posible al origen de la insuficiencia pulmonar, cerca de la válvula pulmonar, evitando el aliasing y ajustando los controles de ganancia, línea de base, escala y velocidad para optimizar la visión de la curva.

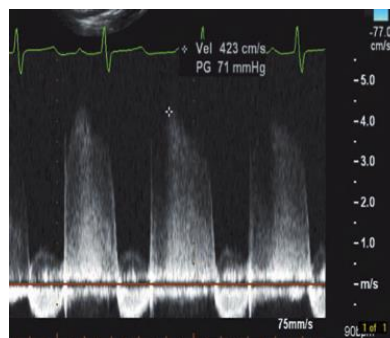


Figura 19. Curva Doppler de la IP.

Si hay una comunicación interventricular o un DAP, **la velocidad pico sistólica a través del cortocircuito** ayuda a estimar la presión arterial pulmonar sistólica. Estimando la presión ventricular izquierda con la medición de la PAS (en ausencia de obstrucción al tracto de salida del VI), la PAPs se deduce del gradiente de presiones (ΔP) a través del cortocircuito:

$$PAP_s = PAS - \Delta P_{\text{cortocircuito}}$$

Existen, no obstante, imprecisiones en las estimaciones de presiones pulmonares por ecocardiografía:

- (1) *Señal de IT subóptima o ausente*, con infraestimación de la velocidad máxima por ser excéntrica o interaccionar con la pared de la AD (la intensidad de señal es directamente proporcional al coseno del ángulo del haz de ultrasonidos con la dirección del flujo sanguíneo); o bien sobreestimación en circunstancias de hematocrito y viscosidad elevadas.
- (2) *Diferencias en el nivel de conciencia o el gasto cardiaco*, típicamente con la anestesia general, que afecta el flujo pulmonar.
- (3) Errores con la estimación de la PAD con el colapso respiratorio de la VCI, que se basan en estudios con pacientes en respiración espontánea, frente a la presión positiva intermitente intratorácica que puede ocurrir bajo VMC.

En los casos donde no se dispone de adecuada estimación directa de la presión pulmonar, pueden emplearse, como se ha mencionado de inicio, las medidas indirectas, como la evaluación de la geometría septal ventricular²⁰⁷. Así, puede obtenerse una medición cualitativa de la HP y de la sobrecarga de cavidades derechas (crecimiento auricular derecho, dilatación ventricular derecha, hipertrofia ventricular derecha, aplanamiento del septo

interventricular, dilatación de la arteria pulmonar) a partir del aplanamiento del septo interventricular²⁰⁸:

- Si el septo está aplanado al final de la sístole (ver **Figura 20.B**, en forma de D, frente a la apariencia redondeada habitual, ver **Figura 20. A**), la presión arterial pulmonar sistólica es al menos del 50% de la sistémica, y se considera que hay HP.
- Si el septo va hacia el ventrículo izquierdo al final de la sístole (**Figura 20. C**, o inverso de la apariencia redondeada habitual), la presión arterial pulmonar sistólica está por encima de la sistémica.



Figura 20. Posición del septo interventricular según la presión ventricular derecha.

Las dos variables que completan la evaluación hemodinámica pulmonar (gasto cardiaco y RVP) también tienen parámetros estimadores no invasivos, de rendimiento clínico incierto, sobre todo, en población pediátrica, cuya exposición, por no emplearse en este estudio, escapa al propósito de este apartado¹⁹⁶.

3.2.2. Aplicación clínica de la ecocardiografía y rendimiento diagnóstico en la HP

El valor de los signos de estimación directa e indirecta de la PAP se ha evaluado en diferentes trabajos, con resultados favorables para su empleo, aunque con limitaciones. En niños, la correlación entre la estimación de la v_{TR} (y la PSVD estimada a partir de la misma) y el registro invasivo de la PSVD es

muy variable (valores del coeficiente de correlación desde 0,19 hasta 0,95); se trata habitualmente de trabajos con limitaciones metodológicas (registro no simultáneo de la v_{IT} y la PSVD invasiva, y sólo obtención del jet de IT en un 14-80% de los casos)²⁰⁹⁻²¹¹. Al evaluar el rendimiento diagnóstico de la v_{IT} como clasificadora de presión pulmonar elevada determinada por hemodinámica invasiva, en meta-análisis de estudios sobre población adulta y con patología cardíaca o pulmonar, se obtiene una sensibilidad de la v_{IT} del 82-83% y una especificidad del 68-72% (64%-72%)^{212, 213}. En el estudio de Mourani y colaboradores¹⁵, la ecocardiografía establece correctamente la presencia o ausencia de HP en el 79% de los casos de pacientes con DBP (sensibilidad del 88% y especificidad del 33%^{214, 215}); en este estudio, se concluyó que la presencia de dilatación de la AD, hipertrofia o dilatación del VD, o el aplanamiento sistólico del septo interventricular (signos indirectos) fueron mejores predictores de HP que la IT (cuando esta última pudo obtenerse).

Ya que existe una imprecisión en las predicciones del grado de HP, la evaluación por ecocardiografía de la velocidad de IT y los cambios morfológicos del VD deben ser considerados, en la práctica, como parámetros que evalúan la probabilidad de tener HP¹⁷⁸. Esta consideración obliga a la definición no invasiva de HP que se expone en la **Tabla 10** de la sección 3.1.5.1.1, que es la que empleamos en el presente trabajo.

3.2.3. Justificación de la definición no invasiva de HP

Nuestra elección de la ecocardiografía como método estimador de la presión pulmonar y de la definición de HP se basa en las siguientes razones:

- (1) *Disponibilidad*. Es accesible al uso clínico habitual, con aparatos portátiles de fácil traslado a la cuna o incubadora de los pacientes.

(2) *Uso establecido.* Como los estudios no invasivos para el diagnóstico de HP deben ser la primera prueba a considerar para minimizar las complicaciones relacionadas con el cateterismo cardiaco (de acuerdo a distintas sociedades científicas)^{27-29, 31, 136}, la ecocardiografía es una prueba que debe realizarse en el estudio del paciente con sospecha de HP. La propuesta de uso, por otra parte, es central en el algoritmo actual de evaluación diagnóstica de la HP de la edad pediátrica de la AHA/ATS¹⁸.

(3) *Estudio cardiovascular completo.* Permite valorar de forma completa la anatomía y función del corazón y la circulación pulmonar.

(4) *Capacidad de despistaje o cribaje.* El método ha demostrado su sensibilidad en una población de prematuros similar a la de nuestro trabajo: la ausencia de signos ecocardiográficos de HP coincidió con la ausencia de HP medida de forma invasiva en una población de prematuros con DBP¹⁵. Podemos argumentar, por tanto, que el procedimiento de ecocardiografía permitiría descartar HP, potencialmente sobreestimando (HP posible no confirmada invasivamente) la prevalencia real de alteraciones. Esta aplicación coincide con lo recientemente expresado en el algoritmo de evaluación diagnóstica de la HP de la edad pediátrica de la AHA/ATS, donde la ausencia de datos ecocardiográficos hace improbable la presencia de HP en pacientes pediátricos¹⁸.

(5) *Menores desventajas.* El ecocardiograma carece de determinadas objeciones o limitaciones clínicas, técnicas y éticas que sí tiene el cateterismo. En concreto, los pacientes con HP pueden estar en una situación hemodinámica inestable, con menor tolerancia al procedimiento, a la anestesia o al traslado^{216, 217}, o no disponer de un acceso venoso central operativo, situaciones todas ellas que no impiden

la realización de un ecocardiograma. Además, evitamos la objeción ética (y logística, teniendo en cuenta que el número de cateterismos anuales de nuestro Hospital Infantil es de casi 300) de someter a procedimientos invasivos de investigación, sin beneficio clínico supuesto, a una población de pacientes con mucha morbilidad asociada, dependiente de un consentimiento surrogado de un progenitor o tutor legal.

3.3. Análisis estadístico²¹⁸⁻²²¹

3.3.1. Hipótesis estadísticas derivadas de las hipótesis de investigación

3.3.1.1. El intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la frecuencia poblacional estimada de HP contiene el 25% y tiene como límite inferior 10% o más.

3.3.1.2. La OR de la HP para el SAM es mayor de 1.

3.3.1.3. La OR de factores clínicos de riesgo para HP es mayor que 1.

3.3.2. Índices resumen de la presentación de los datos

3.3.2.1. Para variables cualitativas, incluyendo las dicotómicas: recuento absoluto de aparición o número de casos y porcentaje respecto al total o a su subgrupo.

3.3.2.2. Para variables cuantitativas:

3.3.2.2.1. Si se distribuyen normalmente (ver apartado 3.3.3): media aritmética y desviación típica o estándar (DE).

3.3.2.2.2. Si no se distribuyen normalmente: mediana, percentiles 25 y 75.

3.3.2.3. En la parte analítica del estudio, para facilitar la posterior interpretación clínica, presentamos el tamaño de efecto como diferencia absoluta de los índices resumen de las variables cualitativas y cuantitativas, con su respectivo IC 95%. En el caso de diferencias absolutas de porcentajes, el inverso de su valor puede interpretarse como el número de pacientes con una

característica que presenta un suceso de interés adicional o en exceso sobre los que no tienen la característica.

3.3.3. Pruebas estadísticas empleadas

3.3.3.1. Determinación de distribución normal de variables cuantitativas continuas: **Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov**. Asumimos la hipótesis estadística nula de que la variable sigue una distribución normal si el error tipo I (error α o valor p) es $>0,05$ del valor del estadístico de prueba del contraste de hipótesis (hipótesis nula=sigue distribución normal).

3.3.3.2. Comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal (muestras independientes): **prueba t de Student**. Consideramos estadísticamente significativa un valor $p<0,05$ del estadístico de prueba bajo la hipótesis estadística nula de igualdad de las medias. Realizamos la prueba de Levene para igualdad de varianzas, ajustando el resultado de la prueba t.

3.3.3.3. Comparación de variables cuantitativas continuas de distribución no normal (muestras independientes): **prueba U de Mann-Whitney**. Consideramos estadísticamente significativa un valor $p<0,05$ del estadístico de prueba.

3.3.3.4. Comparación de variables categóricas (muestras independientes): **prueba exacta de Fisher**. Consideramos estadísticamente significativa un valor $p<0,05$. En el caso de variables con categorías dicotómicas, calculamos el cociente de odds u *odds ratio* (OR), y consideramos estadísticamente significativa un valor $p<0,05$ del estadístico de prueba bajo la hipótesis estadística nula de que la OR es igual a 1. Preferimos el cálculo del OR sobre el del riesgo relativo para poder efectuar posteriormente el análisis de regresión logística.

3.3.3.5. Curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) y área bajo la curva ROC (estadístico c). La curva ROC cuantifica la capacidad de discriminación de la prueba diagnóstica de los individuos que presentan un suceso de interés, y es una representación gráfica de la relación existente entre sensibilidad y especificidad. Calculamos el IC 95%. Consideramos clínicamente relevante un estadístico c superior a 0,75. Con este resultado, podríamos proponer puntos de corte y definir su sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad (punto de Youden). Consideramos estadísticamente significativa un valor $p < 0,05$ del estadístico de prueba.

3.3.3.6. Análisis de regresión logística.

Realizamos análisis multivariante para la variable resultado con respuesta binaria (HP: sí/no) con el objeto de ajustar los efectos de distintos predictores (covariables). Las variables predictoras fueron una combinación de variables continuas o binarias.

Como pasos en la aplicación del modelo multivariante, consideramos de antemano las variables potencialmente predictoras en el contexto de investigación, e investigamos la relación entre cada una de las variables potencialmente predictoras y la variable resultado de forma independiente antes de realizar la regresión logística, para guiar el análisis y la interpretación (análisis univariante). A continuación, elegimos el modelo de aproximación a emplear (matemáticamente, utilizamos una transformación logarítmica que permitió describir una relación lineal sobre la que realizar el modelo, y que proporcionó los coeficientes de regresión que representaron la relación entre cada variable predictora y el resultado binario, tras ajustar a otras variables predictoras del modelo).

La fórmula del modelo fue:

$$\ln\left[\frac{p}{1-p}\right] = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

donde \ln es el logaritmo natural, p es la proporción de la muestra con la variable resultado, x_1, x_2, \dots, x_n son las variables predictoras, b_0 es la interceptación (corte de la recta de regresión con el eje de ordenadas), y b_1, b_2, \dots, b_n son los coeficientes de regresión (estimaciones) para las variables predictoras respectivas (x_1, x_2, \dots, x_n).

El antilogaritmo natural de los coeficientes de regresión expuestos es la *OR ajustada de una variable respecto a las demás incluidas en el modelo*. Cuando no hubo relación entre la variable resultado y una variable predictora después de ajustar con otras variables predictoras, su coeficiente de regresión fue nulo (al retrotransformar el coeficiente, o calcular el antilogaritmo, para dar la OR, se obtiene una OR de 1). La OR midió la fuerza de la relación y es el cociente de odds de los dos grupos:

- OR=1 indica ambigüedad o indiferencia de la relación.
- OR>1 indica una relación adversa.
- OR<1 indica una relación protectora.

3.3.4. Programas estadísticos

Para la parte del estudio analítico y la presentación gráfica de resultados, Prism for MacOSX, versión 6.0. Para el análisis de regresión logística, IBM SPSS Statistics for MacOSX, versión 20.

3.4 Declaración de los investigadores

El autor del presente trabajo (AJCS) y los demás investigadores que participaron en este estudio se comprometieron a cumplir las normas éticas y legales vigentes en materia de investigación sobre sujetos humanos, que incluyen el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, y la legislación española y europea vigente. Para el presente trabajo, se solicitó y obtuvo la autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica del HULP (código de estudio: **PI-880**) como estudio observacional prospectivo.

El autor del presente trabajo (AJCS) recibió una beca no restringida de Pfizer, S. L. U., como parte de su trabajo (investigador asociado) del proyecto de investigación de epidemiología de la HP en prematuros que desarrollan DBP. La adquisición del ecocardiógrafo del estudio estuvo financiada dentro del proyecto de investigación, por parte de Pfizer, S. L. U. El investigador principal del proyecto fue la doctora María Jesús del Cerro Marín, médico adjunto de Cardiología Pediátrica del HULP en el momento de solicitud de financiación del proyecto (actualmente Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid). Pfizer, S. L. U., no participó en el diseño, ejecución, análisis e interpretación del presente estudio. El autor de este trabajo no declara ningún otro conflicto de interés.

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

4.1.1. Características de la cohorte de estudio

Seguimos de forma completa una cohorte de 84 pacientes que cumplió los criterios de selección y que evolucionó el primer año de vida (éxitus; resolución o persistencia de HP) según lo expuesto en la **Figura 21**.

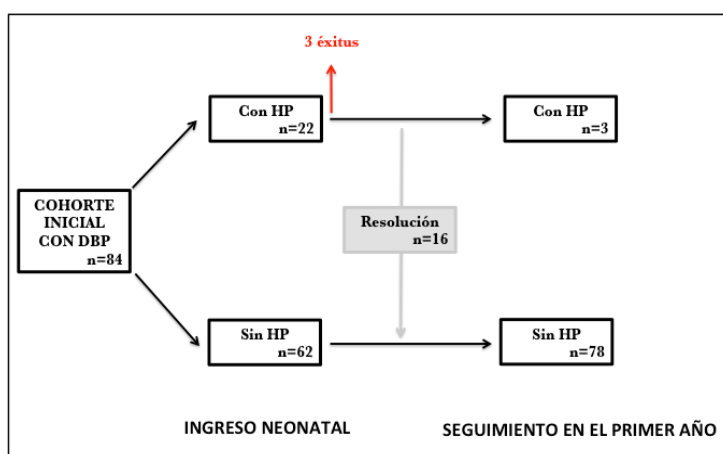


Figura 21. Evolución de la cohorte del estudio.

4.1.1.1. Variables personales

La cohorte global estuvo formada de 47 varones y 37 mujeres, de EG media de 26 semanas y 6 días, y PRN medio de 892 g; hubo 11 CIR (ver **Tabla 15**).

Variable	
Sexo	
- Hombres	56%
- Mujeres	44%
EG media (media decimalizada±DE)	26 semanas + 6 días (decimalizadas: 26,91±1,90)
PRN (media±DE)	892 g ± 222 g
CIR	13%

Tabla 15. Características personales de la cohorte global.

4.1.1.2. Antecedentes obstétricos y perinatales

La edad materna media fue de 33 años. Hubo 17 pacientes que procedieron de un embarazo gemelar (un gemelo no cumplió los criterios de selección). El embarazo fue espontáneo en 73 casos, y mediante fecundación *in vitro* en 11 casos. Durante el embarazo, hubo oligoamnios en 7 casos, corioamnionitis en 33 casos, y EHE en 19 casos (16 de los cuales fueron tratados farmacológicamente). No se realizó maduración antenatal con corticoides en 11 casos; en los 73 embarazos restantes, el ciclo completo de dos dosis de corticoides se cumplió en 62 casos. La forma de nacimiento fue mediante parto vaginal en 25 casos y mediante cesárea en 59 casos. Los antecedentes obstétricos y perinatales están resumidos en la **Tabla 16**.

Variable	
Edad materna (media±DE)	33±5 años
Gemelaridad	20%
– Primer gemelo ^a	53%
– Segundo gemelo ^a	47%
Tipo de embarazo	
– Espontáneo	87%
– Fecundación <i>in vitro</i>	13%
Oligoamnios	8%
EHE	23%
– Con tratamiento farmacológico ^b	84%
Corioamnionitis	39%
Maduración antenatal con corticoides	
– Ninguna dosis	13%
– Ciclo incompleto (1 dosis)	11%
– Ciclo completo (2 dosis)	76%
Forma de nacimiento	
– Parto vaginal	30%
– Cesárea	70%

Tabla 16. Antecedentes obstétricos y perinatales. ^aSobre el total de embarazos gemelares. ^bSobre el total de EHE.

4.1.1.3. Características de la reanimación neonatal, y del manejo y la situación respiratoria

La **Tabla 17** contiene el resumen de la información sobre la reanimación neonatal y el manejo y situación respiratorios de la cohorte global. La mediana de la puntuación de Apgar al minuto de vida fue de 5, y la de la puntuación a los 5 minutos fue de 8. En 47 pacientes, hubo reanimación al nacimiento con presión positiva intermitente o con CPAP, y 34 pacientes fueron intubados orotraquealmente. Como parte del tratamiento de su síndrome de dificultad respiratoria inicial, se empleó una dosis de surfactante en 28 pacientes, dos dosis en 31 casos, y tres dosis en 4 pacientes; 21 pacientes no recibieron surfactante.

Variable	
Puntuación Apgar al minuto de vida*	
- Mediana	5
- Rango intercuartílico (p ₂₅ -p ₇₅)	3-7
Puntuación Apgar a los 5 minutos de vida*	
- Mediana	8
- Rango intercuartílico (p ₂₅ -p ₇₅)	6-9
Tipo de maniobras de reanimación al nacimiento (%)	
- R. superficial /Oxígeno indirecto	3,6%
- Necesidad de presión positiva intermitente/CPAP	56%
- Necesidad de intubación orotraqueal	41%
- Administración de adrenalina	3,6%
Tratamiento del SDR (número de dosis de surfactante)	
- Ninguna dosis	25%
- Una dosis	33%
- Dos dosis	37%
- Tres dosis	5%
Precisó VM(%)	83%
Duración de la VM durante el ingreso* (días)	
- Mediana (rango intercuartílico, p ₂₅ -p ₇₅)	11 (2-29)
- Duración prolongada (p90)	54,5
Precisó modalidad VAFO	19%
Grado de DBP (%)	
- Leve	54%
- Moderada	27%
- Severa	19%

Tabla 17. Características de la reanimación neonatal y del manejo y la situación respiratoria de la cohorte global. *La variable no se ajustó a una distribución normal.

70 pacientes de la cohorte global recibieron VM convencional a lo largo del ingreso, y 16 casos, además, modalidad de alta frecuencia (VAFO). La mediana de la duración de la VM fue de 11 días. El percentil 90 de la duración de VM fue de 54,5 días, lo cual permitió definir, a efectos de análisis posterior, la *duración prolongada* de VM en nuestra cohorte. Estadificamos a 45 pacientes en la categoría de DBP leve, a 23 pacientes en la categoría de DBP moderada, y a 16 pacientes en la categoría de DBP grave.

4.1.1.4. Comorbilidad médico-quirúrgica y tratamientos recibidos

Se instauró tratamiento específico por DAP en 51 casos (23 casos fueron quirúrgicos). Presentaron al menos un episodio de sepsis nosocomial 67 pacientes. En 19 pacientes, hubo datos compatibles con la presencia de NEC, 9 de los cuales recibieron tratamiento médico exclusivo y 10, además, tratamiento quirúrgico. En 51 pacientes, no se documentó la presencia de HIV; el grado de la HIV fue I en 12 pacientes, grado II en 8 pacientes, y grado III en 13 pacientes. 46 pacientes tuvieron grado I o superior de ROP. Encontramos evidencia analítica de hipotiroidismo que obligó a tratamiento sustitutivo al alta en 4 pacientes. 22 pacientes precisaron tratamiento médico por ERGE diagnosticada clínicamente. El resumen de estos datos está expuesto en la **Tabla 18**.

Variable	
DAP que precisó tratamiento	61%
- Sólo médico	33%
- Quirúrgico	27%
Sepsis nosocomial	80%
NEC	23%
- Manejo exclusivamente médico ^a	11%
- Manejo quirúrgico ^a	12%
HIV	
- Sin evidencia	61%
- Grados I-II	24%
- Grado III	15%
ROP	
- Sin evidencia	45%
- Cualquier grado (estadios 1-3 con/sin plus)	55%
Hipotiroidismo	5%
Enfermedad por RGE	26%

Tabla 18. Comorbilidad médico-quirúrgica de la cohorte global.

Los tratamientos vasodilatadores pulmonares recibidos en el grupo con HP fueron iNO (10 casos), sildenafilo (3 casos) y prostaciclina IV (1 caso) (ver **Tabla 19** con las frecuencias sobre la cohorte global).

Fármaco	
iNO	11,9%
Sildenafil	3,6%
Prostaciclina IV	1,2%

Tabla 19. Frecuencia de uso en la cohorte de los fármacos vasodilatadores.

4.1.2. Frecuencia de HP en la cohorte y estimación poblacional

22 pacientes presentaron signos ecocardiográficos de HP a partir de los 2 meses de vida o antes de su alta neonatal (**Figura 22**). Esto permitió estimar un IC 95% para la frecuencia media poblacional de **26,2±9.6%**, o bien del

16.4% al 35.8% (es decir, un caso de HP por cada tres a seis pacientes con DBP).

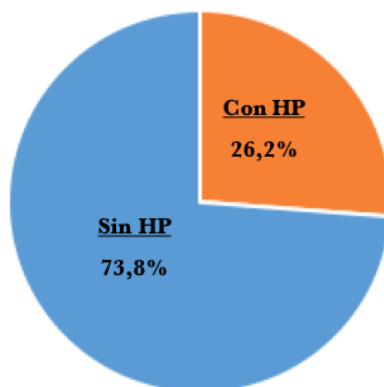


Figura 22. Frecuencia de signos ecocardiográficos de HP en la cohorte.

Al año de vida, evidenciamos persistencia de los signos de HP en 3 pacientes (respecto a los 19 supervivientes, la resolución se produjo en 16 casos, el 84% de los mismos).

4.1.3. Variables pronóstico secundarias

4.1.3.1 Eventos adversos

Hubo 3 fallecimientos en la cohorte global, todos ellos intrahospitalarios y atribuibles a complicaciones cardiorrespiratorias de DBP y HP (hipoxemia refractaria y shock circulatorio). La mediana de estancia hospitalaria hasta el primer alta (o ingreso total en Neonatología) fue de 88 días, y su percentil 90 de 172,5 días; a partir de esta duración de ingreso, clasificamos la estancia del paciente como *estancia hospitalaria prolongada* para el análisis posterior. En 31 pacientes se produjo al menos un reingreso hospitalario por cualquier causa durante el seguimiento. En 37 pacientes, se produjo el SAM (muerte o estancia hospitalaria prolongada o rehospitalización tras alta neonatal) (véase **Tabla 20**).

Variable	
Muerte	3,6%
Estancia hospitalaria (días)	
– Mediana (rango intercuartílico, p ₂₅ -p ₇₅)	88 (73-114)
– p ₉₀	172,5
Rehospitalización	37%
SAM	44%

Tabla 20. Variables pronóstico de la cohorte global.

Evidenciamos anomalías cardiovasculares, que no cumplían los criterios de exclusión, en 4 pacientes (2 pacientes con estenosis de una vena pulmonar, 4 pacientes con CSP); todas las anomalías fueron diagnosticadas o bien en la angio-TC torácica o en el cateterismo cardiaco (ver el siguiente apartado).

4.1.3.2 Hallazgos obtenidos en pruebas adicionales

A. Hallazgos objetivados en las angio-TC torácicas

A 5 pacientes (1 mujer y 4 hombres) se les realizó, entre los 3 y 5 meses de vida posnatal (no corregida con la EG), una angio-TC torácica por indicación de sus clínicos asistenciales. Esto constituyó el 6% del total de nuestra muestral; respecto a los pacientes con DBP grave, supuso el 25 % (4/16). De estos 5 pacientes, 4 pacientes presentaron DBP de grado severo con HP, y un paciente, DBP de grado moderado. Todos los pacientes experimentaron el SAM, y 2 de ellos fallecieron. La dosis de radiación recibida osciló entre 1,05 y 2,3 mSv. Para la exposición completa de los datos, véase la **Tabla 21**.

	Sexo	Edad (días)	Grado de DBP	Presencia de HP por eco	SAM	Dosis de radiación (mSv)
Paciente 1	Hombre	131	Moderado	No	Sí	2,3
Paciente 2	Mujer	108	Grave	Sí	Sí*	1,67
Paciente 3	Hombre	147	Grave	Sí	Sí	1,79
Paciente 4	Hombre	154	Grave	Sí	Sí	2,09
Paciente 5	Hombre	108	Grave	Sí	Sí*	1,05

Tabla 21. Sexo, edad en el momento de realización de la prueba, grado de DBP y presencia de signos ecocardiográficos de HP en los pacientes a los que se realizó angio-TC torácica. *Éxitus.

El resumen de los hallazgos obtenidos en los 5 pacientes se muestra en la **Tabla 22** y ejemplos de los mismos se muestran de la **Figura 23** a la **Figura 34**. El hallazgo parenquimatoso más frecuente fueron las zonas con opacidades subpleurales (media de afectación de 13,8 segmentos pulmonares/paciente; **Figura 28**), seguido de las zonas con opacidades lineales (13,6 segmentos/paciente; **Figura 29**), las bullas (5,8 segmentos/paciente; de gran tamaño en la **Figura 24** y la **Figura 25**, de pequeño tamaño en la **Figura 26**), y las zonas de bronquiectasia y enfisema (4,2 segmentos/paciente; **Figura 27**). 2 pacientes presentaron estenosis de una sola vena pulmonar (**Figura 32**). Todos los pacientes con HP presentaron dilatación de las arterias pulmonares (**Figura 33**). Documentamos CSP en 4 pacientes (**Figura 34**). En 2 casos, la hiperinsuflación pulmonar provocó la impresión de las costillas sobre la superficie del parénquima, con una imagen de "pulmón en arado" (**Figura 31**).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Alteraciones parenquimatosas pulmonares y de las vías aéreas					
Atenuación disminuida (NSA ^a)	Sí (6)	No (0)	No (0)	Sí (9)	Sí (4)
Bullas (NSA)	Sí (2)	No (0)	Sí (14)	Sí (2)	Sí (11)
Enfisema (NSA)	Sí (1)	Sí (9)	No (0)	Sí (9)	Sí (2)
Bronquiectasias (NSA)	Sí (5)	No (0)	No (0)	Sí (3)	No (0)
Opacidades lineales (NSA)	Sí (12)	Sí (18)	Sí (11)	Sí (14)	Sí (13)
Opacidades subpleurales (NSA)	Sí (2)	Sí (18)	Sí (18)	Sí (13)	Sí (18)
Engrosamiento bronquial	Sí	No	Sí	No	No
Alteraciones vasculares pulmonares					
Estenosis de venas pulmonares (número)	Sí (1)	No (0)	Sí (1)	No (0)	No (0)
Dilatación de arterias pulmonares	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Amputación de arterias pulmonares periféricas	No	No	No	No	No
Colaterales sistémico-pulmonares	Sí	N/V	Sí	Sí	Sí

Tabla 22. Hallazgos en la angio-TC torácica. [^aNúmero de segmentos afectados (NSA). N/V: No valorable.]

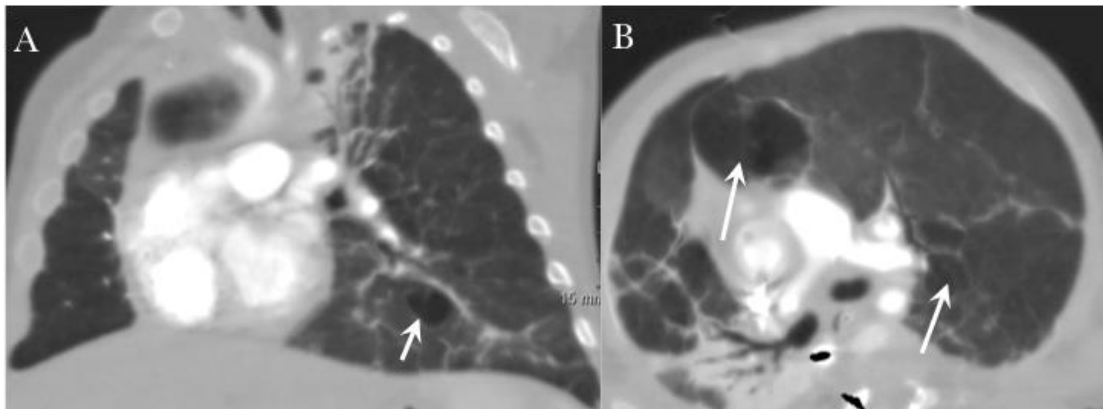


Figura 23. Zonas de atenuación disminuida (flechas). (A) Corte coronal. (B) Corte axial.

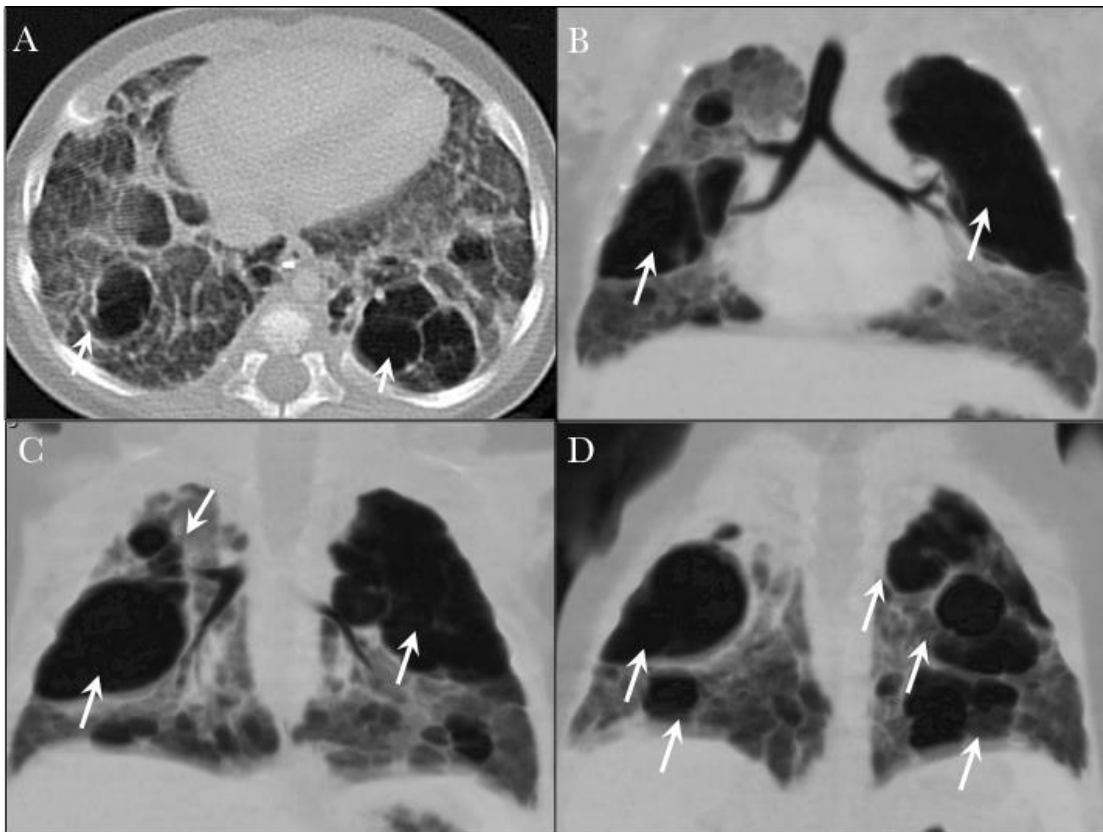


Figura 24. Bullas grandes (flechas) con afectación bilateral a todos los niveles: cortes axial (A) y MIP coronales secuenciales, de más anterior (B) a más posterior (C y D).

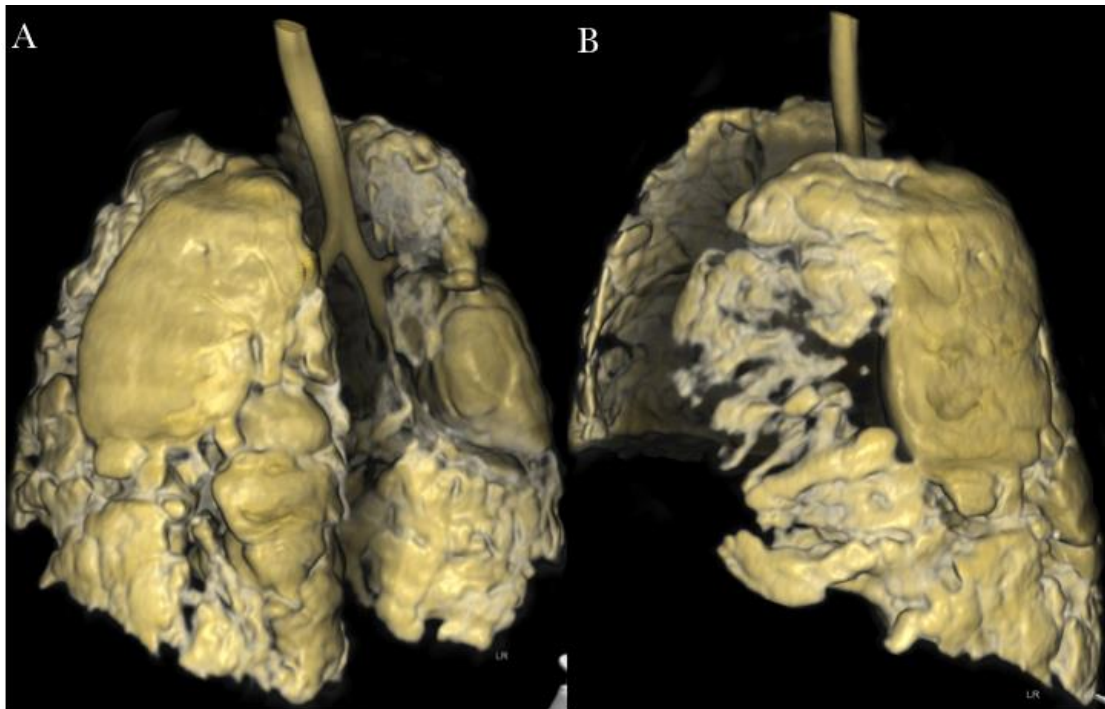


Figura 25. Bullas gigantes. VR-3D de una visión posterior derecha (A) y anterior oblicua derecha (B).

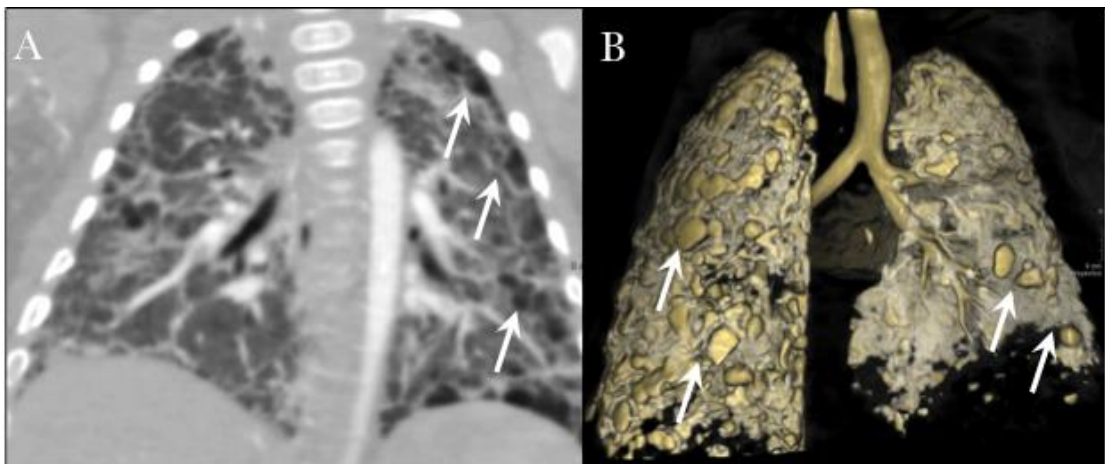


Figura 26. Bullas de pequeño tamaño (flechas). MIP coronal (A) y VR-3D, visión posterior (B)

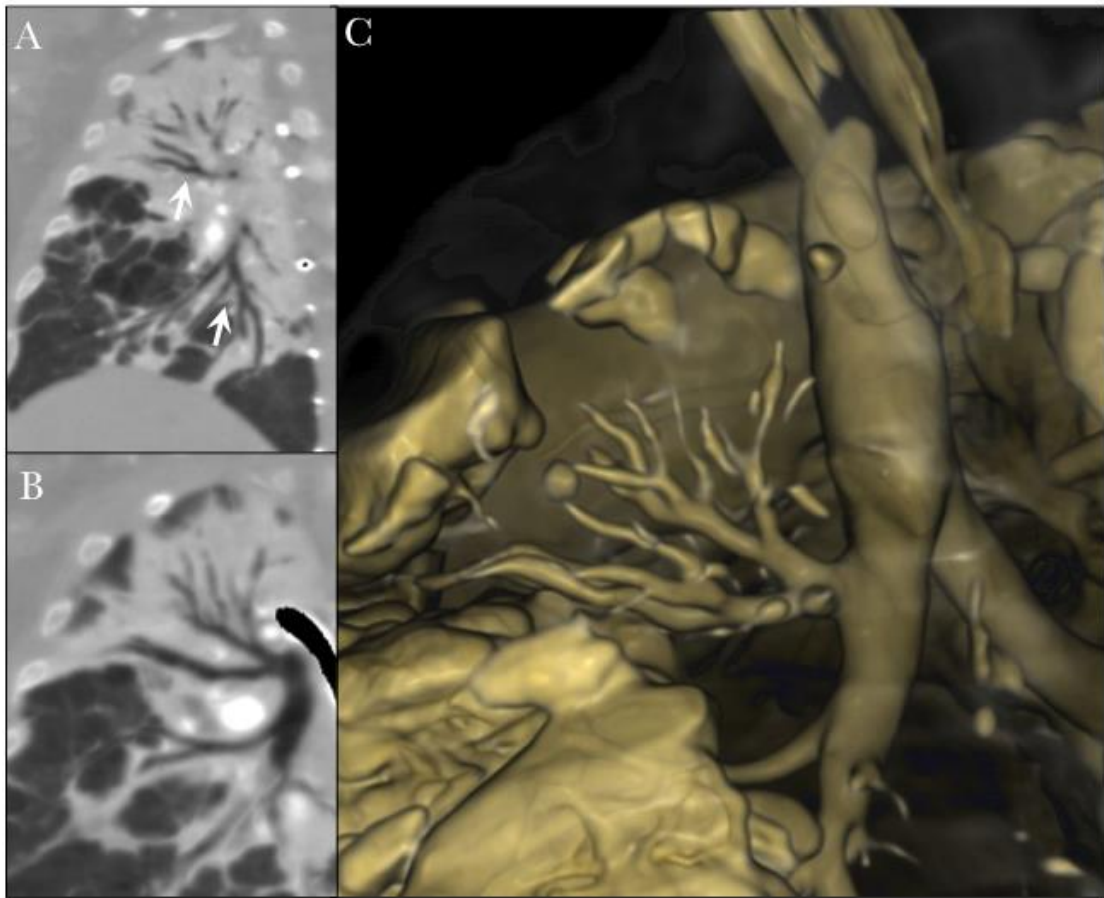


Figura 27. Bronquiectasias (flechas) en el lóbulo superior del pulmón derecho. MIP coronal (A) y detalle (B), y VR-3D (C).

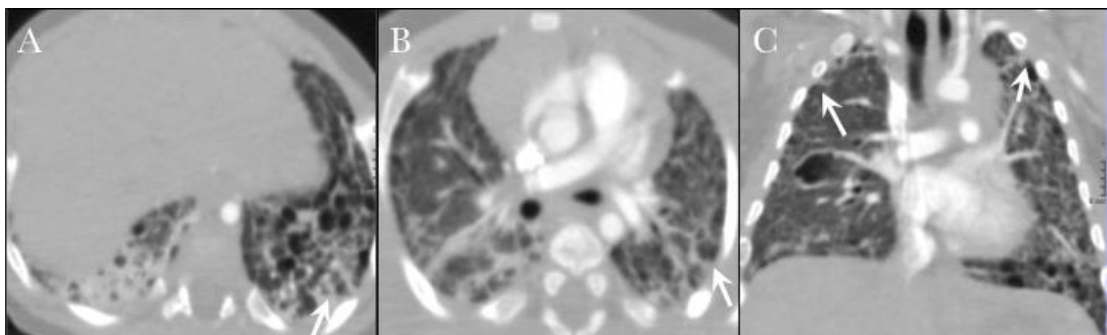


Figura 28. Opacidades subpleurales (flechas) en bases (corte axial, A), campos medios (corte axial, B), y ápices pulmonares (corte coronal, C).

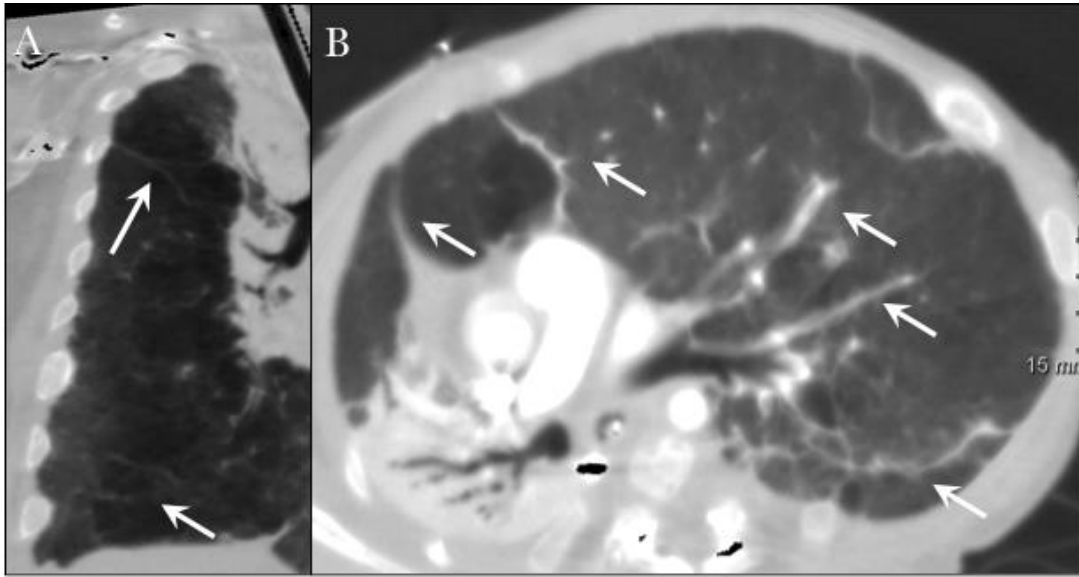


Figura 29. Opacidades lineales (flechas). MIP coronal (A) y axial (B).

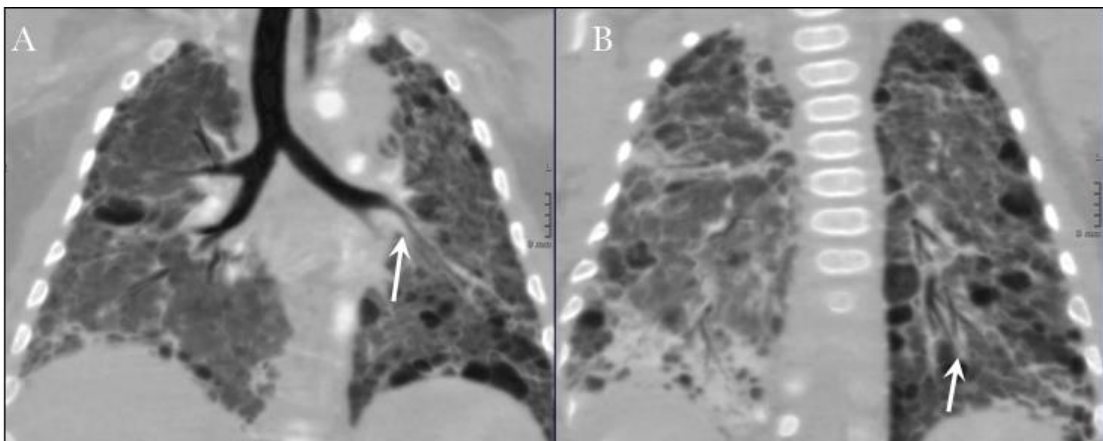


Figura 30. Engrosamiento peribronquial (flechas) que afecta a zonas medias (A) y distales (B). MIP coronal.

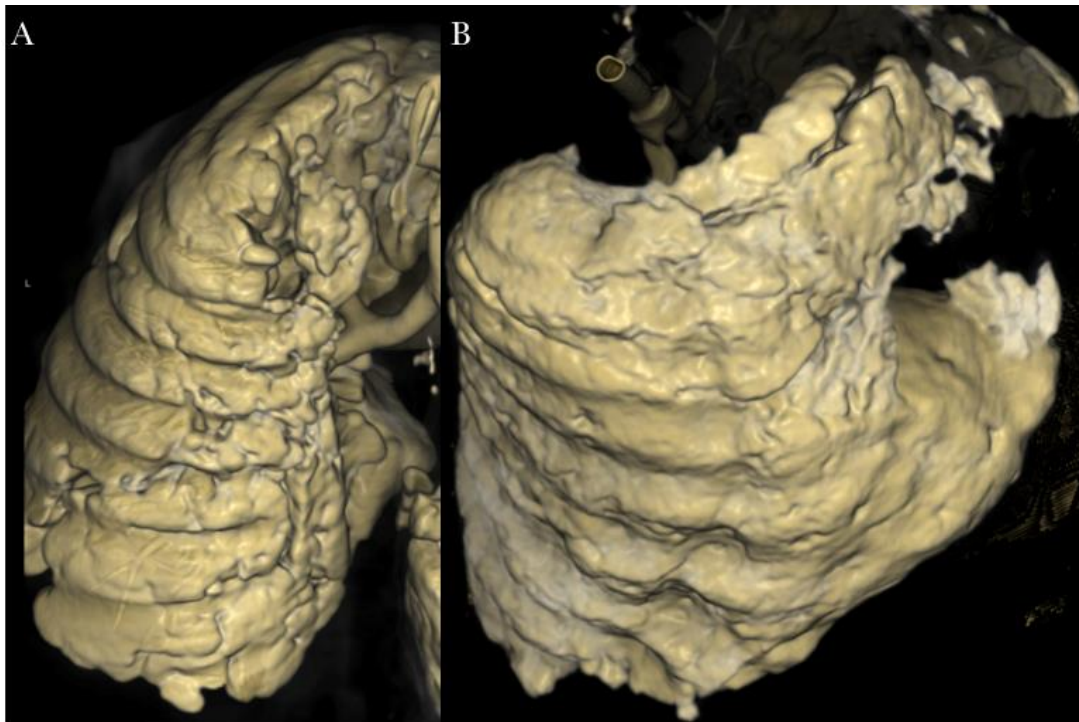


Figura 31. *Pulmón en arado.* Las costillas producen una impresión en surcos sobre la superficie del parénquima pulmonar, que está hiperinsuflado. VR-3D.

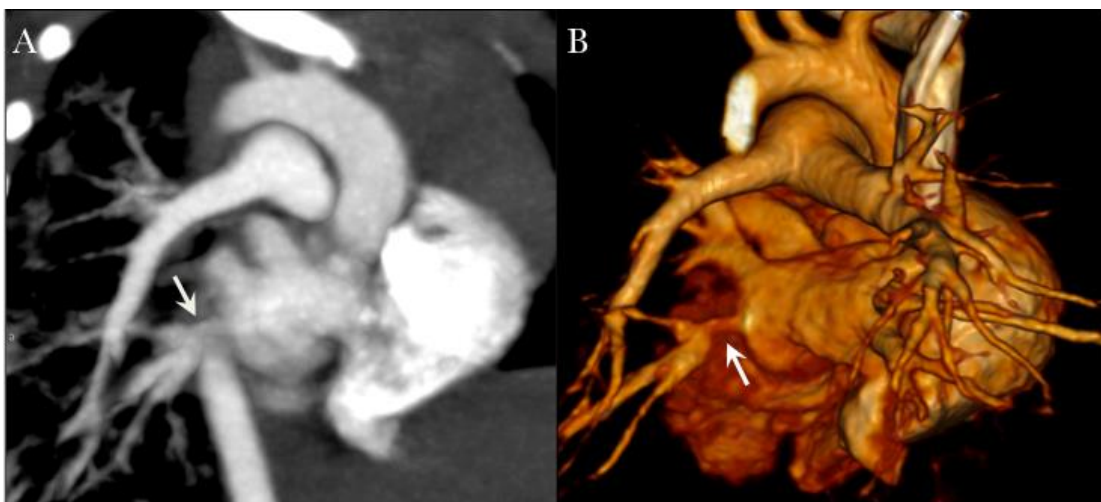


Figura 32. Estenosis de venas pulmonares (flechas). Estrechamiento de la vena pulmonar inferior izquierda previo al ostium de entrada en la aurícula izquierda. MIP coronal oblicuo (A) y VR-3D, visión posterior oblicua(B).

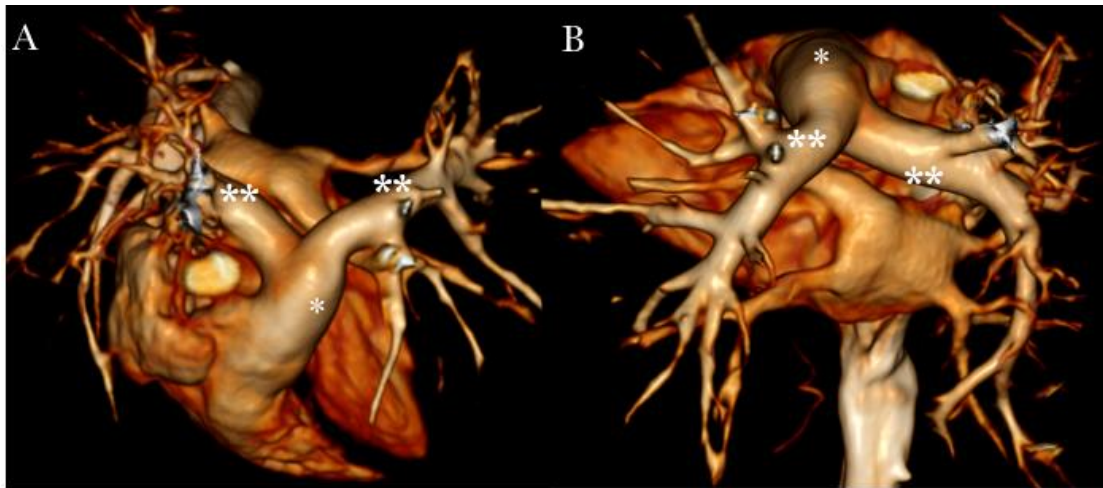


Figura 33. Dilatación del tronco (*) y las grandes arterias pulmonares centrales(**). VR-3D: Visión modificada anterior (A) y posterior (B).

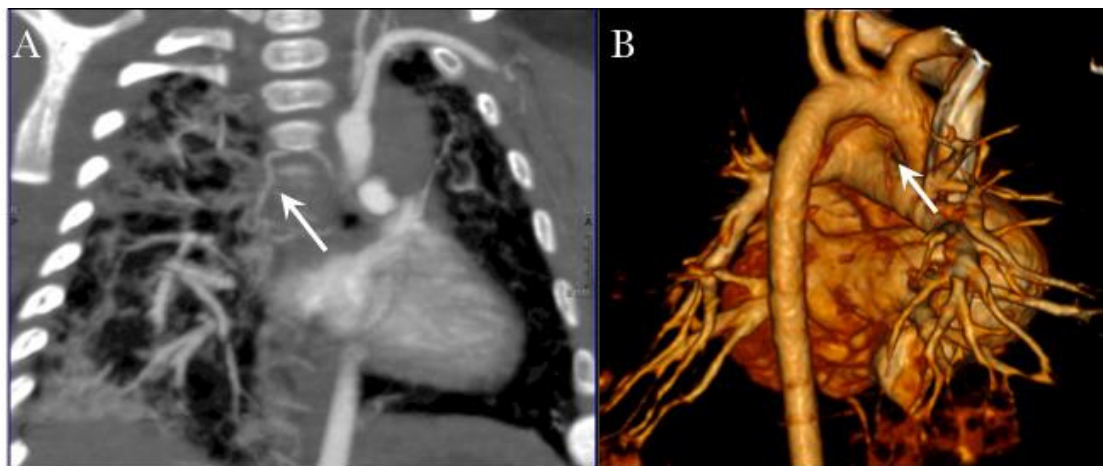


Figura 34. Colateral sistémico-pulmonar (flechas). Reconstrucción coronal en MIP (A) y VR-3D (B), visión posterior.

B. Hallazgos de los estudios hemodinámicos invasivos (cateterismo cardiaco derecho)

Realizamos un solo estudio hemodinámico invasivo en nuestra muestra. Se trató de una lactante de sexo femenino y 188 días de edad posnatal (edad corregida de casi 5 meses) y peso de 4,7 kg, hospitalizada en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (trasladada desde Neonatología), con DBP severa, bajo VM convencional ($F_iO_2=1$) y con tres vasodilatadores pulmonares, iniciados empíricamente por la evolución tórpida y la evidencia ecocardiográfica de HP (sildenafil, iNO y epoprostenol IV), además de soporte inotrópico con adrenalina. Previamente, se había realizado una angio-TC torácica (Paciente 2 del apartado 4.1.7.1). La paciente falleció posteriormente a los 213 días de vida posnatal tras una parada cardiaca, atribuible a una situación de *cor pulmonale*.

Los clínicos asistenciales indicaron el estudio, además de con objeto de confirmar invasivamente el grado de HP y comprobar la respuesta al tratamiento, para evaluar la repercusión hemodinámica de un defecto septal interauricular, estimado de pequeño tamaño en ecocardiografía.

Bajo anestesia general y heparinización sistémica a 100 UI/kg, realizamos cateterismo percutáneo femoral arterial y venoso con catéter de Berman AT 5F, con el que efectuamos la mediciones de presiones y la obtención de muestras para gasometrías.

I. Información hemodinámica

(1) Los resultados de la toma de presiones en distintas localizaciones están expuestos en la **Tabla 23**. Confirmamos el diagnóstico de HP ($PAP_m > 25\text{mmHg}$, $\text{ratio } PAP_s/PAS \gg 50\%$) con mecanismo precapilar ($PCP < 15\text{mmHg}$, gradiente transpulmonar de 42mmHg), y no

evidenciamos lesiones obstructivas en TSVD (ausencia de gradiente significativo entre VD y AP).

Localización	Ps*	Pm*	Pd*
Aorta descendente	83	65	50
Aorta ascendente	82	65	50
VI	90	11	0
AI	-	11	-
PCP	-	12	-
Arteria pulmonar	81	53	49
VD	87	11	0
AD	-	15	-

Tabla 23. Presiones obtenidas en distintas localizaciones durante el cateterismo. [*En mmHg.]

(2) Los gastos cardiacos (calculados según el método de Fick) fueron en el circuito sistémico (Qs) de 2,1 L/min y en el circuito pulmonar (Qp) de 1,62 L/min. Objetivamos una desaturación severa en venas pulmonares (<90%). La relación Qp:Qs fue de 0,77. Añadidos a la ausencia de salto oximétrico en cavidades derechas, estos datos descartaron un efecto hemodinámico significativo del defecto septal interauricular.

(3) Obtuvimos las resistencias vasculares de cada circuito a partir de los datos de presiones y del cálculo de gasto cardiaco respectivo: la RVS fue de 8,5 UW, y la RVP total fue de 9,2 UW (la RVP arteriolar fue de 6,5 UW). Calculamos los ratios RVP/RVS de 1.1 y RVP arteriolar/RVS de 0,76.

No efectuamos prueba con vasodilatadores adicionales a los que mantenía la paciente ni retiramos o disminuimos la dosis de los ya empleados.

II. Información angiocardiográfica

Inyectamos contraste intravenoso en los siguientes niveles:

(1) En la arteria pulmonar izquierda (**Figura 35**), que presentó una dilatación prehiliar (8,6 mm de diámetro); además, las arterias intrapulmonares mostraron un aspecto tortuoso. En la recirculación, no visualizamos estenosis significativa de venas pulmonares, que drenaban normalmente en la AI. Estos hallazgos se habían evidenciado en la angio-TC torácica realizada a esta paciente previamente (paciente 2).

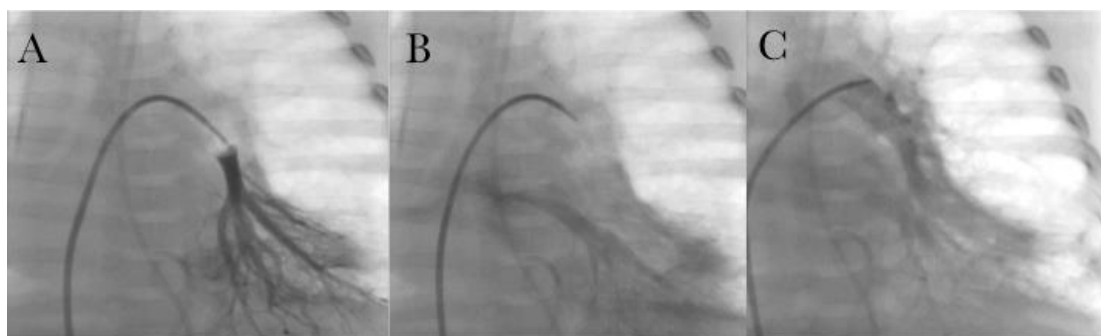


Figura 35. Angiocardografía. Proyección anteroposterior. A. Inyección sobre arteria pulmonar izquierda. B y C. Recirculación, que muestra el retorno venoso pulmonar.

(2) En el tronco pulmonar (**Figura 36**), que presentó una dilatación de 17 mm con dilatación de la arteria pulmonar derecha de 9 mm, y ramas lobares tortuosas. En la sobrecirculación, hubo paso de flujo de venas pulmonares a aurícula izquierda, con escaso paso de contraste hacia AD a través de la CIA.

(3) En el ventrículo izquierdo, donde comprobamos su tamaño normal con buena contractilidad, la competencia de la válvula mitral, la ausencia de obstrucción del tracto de salida, y evidenciando dilatación de las arterias coronarias (sobre todo la derecha). El arco aórtico izquierdo no presentó coartación ni se objetivaron datos de DAP residual (ya que había precisado tratamiento médico previo). Quedaron contrastadas pequeñas CSP (**Figura**

37; hallazgo ya visualizado en la angio-TC torácica realizada a esta paciente previamente: paciente 2 de la **Tabla 22**).



Figura 36. Angiografía. Proyección anteroposterior. Tronco pulmonar (*) y arterias pulmonares principales muy dilatadas (**).



Figura 37. Angiografía. Proyección anteroposterior. Colateral (flecha) desde aorta descendente (flecha).

C. Hallazgos anatomopatológicos

De los tres pacientes fallecidos en la cohorte, se realizó un estudio necrópsico a un solo paciente de la muestra, que presentaba DBP severa y HP. No habíamos realizado estudio hemodinámico invasivo al paciente ni se pudo llevar a cabo la angio-TC torácica, que sí se había indicado clínicamente; en consecuencia, no pudimos establecer correlaciones entre imagen radiológica y patología. El patólogo no recibió información enmascarada de los antecedentes del paciente.

En el informe anatomopatológico pulmonar, se describen lesiones de bloqueo bronquioloalveolar, tromboembolismo séptico pulmonar con *Candida* sp. y adherencias pleuropulmonares derechas al diafragma. Las arterias pulmonares principales estaban aumentadas de tamaño (imagen no disponible). Hubo una escasa densidad alveolocapilar y un marcado aumento del espacio intersticial en el examen microscópico del tejido parenquimatoso pulmonar (tinción de hematoxilina/eosina; ver **Figura 38. A-D**). No se reseñaron alteraciones cardíacas. A nivel de otros órganos y sistemas se documentaron:

- (1) lesiones de raquitismo en los huesos largos e intensa osteopenia;
- (2) hiperplasia de médula ósea;
- (3) intensa fibrosis y colestasis intrahepática, en estadio cirrótico;
- (4) cilindros biliares en ambos riñones;
- (5) esplenomegalia por fibrosis y congestión vascular;
- (6) atrofia de timo;
- (7) atrofia suprarrenal bilateral;
- (8) un estado postlaparotomía con resección parcial de yeyuno, íleon terminal y ciego [tras NEC]; y
- (9) atrofia cerebral con cicatriz glial y neuronas incrustadas en tálamo, así como gliosis difusa, fibrosis meníngea y encefalomiелitis focal.

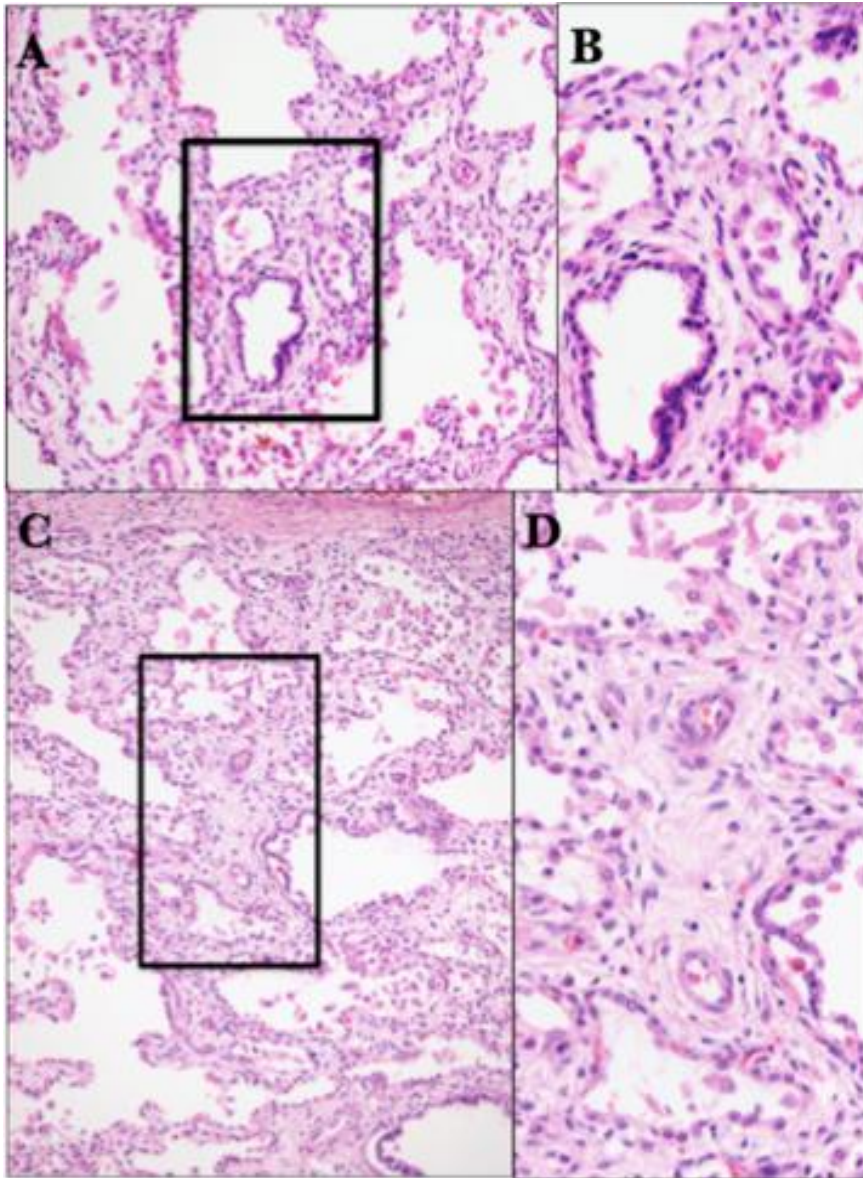


Figura 38. Cortes histológicos del pulmón y detalles (tinción de hematoxilina-eosina). Disminución general del número de alveolos, que son de gran tamaño (A); en el detalle se muestra la relación del alveolo con una menor densidad capilar. Aumento difuso del espacio intersticial (C) que en el detalle muestra un grosor incrementado entre la fase alveolocapilar, lo que limitaría la difusión de gases (D).

4.2 ESTUDIO ANALÍTICO

4.2.1. Asociación del sexo y variables antropométricas con HP

Las diferencias entre proporciones de sexos y de CIR, agrupadas respecto a la presencia de signos de HP, no fueron estadísticamente significativas (ver **Tabla 24**): diferencia de +10% en el grupo de HP sobre el grupo sin HP (IC 95% de -13% a +31%); y diferencia de -6% de CIR en el grupo de HP sobre el grupo sin HP (IC 95% de -14% a +18%). El sexo y la presencia de CIR no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de HP en el análisis univariante (ver **Figura 39**).

	Sin HP	Con HP	Valor p
Sexo masculino	33/62 (53%)	14/22 (64%)	0,46
CIR	9/62 (15%)	2/22 (9%)	0,72

Tabla 24. Frecuencia de sexo masculino y de CIR en los grupos sin y con HP (test exacto de Fisher).

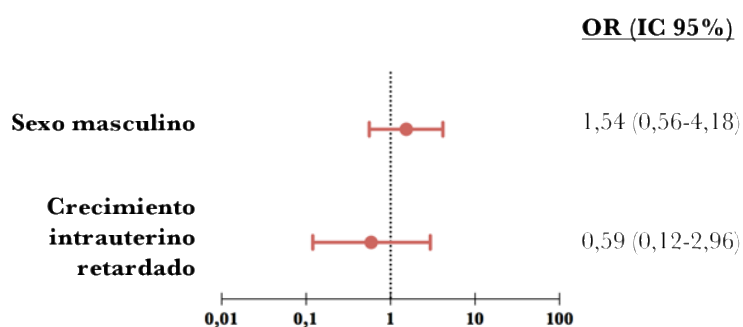


Figura 39. Gráfico de efectos (*forest plot*) que muestra las OR (y su IC 95%) de sexo masculino y de CIR (escala del eje logarítmica).

Encontramos que, de forma estadísticamente significativa, la EG media fue menor en el grupo con HP que en el grupo sin HP, con una diferencia media de 9 días (IC 95% de 3 a 16 días); y que el PRN fue menor en el grupo

con HP respecto del grupo sin HP, con una diferencia media de pesos de 117 g (IC 95% de 11 a 226 g) (ver **Tabla 25** y las representaciones de su distribución en la **Figura 40** y la **Figura 41**).

	Sin HP	Con HP	Valor p
EG*	27 sem+2 días	26 sem	0,005
PRN	923 g	806 g	0,03

Tabla 25. Prueba t de Student que compara las medias de EG y de PRN entre los grupos sin y con HP. *En el caso de la EG, se han retrotransformado los datos desde su valor decimalizado.

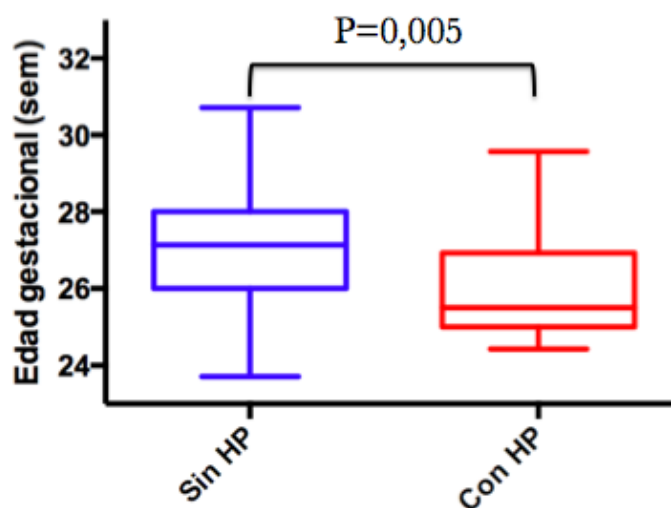


Figura 40. Diagrama de cajas de la distribución de la EG según la presencia o no de HP.

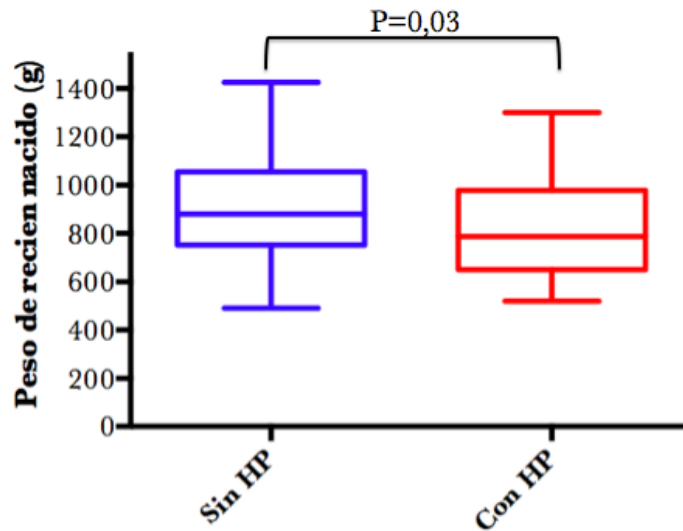


Figura 41. Diagrama de cajas de la distribución del PRN según la presencia o no de HP.

Al analizar la capacidad discriminante de la EG y el PRN sobre la HP, encontramos que el estadístico-c o área bajo la curva receptor-operador fue de 0,71 para la EG, y de 0,66 para el PRN, ambos valores con significación estadística. Como los valores del estadístico c no alcanzaron nuestro umbral predeterminado de significación clínica, no calculamos puntos de corte. La representación gráfica de las curvas de rendimiento diagnóstico se encuentran en la **Figura 42** y la **Figura 43**.

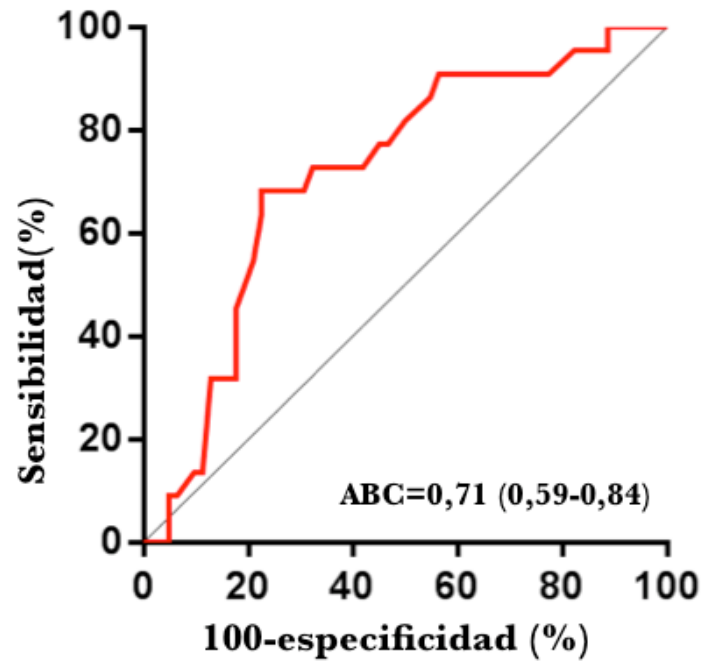


Figura 42. Curva receptor-operador de la capacidad discriminante de HP de la variable EG (decimalizada). [ABC=Área Bajo la Curva operador-receptor. Valor $p=0,003$.]

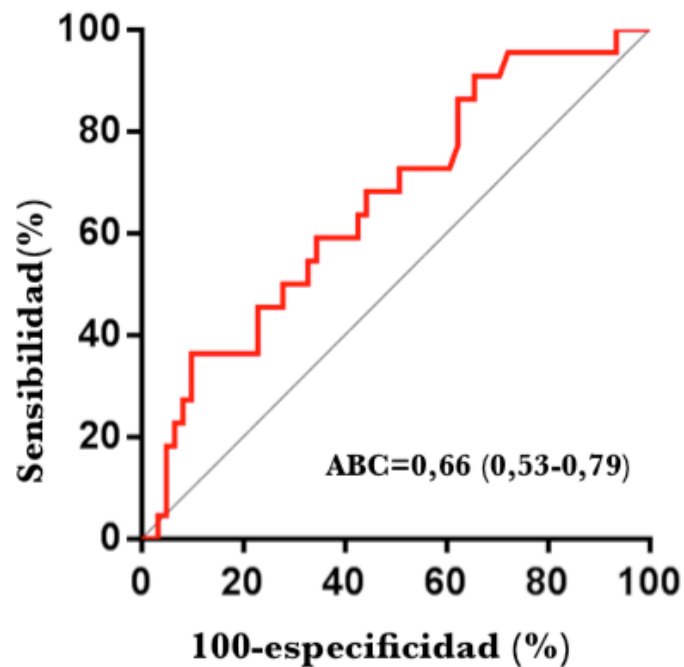


Figura 43. Curva receptor-operador de la capacidad discriminante de HP de la variable PRN. [ABC=Área Bajo la Curva operador-receptor. Valor $p=0,02$.]

4.2.2. Asociación de variables obstétricas y perinatales con HP

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la media de edad materna (diferencia absoluta de -1 años, IC 95% de -3 a +1 años) ni en las frecuencias de gestación gemelar (diferencia absoluta de -9%, IC 95% de -24% a +13%), gestación obtenida mediante fecundación *in vitro* (diferencia absoluta de -12%, IC 95% de -23% a +7%), oligoamnios (diferencia absoluta de 7%, IC 95% de -5% a +27%), EHE (diferencia absoluta de -9%, IC 95% de -24% a +13%), corioamnionitis (diferencia absoluta de 21%, IC 95% de -3% a +42%), la ausencia de maduración prenatal completa con corticoides (diferencia absoluta de 1%, IC 95% de -17% a +24%) o la frecuencia de nacimiento por cesárea (diferencia absoluta de -3%, IC 95% de -22% a +20%). [todas las diferencias expresadas como diferencia del valor del grupo con HP menos el valor del grupo sin HP]. El resumen de los hallazgos se encuentra en la **Tabla 26** y en la **Tabla 27**, así como en la **Figura 44** y en la **Figura 45**.

	Grupo sin HP	Grupo con HP	Valor p
Edad materna	33 años	32 años	p=0,35

Tabla 26. Prueba t de Student de la media de edad materna entre el grupo sin HP y el grupo con HP.

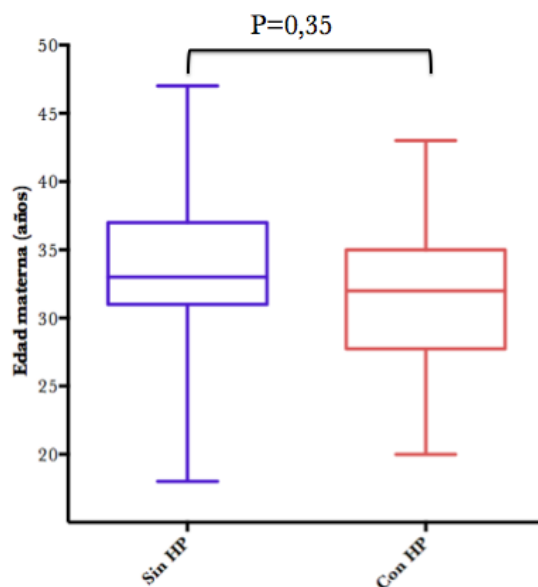


Figura 44. Diagrama de cajas de la distribución de la edad materna según la presencia o no de HP.

	Sin HP	Con HP	Valor p*
Embarazo gemelar (%)	14/62 (23%)	3/22 (14%)	0,53
Embarazo por FIV (%)	10/62 (16%)	1/22 (5%)	0,27
Oligoamnios (%)	4/62 (6%)	3/22 (14%)	0,37
EHE (%)	15/62 (24%)	4/22 (18%)	0,69
Corioamnionitis (%)	21/62 (34%)	12/22 (55%)	0,13
Sin ciclo completo de corticoides prenatales (%)	16/62 (26%)	6/22 (27%)	1,00
Nacimiento por cesárea	43/62 (69%)	16/22 (73%)	1,00

Tabla 27. Frecuencias de distintas variables obstétricas y perinatales en los grupos sin HP y con HP, OR y nivel de significación estadística (prueba exacta de Fisher).

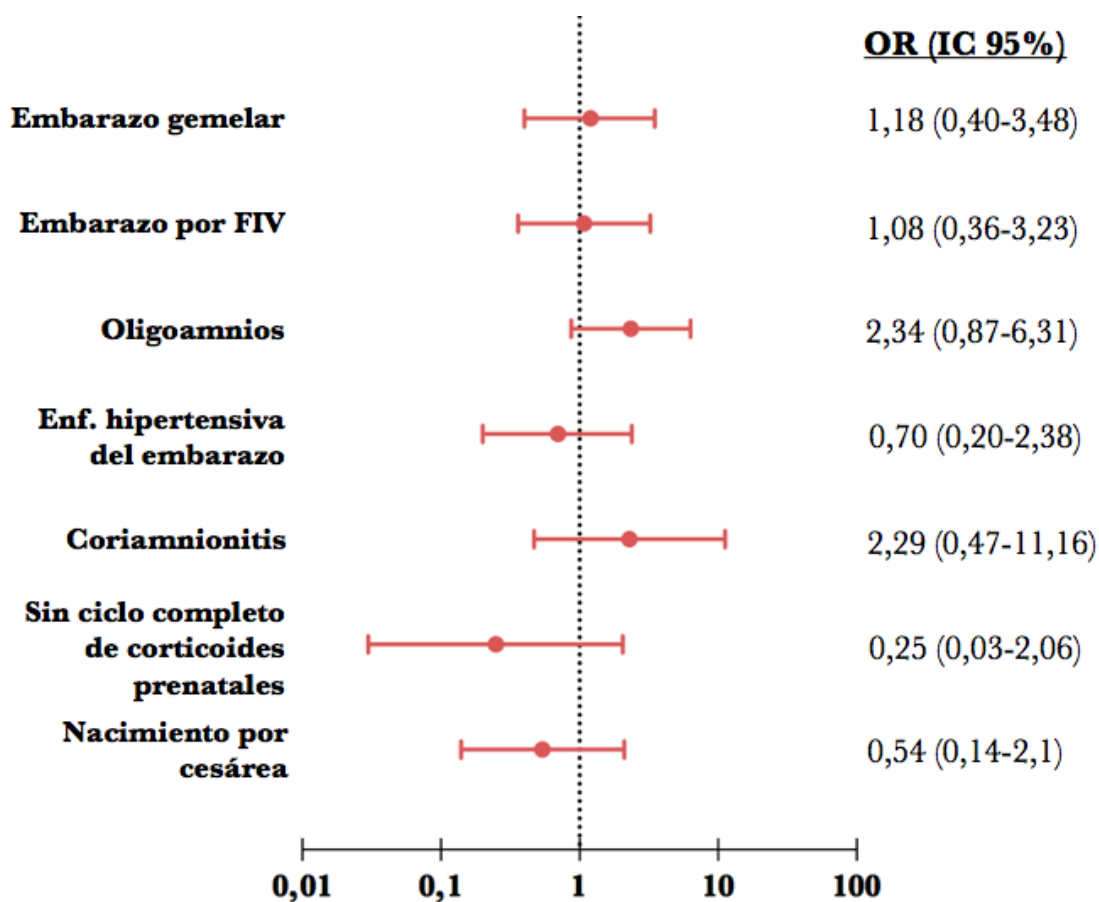


Figura 45. Gráfico de efectos (*forest plot*) que muestra las OR (y su IC 95%) de variables obstétricas y perinatales

4.2.3. Asociación de variables relacionadas con la reanimación y el manejo respiratorio con HP

Encontramos una tendencia a puntuaciones muy levemente menores del Apgar mediano al minuto de vida en el grupo con HP (5 puntos frente a 6 puntos), que no se mantuvo en la mediana de puntuación Apgar a los 5 minutos (8 puntos frente a 8 puntos) (ver **Tabla 28** y **Figura 46**).

	Sin HP	Con HP	Valor p*
Puntuación Apgar al minuto de vida (mediana)	6	5	0,06
Puntuación Apgar a los 5 minutos de vida (mediana)	8	8	0,67

Tabla 28. Puntuaciones Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida en los grupos sin HP y con HP. *Prueba U de Mann-Whitney.

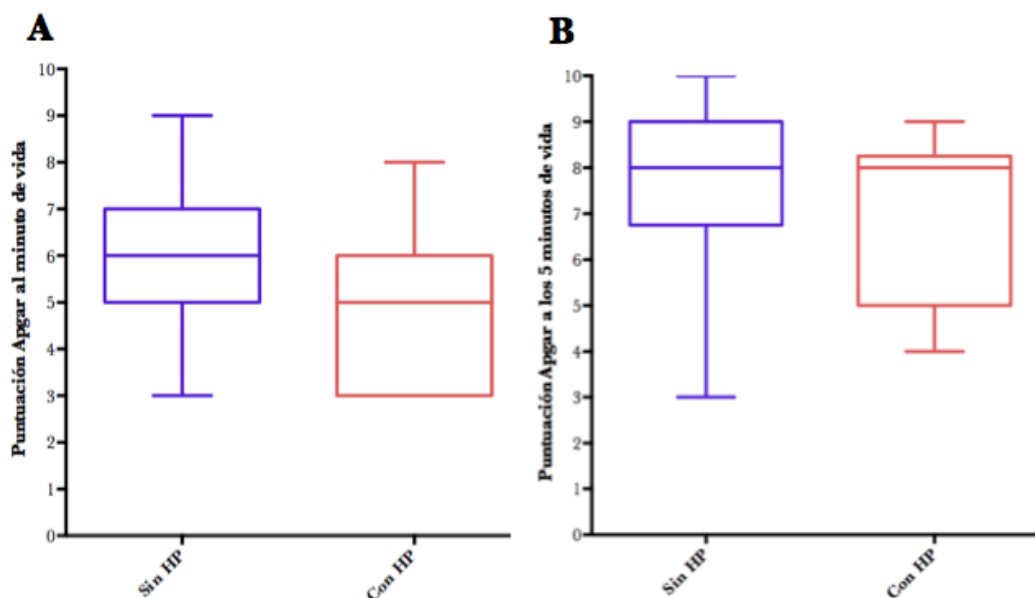


Figura 46. (A). Puntuación Apgar al minuto de vida en los grupos sin HP y con HP. (B) Puntuación Apgar a los 5 minutos de vida en los grupos sin HP y con HP.

Los pacientes del grupo de HP precisaron con más frecuencia intubación orotraqueal al nacimiento (diferencia absoluta media de 32%, IC 95% de 7% a 50%; o un caso adicional de intubación al nacimiento por cada 3 [IC 95% de 2 a 14] casos con HP), y unas tendencias no estadísticamente significativas a haber recibido más de dos dosis de surfactante en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio (diferencia absoluta media de 11%, IC 95% de -12% a +33%) y a más uso durante el ingreso de VM (diferencia absoluta media de 16%, IC 95% de -3% a +29%). La modalidad VAFO se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de signos de HP (diferencia absoluta media de 23%, IC 95% de 4% a +45%; o un caso adicional de VAFO por cada 4 [IC 95% de 2 a 27] casos con HP). Por último, la estadificación de

un grado severo de DBP se asoció de manera muy importante con los signos ecocardiográficos de HP (diferencia absoluta media de 60%, IC 95% de 38% a 77%; un caso adicional de DBP grave por cada 2 [IC 95% de 1 a 3] casos con HP). El resumen de estas asociaciones se encuentra en la **Tabla 29**.

	Sin HP	Con HP	Valor p*
Intubación orotraqueal al nacimiento	20/62 (32%)	14/22 (64%)	0,01
Dos o tres dosis de surfactante	24/62 (39%)	11/22 (50%)	0,45
Uso de VMC	49/62 (79%)	21/22 (95%)	0,10
Uso de VAFO	8/62 (13%)	8/22 (36%)	0,03
Grado severo de DBP	2/62 (3%)	14/22 (64%)	<0,001

Tabla 29. Asociación de la HP con variables respiratorias de manejo y situación.

Como exponemos en la **Tabla 30**, los pacientes con HP tuvieron una distribución de duración de VM y de estancia hospitalaria muy estadísticamente significativa y diferente a la de los pacientes sin HP. La mediana de duración de VM fue mayor en el grupo de HP frente al grupo sin HP (41 días frente a 6 días; véase también **Figura 47**). La mediana de hospitalización neonatal fue, de la misma manera, mayor en el grupo con HP respecto del grupo sin HP (86 días frente a 126 días; ver **Figura 48**).

	Sin HP	Con HP	Valor p*
Duración de VM mediana	6 días	41 días	<0,001
Estancia hospitalaria mediana	86 días	126 días	<0,001

Tabla 30. Asociación de la HP con la duración de VM y estancia hospitalaria. *El valor del estadístico de prueba se obtuvo de la prueba U de Mann-Whitney.

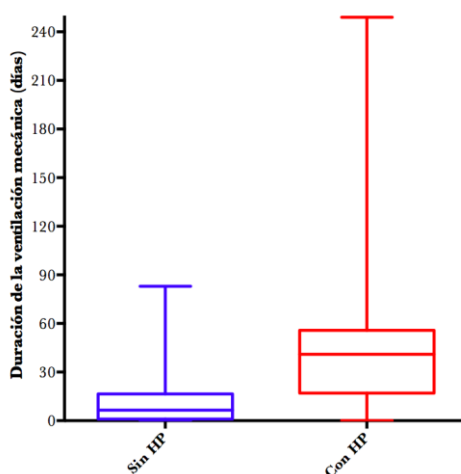


Figura 47. Diagrama de cajas que representa la duración de VM en los grupos sin HP y con HP (mediana, p₂₅-p₇₅ y rango).

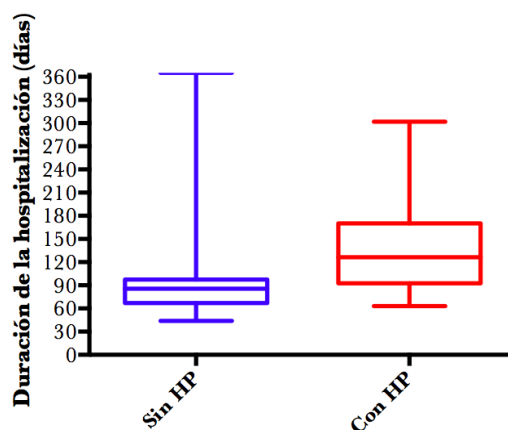


Figura 48. Diagrama de cajas que representa la duración de la hospitalización en los grupos sin HP y con HP (mediana, p₂₅-p₇₅ y rango).

4.2.4. Asociación de comorbilidad médica con HP

Respecto a los pacientes sin HP, los pacientes con HP tuvieron más frecuentemente, en el análisis univariante y de forma estadísticamente significativa, un DAP tratado médica y/o quirúrgicamente (OR de 3,95; diferencia media absoluta de frecuencias de 29%; un caso adicional de DAP que precisó tratamiento por cada 3 [IC 95% 2-30] casos de HP) o un DAP intervenido quirúrgicamente (OR de 4,2; diferencia media absoluta de frecuencias de 31%, IC 95% de 8%-51%; un caso adicional de DAP quirúrgico por cada 3 [IC 95% 2-12] casos con HP), con la presencia de cualquier grado de ROP (OR de 3,9; diferencia media absoluta de frecuencias de 31%, IC 95% de 6%-48%; un caso adicional de ROP por cada 3 [IC 95% 2-16] casos con HP) y con el hipotiroidismo (OR de 9,6; diferencia media absoluta de frecuencias de 12%, IC 95% de 0.7%-32%; un caso adicional de hipotiroidismo por cada 8 [IC 95% 2-137] casos con HP) (ver tabla 13). Por el contrario, no encontramos asociaciones estadísticamente significativas con el DAP tratado de forma exclusiva médica (OR de 2,42; diferencia media absoluta de frecuencias de 2%, IC 95% de -21% a +22%), con la NEC (OR de 1; diferencia media absoluta de frecuencias de 0%, IC 95% de -17% a +22%), la presencia de cualquier grado de HIV (OR de 0,85; diferencia media absoluta de frecuencias de 4%, IC 95% de -20% a +25%) o con la enfermedad por RGE (OR 2,1; diferencia media absoluta de frecuencias de 20%, IC 95% de -0.1% a +41%). Estos resultados se resumen en la **Tabla 31** y en la **Figura 49**.

La relación con la HP no fue independiente de la EG o el PRN en el caso de la ROP (OR ajustada de 1,92, $p=0,33$), pero sí en el caso del DAP cerrado por cirugía (OR ajustada de 4,13, $p=0,01$) (ver **Figura 50**).

	Sin HP	Con HP	Valor p
DAP que precisó tratamiento(%) [médico y/o quirúrgico]	33/62 (53%)	18/22 (82%)	0,04*
DAP que precisó tratamiento médico exclusivo (%)	21/62 (34%)	7/22 (32%)	0,33**
DAP que precisó cirugía(%)	12/62 (19%)	11/22 (50%)	0,01***
NEC (%)	14/62 (23%)	5/22 (23%)	1,00
HIV (cualquier grado) (%)	25/62 (40%)	8/22 (36%)	0,80
ROP grado I o superior (%)	29/62 (47%)	17/22 (77%)	0,02
ERGE (%)	13/62 (21%)	9/22 (41%)	0,09
Hipotiroidismo (%)	1/62 (2%)	3/22 (14%)	0,06

Tabla 31. Asociación de la HP con variables de comorbilidad médico-quirúrgica (análisis univariante mediante la prueba exacta de Fisher). [*Tratamiento de cualquier tipo frente a ausencia de tratamiento. **Tratamiento médico frente a ausencia de tratamiento. ***Tratamiento quirúrgico frente a ausencia de tratamiento.]

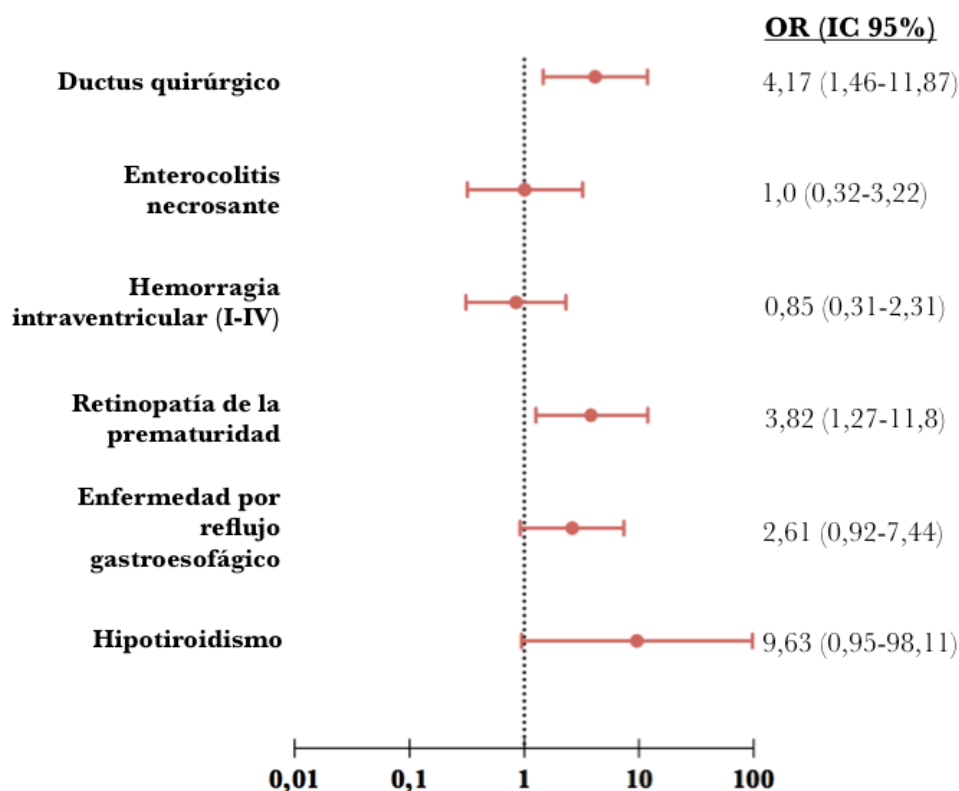


Figura 49. Gráfico de efectos (*forest plot*) que muestra las OR (y su IC 95%) de variables de comorbilidad médico-quirúrgica para HP.

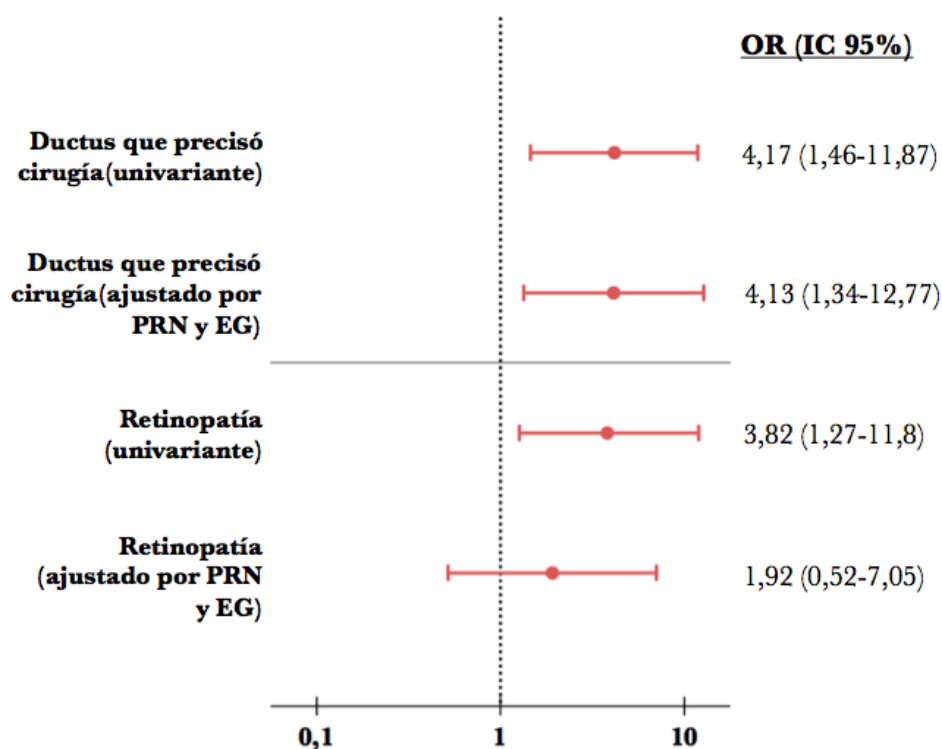


Figura 50. Gráfico de efectos (*forest plot*) que muestra las OR (y su IC 95%) de las variables DAP que precisó cirugía y ROP con la HP (análisis univariante en la primera y tercera filas, y modelos multivariantes con las covariantes señaladas entre paréntesis, en la segunda y cuarta fila).

4.2.5. Asociación de SAM con HP

La HP se asoció de forma estadísticamente significativa, en el análisis univariante, con la variable combinada definida de SAM (OR de 3,9; ver **Tabla 32** y **Figura 50**). En los modelos de análisis multivariante de regresión logística que consideraron la EG, el PRN, y el grado grave de DBP como covariantes, la asociación con HP no alcanzó significación estadística (ver **Figura 51**).

	Sin HP	Con HP	Valor p*
SAM	22/62 (35%)	15/22 (68%)	0,01

Tabla 32. Asociación de la HP con la variable resultado de suceso o evento adverso de morbimortalidad (análisis univariante mediante la prueba exacta de Fisher).

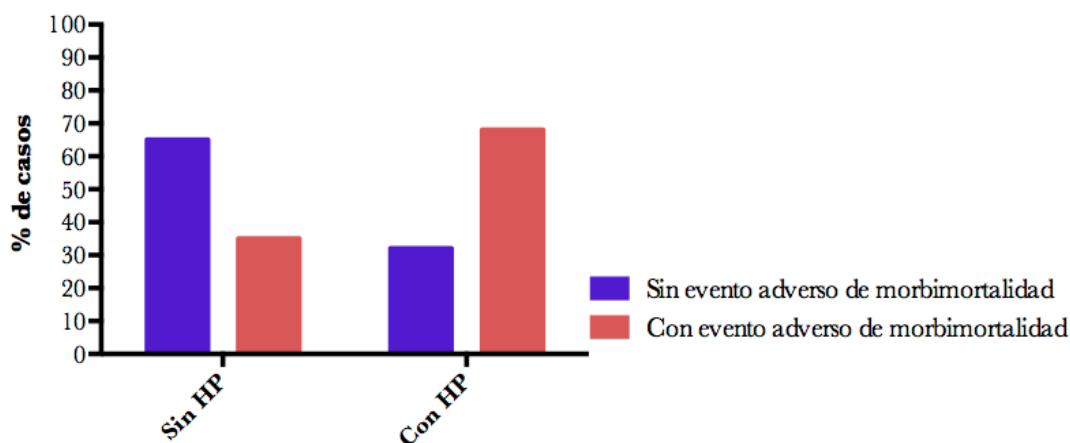


Figura 51. Asociación de la HP con la variable pronóstico principal (SAM).

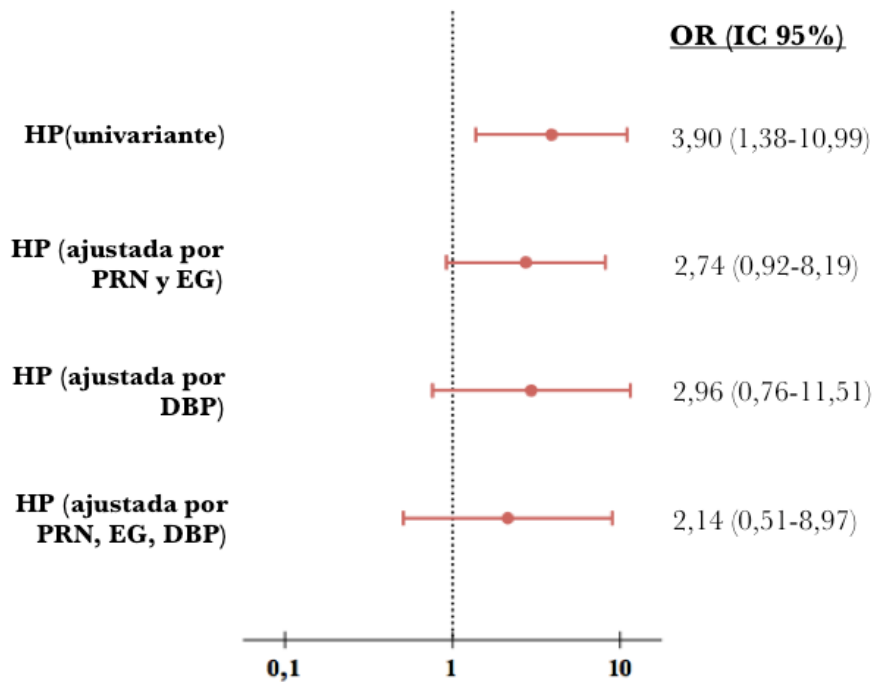


Figura 52. Gráfico de efectos (*forest plot*) que muestra las OR (y su IC 95%) de la HP con la variable SAM (análisis univariante en la primera fila, y modelos multivariantes con las covariantes señaladas entre paréntesis, en la segunda, tercera y cuarta fila).

5. DISCUSIÓN

5.1. La HP fue frecuente durante el ingreso neonatal, pero se resolvió en la mayoría de los pacientes al año de vida.

En el presente trabajo, estudiamos con ecocardiografía la presencia de HP en prematuros con DBP, y encontramos que los supervivientes precoces (>1 mes de vida posnatal) mostraron frecuentemente signos de HP a partir de los 2 meses de vida o antes de su alta hospitalaria neonatal. Concretamente, el estudio estimó que, poblacionalmente, *al menos* uno de cada seis prematuros con DBP presentaría datos ecocardiográficos de HP posible más allá del período habitual estimado de persistencia del patrón de RVP elevadas. Nuestro estudio fue el primero del que tenemos constancia realizado en un centro hospitalario español, y probablemente de los primeros en Europa, que cuantificó la magnitud del problema de la HP en los prematuros con DBP. Como vamos a desarrollar en las siguientes secciones de discusión, la estimación de la frecuencia de HP en la población de prematuros con DBP es un paso fundamental epidemiológico, tiene implicaciones clínicas y de investigación, y podría colaborar en la asignación de recursos sanitarios. Los límites de la frecuencia no invasiva de HP en prematuros con DBP ayudarían a la planificación de futuros estudios en esta población con la introducción clínica de un protocolo de seguimiento.

La frecuencia y evolución de HP observadas reprodujeron lo expuesto en estudios que emplean la ecocardiografía en poblaciones similares. La mayoría de estos estudios se han ido publicando durante la realización de este trabajo. An y cols.²²² evalúan retrospectivamente a 116 prematuros que desarrollan distintos grados de DBP, con EG inferior a 32 semanas, y comienzan a realizar ecocardiografías a una mediana de edad de 65 días de vida. Este grupo encuentra un 25% de pacientes con signos ecocardiográficos de HP, todos ellos con EG menor a 31 semanas y PRN menor de 1500 g, y con grados moderados a severos de DBP; el 73% de los supervivientes experimenta resolución de los signos al año de vida. Otro equipo de la misma universidad²²³

realiza un estudio prospectivo en prematuros menores de 32 semanas de EG con grados moderado y severo de DBP para establecer los factores de riesgo asociados con el desarrollo de HP, con 25 casos sobre 98 pacientes (25,5%) que presentan signos de HP a partir de los 2 meses de vida²²⁴. En el trabajo de Slaughter y cols.²²⁵, incluyen retrospectivamente 216 pacientes de PRN menor de 1500 g y EG inferior a 29 semanas, con grado severo de DBP (precisando VM con presión positiva), y encuentran que el 37% muestra datos ecocardiográficos de HP a las 4 semanas de vida, aunque no informan de su evolución. El estudio de Bhat y cols.²²⁶, por otro lado, se ocupa de una población prematuros con peso menor a 1000 g que sobreviven a los primeros 28 días de vida, y realiza a 145 pacientes prospectivamente ecocardiogramas seriados a partir de las 4^a-6^a semana de vida; sin considerar la presencia o grado de DBP, 26 pacientes presentan signos de HP durante el ingreso (17%) y 15 al alta (10%), con fallecimiento de 3 casos y resolución de 8 casos intrahospitalariamente; de forma interesante, dos tercios de los casos no se detectan en la ecocardiografía de las 4^a-6^a semanas, sino más adelante durante el ingreso neonatal. En síntesis, el hallazgo de HP es más frecuente cuando los trabajos incluyen casos graves de DBP (uno de cada tres pacientes), y menos frecuente cuando comprenden pacientes muy prematuros sin DBP (entre uno de cada diez a uno de cada seis pacientes); la frecuencia puede infraestimarse si el ecocardiograma se realiza de forma muy cercana a las 4^a semana de vida y si se excluyen del seguimiento casos no diagnosticados en ese momento; y una mayoría de supervivientes resuelve los signos ecocardiográficos de HP durante la evolución. Nuestro trabajo ofreció, en definitiva, el límite inferior (uno de cada seis casos con DBP) de frecuencia poblacional esperable por lo descrito en la literatura, al incluir todos los grados de DBP.

La mayoría de supervivientes resolvió los signos de HP en el primer año de vida. Hay varias explicaciones que permiten interpretar esta evolución. Dentro del rango de gravedad de la EVP, buena parte de los pacientes clasificados en la denominada HP posible no tendrían una lesión irreversible,

sino que existiría un potencial de recuperación que se va traduciendo en la resolución de los signos ecográficos de presión pulmonar elevada²²². Ya que en nuestro estudio estos pacientes experimentaron morbimortalidad aumentada (ver sección 5.2), y sobre todo, ya que los pacientes fallecidos tuvieron EVP evolucionada y/o HP demostrable hemodinámicamente o en pruebas complementarias, la tendencia predominante a la resolución no implicaría necesariamente un curso general o un pronóstico benigno para estos pacientes. En segundo lugar, y apoyando la hipótesis de la reversibilidad de la lesión vascular, considerar a los supervivientes precoces (exclusión de éxitus sucedidos con menos de un mes de vida posnatal) implicaría, por sí mismo, una selección de formas menos graves de enfermedad y de menor afectación vascular. En tercer lugar, como desarrollamos más adelante, el ecocardiograma tendería a sobreestimar la HP, y lo expuesto en esta evolución expresaría simplemente la limitación de la técnica diagnóstica.

La validez de la estimación de la frecuencia de HP presentada en el presente trabajo debería considerarse en el contexto de su diseño y metodología:

- (1) Planteamos un estudio prospectivo para evitar sesgos de información y poder determinar la atribución etiopatogénica de potenciales factores de riesgo.

- (2) Aplicamos criterios de selección consecutivamente sobre una población definida para evitar sesgos de selección; basamos los criterios de exclusión en posibles situaciones confusoras (CC y alteración pulmonar ya presente al nacimiento), que constituyen entidades con presumibles mecanismos etiopatogénicos diferenciados de los debidos a prematuridad o relacionados con DBP.

(3) Al centrarnos en los supervivientes más allá del mes de vida, nuestro objetivo fue describir la aparición y evolución de secuelas pulmonares en los pacientes que presentan DBP establecida.

(4) Las características de nuestra población fueron equiparables a las publicadas en otros trabajos²²²⁻²²⁶.

(5) Empleamos una definición ecocardiográfica de HP admitida clínicamente y reproducida en investigaciones previas^{15,222-226}.

(6) Las variables resultado asociadas con HP (mortalidad, estancia hospitalaria, reingreso hospitalario) fueron de tipo objetivo, *fuertes*, no sujetas a variabilidad de medida o a afectación consciente o inconsciente con el resultado de la asignación al subgrupo con la variable resultado, y de muy directa implicación clínica.

(7) El tamaño de cohorte obtenido fue cercano al orden de magnitud habitual en los estudios realizados en una sola institución publicados en la literatura²²²⁻²²⁶.

(8) Los intervalos de confianza de los parámetros estimados, aunque amplios, fueron asumibles para una estimación inicial de la magnitud del problema, y en cualquier caso, incluyeron valores ya comunicados, como se ha expuesto más arriba.

(9) En cuanto al momento inicial de evaluación, su elección estuvo justificada con una hipótesis previa de que sería más probable la inclusión de formas precoces y tardías de HP durante el ingreso (tesis a la que posteriormente, por otra parte, apuntan los datos de Bhat y cols.²²⁶), y con la *oportunidad de realización* (cfr. sección 5.5). Como dato adicional en apoyo de la elección del momento, estudios

recientes²²⁷ no encuentran ventajas clínicas si se realiza el despistaje ecocardiográfico de HP antes de los 2 meses de vida.

Debido a limitaciones metodológicas inherentes, la frecuencia ecocardiográfica de HP pudo diferir de la teóricamente obtenible mediante cateterismo derecho. La definición empleada de HP pudo sobreestimar (más probable) o infraestimar (menos probable) la frecuencia real de HP, por los siguientes factores, que deben tenerse en cuenta para interpretar los resultados:

(1) La especificidad de la ecocardiografía en torno al 70%, o posiblemente menor si se consideran estudios sobre esta población concreta¹⁵, implica que muchos pacientes clasificados en el estudio con HP no tendrían confirmación invasiva. La inclusión de criterios cualitativos, menos precisos para evaluar la PAP, pudo haber dificultado la evaluación de la gravedad de los casos; los resultados del grupo de Mourani¹⁵, en los que la gravedad se determinó en menos de la mitad de los casos, parecen implicar que, además, en ausencia de un chorro de IT medible los signos indirectos de HP son insuficientes estimadores de la magnitud de la HP²²⁸. De hecho, la aplicación, en trabajos más cercanos temporalmente^{229, 230}, de criterios más estrictos de definición no invasiva de HP ofrece como resultados incidencias menores en la evaluación precoz de prematuros con DBP. Ilustrando este punto, en efecto, si realizamos un ejercicio teórico de derivar una prevalencia invasiva de enfermedad partir de unos datos aceptados de sensibilidad del 90% y de especificidad del 70% respecto al patrón de referencia, y con los positivos por ecografía de nuestra muestra (rango poblacional de 16,6% a 35,6%), encontraríamos que los resultados que hemos obtenido son compatibles con que en la población haya *como máximo* un 10% de HP obtenida por cateterismo cardíaco. El ejercicio teórico comprende la frecuencia que, en nuestro estudio, se obtendría de la suma de los pacientes fallecidos (que tuvieron datos de EVP en al menos otro

estudio complementario a la ecocardiografía, como la angio-TC o la biopsia pulmonar) con los pacientes supervivientes con persistencia de los signos ecocardiográficos de HP al año de vida (6/84=7%). Bajo esta óptica, una explicación de la resolución de los signos ecocardiográficos de HP en la mayoría de los supervivientes al año de vida podría ser simplemente eliminación de falsos positivos iniciales. La evolución hacia la resolución de la mayoría de los pacientes clasificados inicialmente en el grupo de HP apuntaría a la interpretación de exceso de diagnóstico.

(2) Por otra parte, tanto la sensibilidad subóptima de la ecocardiografía para estimar la PAP como las condiciones asistenciales reales de realización pudieron haber infraestimado, sobre todo, los casos leves de enfermedad. Sobre si esta pérdida de casos leves tiene relevancia clínica directa (repercusión sobre tratamiento o pronóstico), las dificultades de acceso al patrón de referencia pueden dificultar su elucidación; no obstante, el hallazgo de asociación con resultados clínicos desfavorables en el primer año de vida (como se discute la sección 5.2), la reproducción de una situación de realización aproximable a la de la rutina clínica y, sobre todo, la integración cotidiana con otros datos procedentes de la cabecera de los pacientes podrían verse como elementos que matizan la transcendencia de estas pérdidas teóricas.

5.2. La HP se asoció con mayor morbimortalidad

Encontramos que la HP se asoció con un riesgo aumentado de evento adverso (mortalidad por cualquier causa, duración prolongada de hospitalización o reingreso hospitalario posterior), con al menos un evento adverso combinado adicional por cada tres pacientes diagnosticados con HP. De forma desglosada, además, todos los pacientes fallecidos de nuestra cohorte más allá del primer mes de vida presentaron signos de HP, y la hospitalización neonatal fue más prolongada en los pacientes con signos de HP. En consecuencia, nuestros hallazgos fueron concordantes con la noción clínica de que la EVP presumible de estos pacientes es grave, y que condiciona un pronóstico desfavorable, y en ocasiones fatal, para el subgrupo de supervivientes de la prematuridad con DBP^{15, 222, 223, 225, 226}. En último término, los datos podrían ser un argumento a favor del uso de la definición ecocardiográfica de HP, porque su hallazgo no sería tanto un marcador de la enfermedad determinable mediante el patrón de referencia cuanto de un resultado clínico adverso.

La asociación de HP con morbimortalidad estuvo de acuerdo con los estudios previos que evalúan el pronóstico del subgrupo de prematuros con DBP. Aparte del trabajo clásico de Mourani¹⁵, que establece una marcada relación de la presencia y grado de HP con la supervivencia al año y a los dos años de vida, los ya mencionados trabajos de Kim y cols.²²³, An y cols.²²², Slaughter y cols.²²⁵ y Bhatt y cols.²²⁶ apuntan todos en la dirección de exceso de complicaciones médicas y fallecimientos. En los pacientes de las cohortes respectivas que desarrollan la HP es donde observan más fallecimientos, en algunos casos todas las muertes, y con atribución directa de las mismas a la HP. Slaughter y cols.²²⁵ encuentran que la HP se presenta como factor independiente de riesgo de mortalidad en pacientes con formas severas de DBP. Nosotros no documentamos la asociación independiente, respecto a PRN y EG, de la HP con la morbimortalidad según el nivel de significación

estadística predeterminado, pero la tendencia fue clínicamente relevante (ver sección 5.3.1). El número de muertes observado en nuestro estudio fue escaso para realizar un análisis multivariante exclusivo de la variable. Sin embargo, los hallazgos autópsicos de enfermedad parenquimatosa y vascular avanzada, así como otros datos de las pruebas complementarias de imagen torácica, permitirían postular un papel contribuyente de la HP al resultado de éxitus (a los 3 pacientes fallecidos se les realizó al menos una angio-TC torácica, un cateterismo cardíaco o un examen anatomopatológico).

Observamos una asociación clínicamente relevante de la HP con la duración de estancia hospitalaria neonatal y la duración de la VM, períodos que fueron, de forma significativa, estadística y clínicamente, mayores en el grupo con HP. La relación fue congruente con nuestro hallazgo predominante de HP en las formas moderadas y graves de DBP, que por definición tienen un nivel de asistencia respiratoria mayor. Esto es comprensible clínicamente por la afectación del intercambio gaseoso que ocurre a múltiples niveles, con la alteración añadida en este subgrupo de una presumible reducción de la superficie de intercambio vascular capilar, además de la alveolar. Sin embargo, la secuencia temporal no permitiría estrictamente considerar la VM prolongada como agente etiológico; se podría defender que, en algunos pacientes que no la precisan inicialmente, otros agentes lesivos condicionan el daño vascular, y que, cuando éste progresa, se hace necesaria la VM. Además, el papel de la modificación de prácticas de manejo respiratorio sobre la incidencia de HP en esta población puede ser más dudoso. Aunque históricamente se han venido observando cambios en la presentación de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro asociados a cambios en las prácticas de VM y tratamientos como el surfactante, en el momento actual estas estrategias parecen tener menos margen de optimización (cfr. Sección 1.2.3).

La asociación de morbilidad con la HP podría tener implicaciones clínicas y económicas. La asociación del hallazgo no invasivo de HP con

morbimortalidad aumentada argumentaría a favor de la realización de ecocardiogramas de despistaje dirigidos al estado de la hemodinámica pulmonar en prematuros que evolucionan hacia DBP. La caracterización ecocardiográfica marcaría, en un subgrupo de pacientes, una evolución adversa que podría demandar un seguimiento clínico preferente o la adopción temprana de medidas terapéuticas. La decisión final de adoptar el despistaje debería considerar factores como los que desarrollamos en la sección 5.5. Con las limitaciones de interpretación que tienen los estudios pequeños sobre el ajuste con factores de confusión, no obstante, sea a través de despistaje sistemático o por sospecha clínica, los médicos asistenciales de estos pacientes podrían tomar conciencia de las implicaciones pronósticas de un diagnóstico de HP sobre la evolución. El énfasis podría ir pasando del conocimiento y necesidad de sospecha de la enfermedad a las connotaciones de dificultad asistencial, empleo de medios e información a los padres. Por otro lado, el uso de recursos hospitalarios derivados de la presencia de HP y su comorbilidad asociada en prematuros se analiza en un trabajo reciente del grupo de la Universidad Johns Hopkins²²⁷, donde encuentran una mayor duración de hospitalización en el grupo de prematuros con DBP que desarrolla HP (6,9 meses \pm 3,5 meses, frente a 4,5 meses \pm 2,9 meses, $p=0,01$), que se mantiene tras ajustar por EG (2,2 meses de media más), aparte de una mayor necesidad y duración de oxigenoterapia suplementaria; las rehospitalizaciones por causa respiratoria, sin embargo, no parecen ser más frecuentes en los dos primeros años de vida. En EE UU, la estancia hospitalaria adicional, sin considerar procedimientos añadidos, puede aumentar en unos 150 000 euros el coste de la atención médica del subgrupo con EVP²²⁷. En nuestro medio, no disponemos de datos completos para realizar este tipo de análisis, aunque el aspecto de los costes económicos podría añadirse en futuros estudios a la carga de sufrimiento de pacientes y familiares que provoca la enfermedad.

5.3 Asociación de la HP con factores clínicos

5.3.1 Los pacientes con HP fueron más inmaduros

Los prematuros con DBP de nuestra cohorte con HP fueron de menores EG y PRN medios que los que no presentaron HP, y podrían considerarse, en consecuencia, relativamente más inmaduros. Aunque el nivel de las diferencias de EG y PRN fue estadísticamente muy significativo, la significación clínica, argumentalmente, fue menor: la magnitud de las diferencias (tamaño de efecto) fue escasa, y el papel discriminante del PRN y la EG para desarrollar HP en nuestra cohorte fue menos que moderado (según el estadístico c o área bajo la curva operador-receptor), y no alcanzó el umbral predeterminado para proponer puntos de corte de utilidad clínica. Los hallazgos merecen comentarios etiopatogénicos y de aplicación a la práctica clínica, y reproducen resultados publicados en la literatura médica.

(1) La asociación de la HP con valores de mayor inmadurez de una población ya seleccionada de prematuros apoyaría la teoría explicativa de la lesión vascular pulmonar como una detención del desarrollo de un pulmón en formación. En efecto, considerando que el estadio de desarrollo alcanzado en nuestra cohorte situó al pulmón en un período de fase canalicular (ver sección 1.2.2), es asumible interpretar que nuestra población presentó la situación predisponente de hipodesarrollo para evolucionar hacia daño sobre la vasculatura pulmonar. El daño fue visible en la histología del paciente fallecido de nuestro cohorte como una disminución de la densidad vascular, una desestructuración de unos alveolos, presentes en menor número, y un aumento del tejido intersticial (ver sección 4.1.3.2.C e interpretación en sección 5.4.3).

(2) Las escasas capacidades discriminantes del PRN y la EG sobre la aparición de signos de HP limitarían su uso como factores clínicos que permitan sobreseleccionar la población sobre la que aplicar una

potencial prueba de despistaje con ecocardiograma²³¹. La pequeña magnitud de las diferencias medias detectadas en este trabajo podría significar un uso clínico limitado de estas variables de inmadurez para estratificar el riesgo al nacimiento de desarrollo de HP.

(3) El PRN y la EG resultaron potenciales variables de confusión sobre los resultados de la evolución de los pacientes prematuros con HP. Es conocido que el PRN y la EG son factores independientes de riesgo de morbimortalidad en niños con antecedentes de prematuridad^{232, 233}. En nuestro trabajo, el ajuste multivariante con PRN y EG de la relación de la HP con la morbimortalidad (ver sección 5.2) y con otra morbilidad médica (ver sección 5.3.4), que no confirmó la asociación univariante, no permitiría sino atribuir, en estas circunstancias, las asociaciones a la relación común con estas variables de inmadurez. Si esta interpretación se debe a limitaciones estadísticas (ver sección 5.6), o a que el efecto sobre la morbimortalidad puede ser neutro (o clínicamente no relevante), debe evaluarse en futuros estudios más amplios.

5.3.2 El DAP que precisó cirugía fue un factor de riesgo de HP

El DAP ligado quirúrgicamente se asoció, de forma independiente a la EG y PRN, con el desarrollo de HP. La relación, por lo expuesto a continuación, puede satisfacer criterios para ser considerada etiopatogénica según Hill¹⁷⁵, y, en consecuencia, podemos plantear que el DAP que precisó cierre quirúrgico fue un factor de riesgo para el desarrollo de HP:

(1) *Hubo un tamaño de efecto y una asociación estadística relevante con la HP.* El nivel de asociación expuesto es del orden de magnitud exigible (OR no ajustado de 4) para una hipótesis etiopatogénica, y se mantuvo en el nivel exigible al ajustar por PRN y la EG, marcadores de

inmadurez y potenciales confusores de resultados, como está establecido en la literatura y encontramos en nuestro trabajo^{232, 233}.

(2) *Fue consistente con el conocimiento actual de los mecanismos lesivos sobre una circulación en desarrollo.* La persistencia prolongada postnatal del DAP en prematuros está asociada a numerosa morbilidad (intolerancia digestiva, enterocolitis necrosante, HIV severa, acidosis metabólica, insuficiencia renal, incapacidad de destete de la ventilación mecánica, DBP y hemorragia pulmonar^{234, 235}) y el fracaso de su cierre farmacológico con un aumento de hasta siete veces de la mortalidad²³⁶. Aparte de condicionar precozmente la dependencia de asistencia respiratoria avanzada, y de alterar la hemodinámica de órganos diana fundamentales como el cerebro y el riñón, el DAP somete a una circulación hiperdinámica y sobrecarga de volumen a los vasos pulmonares que aún están en desarrollo²³⁷⁻²³⁹. La ligadura del DAP, además, no ha demostrado los beneficios sobre mecánica y crecimiento pulmonar que sí se han demostrado en el cierre farmacológico del DAP^{240, 241}; la diferente expresión de genes en el pulmón de modelos animales (aumento de factores inflamatorios y disminución de factores angiogénicos) podría estar detrás de la discordancia²⁴².

(3) *Presentó una relación temporal previa con los datos de HP.* Si bien no diseñamos el presente estudio para evaluar sistemáticamente el DAP en los primeros días de vida postnatal, en cualquier caso la evaluación ecocardiográfica que determinó la presencia de HP fue posterior a todos los diagnósticos y actitudes terapéuticas adoptadas sobre la presencia del DAP en los niños de la cohorte.

(4) *Fue plausible biológicamente.* Las lesiones vasculares pulmonares ocasionadas por la permanencia de una sobrecirculación pulmonar en cardiopatías congénitas son bien conocidas; su irreversibilidad ocasional

y su asociación con un pronóstico desfavorable también están documentadas desde las descripciones clásicas de la HP (ver sección 5.4.3).

Podríamos interrogarnos si el DAP cerrado por cirugía es un factor evitable, y si, en ese caso, existen riesgos derivados de la evitación. Para intentar responderlo, nos enfrentamos a la dificultad de que el propio manejo actual de la entidad del DAP del prematuro es un tema muy controvertido, pese al conocimiento de su asociación demostrada con mayor frecuencia de DBP y de ROP^{243, 244} y controvertida, por posibles sesgos de selección, con la mortalidad y el desarrollo psicomotor^{244, 245}. Sin considerar los problemas diagnósticos de establecer la significación hemodinámica o clínica inicial por ecocardiografía^{235, 246-248} o con biomarcadores como los péptidos natriuréticos auriculares²⁴⁹⁻²⁵¹, que el presente trabajo no ha evaluado, el manejo del DAP del prematuro plantea tres opciones, a veces secuenciales: (1) el tratamiento conservador con restricción hidrosalina y la optimización de parámetros respiratorios²⁵²⁻²⁵⁴; (2) el tratamiento farmacológico; y (3) el cierre quirúrgico. El empleo de fármacos como la indometacina, el ibuprofeno y, recientemente, el paracetamol, se ha propuesto en circunstancias de presentación sintomática, como tratamiento dirigido en las primeras 24 h y como tratamiento profiláctico a todos los pacientes en riesgo²⁵⁵⁻²⁵⁷. Las variables resultados han tenido en cuenta las consecuencias sobre los territorios sistémico y pulmonar que condiciona hemodinámicamente un DAP: por un lado, las derivadas del *robo diastólico* ocasionado sobre la circulación sistémica y sus efectos cerebrales (HIV, alteraciones en neuroimagen o en el neurodesarrollo) o gastrointestinales (aparición de enterocolitis necrosante)^{237-239, 258-260}; por otro lado, las debidas a la *sobrecirculación pulmonar*, y que serían la base de la dependencia a asistencia ventilatoria mecánica, del desarrollo de DBP y de secuelas pulmonares en la infancia y edad adulta²⁶¹. El efecto de estas estrategias sobre la mortalidad ha sido menos estudiado (quizá por numerosas limitaciones metodológicas). En tales circunstancias, permanecen incógnitas sobre el

comienzo y el momento del tratamiento farmacológico, la eficacia y seguridad de dosis repetidas de fármacos, y la indicación del cierre quirúrgico.^{262, 263} Respecto al cierre quirúrgico, parece no tener un valor profiláctico claramente superior al tratamiento conservador^{264, 265}, y suele reservarse, como en nuestro centro, a los casos de contraindicación al uso de fármacos (NEC, una HIV, una hemorragia pulmonar, trombocitopenia u oliguria grave, aunque sin un claro fundamento científico²⁶⁶) o si los fármacos fracasan; además, hay controversia por la posible asociación del cierre quirúrgico del DAP con un pronóstico neurológico adverso^{267, 268}, y por la aparición del denominado *síndrome cardiaco postligadura* en un porcentaje significativo de casos según algunos autores²⁶⁹. Parecería más oportuno interpretar nuestro hallazgo del DAP intervenido quirúrgicamente como *marcador* de un subgrupo expuesto a sobrecirculación pulmonar prolongada (por intento fracasado de cierre farmacológico o demora del tratamiento por una situación contraindicante, que es lo que sugeriría el hallazgo en nuestro entorno clínico) que contribuiría a la lesión evolutiva sobre una circulación en desarrollo, ya predispuesta a daño por inmadurez y agresión de otros agentes. Como las decisiones sobre el manejo del DAP del prematuro dependen predominantemente de consideraciones clínicas y ecocardiográficas que aparecen de forma temprana, es probable, por tanto, que la utilidad clínica del hallazgo del DAP como factor de riesgo sea la de identificar un subgrupo de esta población en el que sería conveniente un seguimiento más estrecho de la aparición de la complicación de HP, más que constituir un factor modificable o evitable, en la controversia presente.

5.3.3. Hubo una ausencia de clara asociación con determinados factores establecidos del desarrollo de DBP

Aparte de la asociación de la HP con el DAP que precisó cirugía, en nuestro trabajo no pudimos evidenciar la asociación estadísticamente significativa de la HP con otros factores etiopatogénicos supuestos. En el caso del oligoamnios y de la corioamnionitis, objetivamos una tendencia positiva

con la asociación con la HP (el intervalo de confianza incluyó un escaso rango de valores en contra de la asociación); mientras que los datos de asociación con el CIR, la EHE o con la maduración prenatal podrían interpretarse como no concluyentes, por abarcar una diferencia muy amplia, clínicamente relevante, a ambos lados del efecto neutro. Pudo haber razones biológicas y estadísticas para estos hallazgos. En primer lugar, estos factores podrían no ser discriminantes de una afectación vascular extensa a pesar de constituir factores demostrados de daño alveolar pulmonar, y así no encontraríamos en estos pacientes su atribución como factores de riesgo específicos de HP. Un motivo relacionado con esta explicación sería que en nuestra población hubo otros elementos que contribuyeron de mayor forma a la lesión vascular pulmonar, y que el daño añadido dado por los elementos inflamatorios no pudo ser detectado (magnitud relativa menor). Esto viene a apoyar la consideración de los distintos factores clínicos en distintas poblaciones estudiadas como potenciales marcadores y/o elementos de mejora de la atención clínica ofrecida. En segundo lugar, el tamaño de nuestra muestra y/o el número de eventos registrado pudieron haber sido insuficientes para identificarlos como factores reales de riesgo (este aspecto se enfatiza en la sección 5.5), a pesar de la documentación como tales en la literatura^{223, 270, 271}.

5.3.4 Hubo una ausencia clara de asociación de la HP, independiente de EG y PRN, con la morbilidad médico-quirúrgica

Cuando ajustamos al PRN y a la EG, no encontramos asociación de la HP con otra morbilidad médico-quirúrgica evaluada en el estudio. En el análisis univariante, sin embargo, hubo una asociación estadísticamente significativa de la HP con la ROP. La ROP es una enfermedad proliferativa del vítreo y de la retina en desarrollo que aparece en prematuros de bajo peso como consecuencia de cambios anatomopatológicos de los vasos retinianos, y es una causa frecuente de ceguera en la infancia. El principal factor etiológico parece ser la isquemia local de la retina y una neovascularización incrementada, y

entran en juego rutas de señalización intracelular activadas por factores como el VEGF^{272, 273}, coincidentes con las postuladas en la EVP. Si la asociación, previamente no descrita, se debe a la relación común con la inmadurez de la prematuridad (como puede interpretarse del modelo multivariante, y se enfatiza en la sección 5.3.1), o con factores relacionados como la lesión por oxígeno (isquemia y desencadenamiento de neovascularización) o la propia DBP, podría ser una hipótesis a evaluar en futuros estudios²⁷⁴⁻²⁷⁶.

Además, encontramos una tendencia clínicamente relevante de mayor frecuencia de la HP con la ERGE. Aunque la asociación de la ERGE con patología respiratoria crónica puede ser controvertida²⁷⁷⁻²⁷⁹, la frecuencia en el grupo de prematuros con DBP que desarrollan HP fue importante (compárese con el 38% de nuestro estudio retrospectivo previo¹⁶). En tanto en cuanto se trata de una patología accesible y tratable, parece oportuno insistir, como hace la secuencia que proponemos más adelante (sección 5.5), en su búsqueda y tratamiento sistemático en estos pacientes.

5.4 Interpretación de los hallazgos de las pruebas complementarias

5.4.1. Las angio-TC torácicas realizadas en la cohorte fueron escasas, y ofrecieron información sobre alteraciones parenquimatosas y vasculares

Hubo una frecuencia baja de realización de angio-TC torácica en nuestra muestra tomada en su conjunto. Sin embargo, si consideramos los casos con DBP severa, el porcentaje relativo fue superior (uno de cada cuatro casos). La inclusión de la angio-TC torácica en las pruebas indicadas durante la evaluación del paciente con HP es habitual en las guías clínicas de adultos y niños^{18, 117, 178, 280}. La angio-TC torácica es más sensible que la radiografía simple para determinar el daño pulmonar asociado a la prematuridad, y proporciona información objetiva sobre su presencia y grado¹³¹. No obstante, la información proporcionada no tiene demostrada una evidente relación evolutiva con el pronóstico funcional o con el manejo de los pacientes con HP^{281, 282}. La preocupación clínica por investigar la relevancia, en la frecuencia y en el impacto sobre el manejo, de los hallazgos de malformaciones vasculares asociadas (CSP o estenosis de venas pulmonares; ver más adelante) podría ser, con todo, un argumento de beneficio clínico directo sobre los pacientes para justificar el uso de radiación ionizante de incierta repercusión a largo plazo. Los riesgos de la exposición a la radiación, de la necesidad de anestesia o sedación y del riesgo de complicaciones tiroideas por el contraste yodado deberían equilibrarse idealmente de forma individual con el beneficio potencial de modificación del manejo de los pacientes con DBP^{96, 283-285}.

Encontramos alteraciones parenquimatosas típicas de los casos graves de DBP y alteraciones vasculares con potencial interés en las decisiones clínicas del prematuro con HP en todos los pacientes a los que se realizó angio-TC torácica. Las alteraciones son mayoritariamente expresión macroscópica de hallazgos anatomopatológicos definitorios de la HP; en ciertos casos, además, sugieren la participación de mecanismos adicionales en la etiopatogenia de la

lesión a los vasos pulmonares en desarrollo. Existen sistemas de puntuación de las características evidenciadas en la angio-TC, algunos de ellos validados con la correlación con la gravedad clínica y la situación funcional en el momento de realización^{286, 287}. En ausencia de grupo de controles de prematuros sin DBP ni HP (y con la dificultad de disponer de un grupo con tales características en cuanto a justificar la indicación de la prueba), nuestro trabajo no pudo evaluar la magnitud de los cambios observados radiológicamente, pero se podría suponer que el grado de afectación descrita superaría presumibles alteraciones objetivables en prematuros que han evolucionado sin la complicación^{130, 282, 288, 289}.

En lo que respecta a los hallazgos concretos sobre el parénquima y vías aéreas, las alteraciones radiológicas más frecuentes que encontramos (opacidades subpleurales y lineales, bullas, áreas de bronquiectasias y enfisema) fueron similares a las demostradas en trabajos previos²⁸¹. Las alteraciones apuntan la presencia de cambios en la vía respiratoria, con fibrosis peribronquial y peribronquiolar, que se suman a la regulación anómala de la maduración morfológica pulmonar y a la detención de la fase canalicular del desarrollo pulmonar con una septación alveolar simplificada²⁹⁰. Los cambios parecen relacionarse, de forma controvertida en la literatura, con resultados clínicos discordantes (tendencia a resolución con el tiempo o, por el contrario, asociación con mayor gravedad de DBP²⁸¹ o con parámetros espirométricos desfavorables²⁸²). No se ha establecido, por último, si la mayor afectación parenquimatosa trae consigo una mayor probabilidad de EVP²⁸¹.

Mediante angio-TC, detectamos un número relevante de anomalías vasculares diversas no claramente definidas con la ecocardiografía, tanto con relación presumible con la etiopatogenia de la DBP y de la EVP de estos pacientes, como interpretables como mecanismos adaptativos *de consecuencias desfavorables* (aunque esto, actualmente, de manera especulativa):

(1) La dilatación de las grandes arterias pulmonares fue un hallazgo evidenciado en la angio-TC torácica de los pacientes con DBP severa y HP. La dilatación es una característica común y clásicamente descrita en distintas enfermedades que cursan con HP²⁹¹⁻²⁹⁴, y expresa el remodelado que sucede en la pared de los vasos al someterse a la elevación de la presión pulmonar. Aunque el hallazgo es accesible al estudio por ecografía, la interposición del parénquima pulmonar por la hiperinsuflación del mismo dificulta la obtención de imágenes con calidad diagnóstica en estos pacientes, lo cual no permite detectar en todos los casos la alteración más allá de los tramos proximales. Por lo demás, el signo, incluso en ausencia de otros más típicos, está considerado un dato que apoya la presencia de HP²⁹².

(2) La presencia de CSP en todas las angio-TC realizadas a nuestros pacientes podría explicarse por la hipoxia que induce el desarrollo de nuevos vasos para irrigar un pulmón isquémico (detención del desarrollo y lesión de los vasos propios)²⁹⁵. Las CSP son hallazgos frecuentes en la literatura desde trabajos pioneros clásicos^{13, 296-299} y nuestra experiencia¹⁶ y podrían contribuir a la lesión evolutiva sobre la vasculatura pulmonar, en tanto en cuanto son una fuente de flujo no controlable a nivel arteriolar (al contrario que los vasos propios euformados) y tenderían a ser hiperfuncionantes y a aumentar, aunque sólo sea localmente, el flujo efectivo pulmonar; esto podría contribuir al mantenimiento, o incluso elevación, de la HP, además de predisponer al desarrollo de edema pulmonar y de disminuir la distensibilidad pulmonar¹⁶. Nuestra opinión actual es que, si es técnicamente factible, debería considerarse la embolización percutánea en el cateterismo de diagnóstico inicial; cuando son de pequeño tamaño pueden merecer vigilancia clínica estrecha para juzgar su relevancia en el mantenimiento de la HP. En cualquier caso, la propia experiencia anecdótica de mejoría en parámetros respiratorios (menores necesidades de

oxigenoterapia suplementaria, soporte ventilatorio mecánico o empleo de diuréticos) debería confirmarse en futuros estudios.

(3) Por último, el hallazgo de estenosis de venas pulmonares debe valorarse desde una perspectiva epidemiológica y de toma de decisiones terapéuticas. Se sabe que la estenosis de venas pulmonares está asociada a la prematuridad y a la DBP¹⁴⁷. Si bien no está claro si la asociación es congénita o adquirida (se sospecha que la lesión es fundamentalmente evolutiva), los prematuros pueden presentar aisladamente estenosis en alguna vena pulmonar; es rara la afectación de dos o más venas^{300, 301}. La afectación aislada puede comprometer el retorno venoso pulmonar y aumentar retrógradamente la presión capilar pulmonar del territorio afectado; secundariamente, la presión en la arteria pulmonar también puede elevarse. Asimismo, en la elevación de la PAP, pueden participar mecanismos como la vasoconstricción refleja y la desviación del flujo hacia segmentos pulmonares con drenaje no obstructivo¹⁶. En nuestra experiencia, además de estenosis de venas pulmonares de manera aislada, también hemos presenciado pacientes con HP asociada a DBP con afectación múltiple y compleja de las venas pulmonares y evolución fatal. Aparte de interés etiopatogénico, el conocimiento de la existencia de estenosis en las venas pulmonares (en la mayoría de los casos no accesible por ecocardiografía, como en este estudio, y sólo demostrable por angio-TC torácica) puede contraindicar o limitar el uso de fármacos vasodilatadores pulmonares e indicar trasplante pulmonar^{302, 303}; en el caso de estenosis aisladas (en 1-2 venas pulmonares), nuestra experiencia es de buena tolerancia clínica al tratamiento vasodilatador.

5.4.2. Los cateterismos cardiacos realizados fueron anecdóticos, y ofrecieron información esperable fisiopatológicamente

La realización de estudios hemodinámicos invasivos fue anecdótica en nuestra muestra. En el registro estadounidense pediátrico, los casos con DBP fueron los cateterismos de estudio de HP más frecuentemente practicados tras los indicados por HP asociada con CC o por HP sin causa establecida (idiopáticos), y se efectuaron a una mediana de edad de 9,5 meses de vida³⁰⁴. No obstante, la población neonatal sin CC (que no implica exclusivamente casos de DBP) sometida a cateterismo cardiaco suele ser escasa: en el registro mencionado³⁰⁴, hubo 116 pacientes procedentes de siete hospitales terciarios en un período de 5 años, es decir, aproximadamente 3 cateterismos por hospital y año. No hay estimaciones sobre si la actual emergencia de prematuros con DBP que desarrollan HP va a modificar el número de indicaciones, pero es esperable que se mantengan los obstáculos logísticos, médicos y éticos de realización de cateterismos a esta población, de frecuente e importante comorbilidad o incluso mortalidad durante el procedimiento^{304, 305}. En revisiones recientes^{228, 306} se propone indicar el cateterismo cardiaco derecho en todo lactante con DBP y HP significativa a pesar del tratamiento médico optimizado, que presente edema pulmonar no explicado o recurrente, o antes del comienzo del tratamiento vasodilatador pulmonar crónico con más de dos vasodilatadores pulmonares; nuestro grupo¹⁶ explicita el cateterismo cardiaco en el diagnóstico y manejo del niños con DBP e HP de grado moderado a severo, pero asume que las condiciones de seguridad para su realización no siempre se satisfacen (ver **Tabla 34**). Estos planteamientos se encuentran en concordancia con lo expuesto en las guías recientemente publicadas¹⁸, consideraciones aparte sobre la dificultad técnica de realización y los posibles errores derivados de la asunción de determinadas condiciones en los cálculos hemodinámicos.

Los datos obtenidos fueron diagnósticos de HP severa precapilar con aumento del gradiente transpulmonar y de la RVP total. Al no realizar estrictamente prueba de vasodilatación pulmonar (el paciente ya había iniciado

empíricamente el tratamiento por la evidencia ecocardiográfica de HP severa), no pudimos ilustrar el papel de este procedimiento en nuestra muestra. Si bien el perfil de la información es el esperable³⁰⁷, en nuestra experiencia retrospectiva publicada¹⁶, se objetiva en más de la mitad de los casos una elevación de las presiones telediastólicas del VI (por disfunción diastólica del VI, posiblemente condicionada por un componente de hipertrofia ventricular izquierda, no siempre acompañada de hipertrofia ventricular derecha, y de mecanismo incierto); este hallazgo no se objetivó en nuestra paciente.

Por otra parte, la angiocardiografía demostró lesiones similares a las aparecidas en las angio-TC, cuyo comentario se superpone a lo ya referido en la sección 5.4.1. El papel diagnóstico sobre estas lesiones podría ser menor al potencial terapéutico que tendría un acceso percutáneo y eventual intervencionismo sobre algunas alteraciones (como las CSP). En este sentido, nuestra inclusión de la evaluación hemodinámica en un algoritmo de manejo de estos pacientes hace hincapié en el aspecto intervencionista¹⁶.

5.4.3 Los hallazgos histológicos pulmonares fueron propios de un fenómeno de detención del desarrollo

Los hallazgos anatomopatológicos del estudio necrópsico, realizado en uno de los tres pacientes fallecidos de la cohorte, evidenciaron una base histológica clara de la alteración del intercambio gaseoso que sucede en las formas graves de la enfermedad. La alteración profunda de la membrana hematogaseosa se manifestó como una menor y desestructurada densidad capilar pulmonar (afectación de vía aérea y de territorio vascular disminuido) y sobre todo con un aumento del espacio intersticial entre capilar y alveolo. Estas lesiones determinan claramente un intercambio gaseoso muy limitado, confirman la disminución del territorio vascular capilar y el aumento de la resistencia vascular pulmonar total (base de la fisiopatología de la HP en esta

población), y ponen en obvia relación la afectación aérea de los alveolos con la afectación de la microvascularización. En adultos, la expresión histológica de la HP incluye lesiones comunes a todas las formas de enfermedad (dilatación de las grandes arterias elásticas pulmonares, hipertrofia de la media y remodelado de las arterias musculares; en fases avanzadas, afectación del VD con hipertrofia) y lesiones específicas de la causa desencadenante (lesiones constrictivas, lesiones complejas y trombosis *in situ*). Existe una clasificación histológica de la lesiones de HP propuesta originalmente por Heath y Edwards³⁰⁸, que se basa fundamentalmente en niños con HP que procede de la forma de la enfermedad asociada a CC. Clásicamente, describen seis grados:

- (I) Hipertrofia medial de arterias y muscularización de arteriolas.
- (II) Proliferación de la íntima en arterias.
- (III) Fibrosis laminar concéntrica de la íntima, más prominente en las arterias musculares.
- (IV) Dilatación de pequeñas arterias y aparición de lesiones plexiformes.
- (V) Lesiones angiomatoides y plexiformes, que se hacen más prominentes y en las que se deposita hemosiderina.
- (VI) Desarrollo de arteritis necrosante.

Se discute si la clasificación de Heath y Edwards es aplicable a otras formas de HP^{309, 310}, y de si realmente representa una progresión secuencial. En cualquier caso, en los pacientes con cortocircuitos cardiacos congénitos y sobrecirculación pulmonar evolutiva, como los descritos originalmente, la lesión se produciría sobre un vaso ya formado o en un paciente sin inmadurez de formación vascular pulmonar; en contraposición, el concepto de detención del desarrollo vascular que se puede extrapolar de la noción actual de nueva DBP implicaría que los hallazgos esperables fueran del tipo de hipoplasia o ausencia de estructuras, lo que es congruente con lo obtenido en nuestro paciente. Quedaría como hipótesis a investigar, y posible diana terapéutica, si podría contribuir la ausencia de potencial regenerativo de nuevos vasos (aparte

de la presumible irreversibilidad de la fibrosis intersticial) a la evolución desfavorable de los casos graves.

5.5 Líneas clínicas futuras de estudio implicadas

Nuestro trabajo ofreció un punto de partida sobre el que avanzar en el conocimiento de la EVP con HP de los supervivientes de la prematuridad que desarrollan DBP. El programa de investigación debe ser más amplio: así, Collaco y colaboradores³¹¹ elaboran una hoja de ruta en la que podemos identificar objetivos del presente estudio, como la definición de la magnitud del problema y la identificación de factores de riesgo de la enfermedad (ver **Tabla 33**).

Los resultados que expusimos deben considerarse, desde un punto de vista metodológico, como hipótesis a validar y reproducir en estudios más amplios, que involucren a centros dedicados al cuidado de estos pacientes. A este respecto, se han publicado protocolos multicéntricos³¹² que deben ponerse en marcha y ofrecer resultados los próximos años. Los estudios en una sola institución como el nuestro podrían, no obstante, tener el interés de evaluar prácticas y resultados de un entorno concreto. Es posible, así, que determinados hallazgos y asociaciones no sean confirmados en otras poblaciones, pero podrían conservar un papel marcador de actos médicos y de características de los pacientes en nuestro entorno, y tener más implicaciones para nuestra propia práctica habitual que los resultados extraídos de pacientes con atenciones y ecosistema médico muy diferente al nuestro.

El problema del despistaje (*screening*) de la HP en los prematuros con DBP estuvo implícito en nuestra investigación (en paralelo a otros enfoques que proponen la existencia de predictores al nacimiento de DBP o afectación vascular³¹³), y, de hecho, las guías recientemente propuestas en los EE UU¹⁸ recomiendan evaluar la presencia de HP en esta población. Sin embargo, no diseñamos nuestro trabajo para justificar la ecocardiografía rutinaria como despistaje de EVP en prematuros: no hay datos concluyentes actuales que avalen que un diagnóstico precoz de HP en prematuros con DBP lleve a una

mejor supervivencia o calidad de vida. Entre las razones que podrían hacer defender la recomendación de uso, se encontrarían su accesibilidad y no invasividad, y la posibilidad de empleo por el neonatólogo como una herramienta adicional en la atención clínica de estos pacientes. Existen, en este último aspecto, recomendaciones sobre la realización de ecocardiogramas *funcionales* en unidades de críticos neonatales^{39, 202}, y la evaluación hemodinámica pulmonar está contemplada como accesible a personal no especializado en cardiología. De forma previa a las guías más actuales¹⁸, en otro trabajo previo de nuestro grupo¹⁶, ya proponemos la realización de ecocardiogramas para descartar HP a aquellos prematuros que desarrollan formas moderadas o graves de DBP a partir de los 2 meses de vida posnatal, sobre todo en presencia de factores de riesgo y ante cualquier modificación (retirada, inicio o aumento) de la oxigenoterapia suplementaria. Si los beneficios y riesgos del despistaje suponen una diferencia en los resultados clínicos de esta población de prematuros sobre las prácticas actuales es una cuestión que debería plantearse en futuros trabajos.

Finalmente, las necesidades clínicas obligan a tomar en el momento presente decisiones sobre el manejo diagnóstico y tratamiento de estos pacientes con el objeto de mejorar su pronóstico y su calidad de vida. Nuestro grupo ha propuesto unas pautas de actuación locales, que se detallan en la **Tabla 34**, que son prácticamente coincidentes con posteriores recomendaciones publicadas durante la redacción final de este trabajo¹⁸. Partiendo del paciente con diagnóstico evolutivo de DBP y necesidades mantenidas de oxigenoterapia suplementaria, a partir de los 2 meses de vida los ecocardiogramas tienen como objetivo determinar la presencia de signos sugerentes de HP al menos moderada. Evaluando al paciente de forma integral, y descartando patología sistémica tratable, con las oportunas pruebas complementarias, proponemos la realización de una angio-TC torácica y/o de una evaluación hemodinámica invasiva (esta última si la situación clínica del paciente lo permite y el riesgo es asumible por los beneficios potenciales) antes

de comenzar el tratamiento vasodilatador específico. Estos estudios posibilitan, por tanto, detectar lesiones susceptibles de tratamiento (cortocircuitos intra- o extracardiacos) o que impiden el manejo farmacológico (estenosis de venas pulmonares, si es de un número afecto de 3 o más). Una vez iniciado el tratamiento vasodilatador, el manejo posterior de los pacientes viene dado por su respuesta evolutiva, que individualiza la decisión sobre la repetición de estas pruebas. En definitiva, a medida que vaya aumentando nuestra experiencia, podremos contribuir mejor al diagnóstico y manejo de los supervivientes de la gran prematuridad con DBP y HP.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	
1. MAGNITUD DEL PROBLEMA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Cuantificar la incidencia de HP en prematuros.</i> - <i>Comprender la historia natural y el pronóstico de la HP en prematuros, de forma ideal con estudios multicéntricos grandes en diferentes zonas geográficas.</i> - Comprender el impacto económico de la HP en familias de prematuros y en la sociedad. - Comprender el impacto económico de la HP en la calidad de vida en prematuros y sus familias.
2. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Identificar factores prenatales o enfermedades que aumentan el riesgo de HP en prematuros.</i> - <i>Identificar factores posnatales que aumenten el riesgo de HP en prematuros.</i> - Identificar factores de riesgo que exacerben o produzcan HP recurrente en prematuros: infecciones víricas de vías respiratorias bajas, hipoxia intermitente o hipercarbia, problemas de la alimentación con aspiraciones o ERGE.
3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar y clasificar los subtipos de HP en prematuros. - Comprender los aspectos de desarrollo de las rutas moleculares específicas en la vascularización pulmonar del prematuro que puedan influir en el desarrollo de HP. - Comprender el aspecto de integración del control del desarrollo microvascular pulmonar y remodelado a través de factores genéticos y ambientales, y el impacto de los mismos en el número, diámetro interno y reactividad de los vasos pulmonares de resistencia. - Identificar los factores genéticos y epigenéticos que influyen en el desarrollo y la gravedad de la HP.
4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar y validar biomarcadores séricos para el diagnóstico y seguimiento de la gravedad de la HP. - Determinar y optimizar las mejores pruebas no invasivas para el diagnóstico de HP en prematuros. - Desarrollar criterios diagnósticos en prematuros, con datos de ecocardiografía y cateterismo cardíaco.
5. MANEJO DE LA ENFERMEDAD	<ul style="list-style-type: none"> - Desarrollar guías clínicas para el tratamiento y la prevención de los prematuros en riesgo de HP. - Comprender el riesgo anestésico de los prematuros con HP y desarrollar estrategias que limiten las complicaciones u optimicen los resultados. - Comprender el papel de las medicaciones existentes frente a HP en prematuros. - Determinar la estabilización óptima y las medidas terapéuticas en urgencias y en las unidades de cuidados intensivos. - Medir el papel de las nuevas estrategias terapéuticas: inhibición de la rho-cinasa y la arginasa II en la fase aguda y en el tratamiento de mantenimiento de la HP.

Tabla 33. Programa de investigación de HP en prematuros con DBP. Resaltados, objetivos del presente trabajo.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL NIÑO CON DBP Y HP*
<p>1. Pruebas complementarias básicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecografía abdominal. - Función tiroidea y hepática. - Pulsioximetría nocturna. - Tratamiento del RGE.
<p>2.1 Angio-TC torácica</p> <p>Preferiblemente en todos antes de iniciar tratamiento.</p> <p><u>Objetivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Evaluar el alcance de la afectación parenquimatosa. -Evaluar las venas pulmonares. -Evaluar cortocircuitos significativos (CIA, DAP, CSP). <p><u>Actuaciones derivables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Si hay estenosis de 3 o más venas pulmonares, valorar la inclusión en lista de trasplante pulmonar o intervenciones paliativas como puente al trasplante (stent en venas, cirugía). -Si hay un cortocircuito hemodinámicamente significativo, valorar cierre quirúrgico o percutáneo antes de iniciar tratamiento.
<p>2.2 Cateterismo cardiaco</p> <p>Si lo permite la situación clínica.</p> <p><u>Objetivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Evaluación hemodinámica completa con prueba de vasodilatación. -Evaluación angiográfica. <p><u>Actuaciones derivables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Cierre de cortocircuitos hemodinámicamente significativos si es técnicamente factible.
<p>3. Comenzar tratamiento vasodilatador. Seguimiento estrecho. Valorar nuevo cateterismo.</p>

Tabla 34. Secuencia de manejo y diagnóstico del prematuro con DBP que desarrolla signos de HP, propuesta por nuestro grupo¹⁶. *Aplicable para HP moderada/severa por ecocardiografía en un niño mayor de 2 meses con DBP.

5.6 Limitaciones

Ya expuestas las consideraciones metodológicas sobre el rendimiento de la ecocardiografía en la sección 5.1, debemos comentar otras limitaciones percibidas en el presente trabajo. En primer lugar, como estudio clínico en niños dedicado a una enfermedad rara, y con dificultades en el reclutamiento de pacientes, nuestro trabajo comprendió una muestra de prematuros del orden de magnitud habitual, pero en el rango inferior de número de pacientes de este tipo de diseños epidemiológicos. Efectuamos una estimación previa del tamaño muestral a partir de la variable principal de frecuencia de HP y asumiendo unos márgenes amplios, pero relevantes y defendibles clínicamente. Es posible interpretar que, para los resultados obtenidos en otros análisis secundarios, no hayamos tenido potencia suficiente para detectar diferencias clínicamente relevantes entre subgrupos. El número de eventos observados en determinadas variables, por otra parte, fue escaso, y las conclusiones derivadas de su análisis pudieron estar limitadas por un componente de aleatoriedad. Por último, al emplear un protocolo integrado en la práctica clínica diaria, como trabajos similares en esta población concreta¹⁵, optimizamos la validez externa a costa de la validez interna del trabajo (condicionados por factores como la inclusión de los mismos pacientes en distintos estudios clínicos, y que su participación fuera voluntaria, no remunerada, y necesariamente coordinada con la asistencia hospitalaria y con otras consultas clínicamente indicadas, lo cual influyó en la realización del calendario propuesto al Comité de Investigación).

6. CONCLUSIONES

- 1.** En prematuros que desarrollaron displasia broncopulmonar, la hipertensión pulmonar estimada por ecocardiografía fue frecuente antes del alta hospitalaria neonatal (al menos aparecería en uno de cada seis pacientes en la inferencia poblacional), de forma marcada en los pacientes con la forma grave de displasia broncopulmonar.
- 2.** En la mayoría de los prematuros supervivientes con displasia broncopulmonar, los signos ecográficos de hipertensión pulmonar se resolvieron en el primer año de vida.
- 3.** La hipertensión pulmonar se asoció, en el análisis univariante, con mayor morbimortalidad en el primer año de vida (mayor riesgo del evento adverso combinado de muerte, hospitalización neonatal prolongada o rehospitalización durante el primer año de vida), asociación que no fue independiente, en nuestra muestra, del peso al nacimiento o de la edad gestacional.
- 4.** La hipertensión pulmonar se asoció con un menor peso medio al nacimiento y con una menor edad gestacional media, los cuales, sin embargo, no parecieron ser discriminantes clínicos suficientes de su desarrollo.
- 5.** El ductus arterioso persistente que precisó cierre quirúrgico fue un factor de riesgo, independiente del peso al nacimiento y de la edad gestacional, de desarrollo de hipertensión pulmonar.
- 6.** La angiotomografía computarizada torácica ofreció información complementaria sobre la afectación parenquimatosa y vascular, y permitió detectar la presencia de anomalías cardiovasculares asociadas, como la estenosis de venas pulmonares y las colaterales sistémico-pulmonares, no definidas por ecocardiografía, con potencial repercusión en el manejo clínico de los prematuros con displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar.

REFERENCIAS

1. Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, Zanussi G, Englund IE, Skjaerven R, Irgens LM and Norwegian Extreme Prematurity Study G. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115:1289-98.
2. Eichenwald EC and Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008;358:1700-11.
3. Allen MC, Cristofalo EA and Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol*. 2011;38:441-54.
4. Fleischman AR and Iams JD. Understanding and preventing preterm birth: the power of collaboration. *Clin Perinatol*. 2011;38:xvii-xviii.
5. Haward MF, Kirshenbaum NW and Campbell DE. Care at the edge of viability: medical and ethical issues. *Clin Perinatol*. 2011;38:471-92.
6. Mathews TJ and MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2011;59:1-30.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L and Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162-72.
8. Northway WH, Jr., Rosan RC and Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.
9. Bancalari E and Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:164-70.
10. Kinsella JP, Greenough A and Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006;367:1421-31.
11. Merritt TA, Deming DD and Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:345-57.
12. Tomashefski JF, Jr., Oppermann HC, Vawter GF and Reid LM. Bronchopulmonary dysplasia: a morphometric study with emphasis on the pulmonary vasculature. *Pediatr Pathol*. 1984;2:469-87.
13. Goodman G, Perkin RM, Anas NG, Sperling DR, Hicks DA and Rowen M. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1988;112:67-72.
14. Hislop AA and Haworth SG. Pulmonary vascular damage and the development of cor pulmonale following hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol*. 1990;9:152-61.
15. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD and Abman SH. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics*. 2008;121:317-25.
16. del Cerro MJ, Sabate Rotes A, Carton A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, Verdu C, Barrios MI, Albajara L and Gutierrez-Larraya F. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:49-59.

17. del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jimenez M, Gavilan Camacho JL, Raposo Sonnenfeld I, Moya Bonora A, Albert Brotons DC, Moreno Galdo A and Investigators R. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1421-9.
18. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, Hanna BD, Rosenzweig EB, Raj JU, Cornfield D, Stenmark KR, Steinhorn R, Thébaud B, Fineman JR, Kuehne T, Feinstein JA, Friedberg MK, Earing M, Barst RJ, Keller RL, Kinsella JP, Mullen M, Deterding R, Kulik T, Mallory G, Humpl T, Wessel DL; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132:2037-99.
19. de Micheli A. Miguel Servet y la circulación pulmonar. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73:171-4.
20. Romberg E. Über Sklerose der Lungenarterien. *Dtsch Arch Klin Med*. 1891;48:197-206.
21. Eisenmenger V. Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewände des Herzens. *Zeitschr Klin Med* 1897;32:1-28.
22. McLaughlin VV. Looking to the future: a new decade of pulmonary arterial hypertension therapy. *Eur Respir Rev*. 2011;20:262-9.
23. Sitbon O and Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev*. 2012;21:321-7.
24. Pabani S and Mousa SA. Current and future treatment of pulmonary hypertension. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48:133-47.
25. Abman SH and Raj U. Towards improving the care of children with pulmonary hypertension: The rationale for developing a Pediatric Pulmonary Hypertension Network. *Prog Pediatr Cardiol*. 2009;27:3-6.
26. Abman S, Jobe A, Chernick V, Blaisdell C, Castro M, Ramirez MI, Gern JE, Cutting G, Redding G, Hagood JS, Whitsett J, Abman S, Raj JU, Barst R, Kato GJ, Gozal D, Haddad GG, Prabhakar NR, Gauda E, Martinez FD, Tepper R, Wood RE, Accurso F, Teague WG, Venegas J, Cole FS, Wright RJ, Gail D, Hamvas A, Kerckmar C, Kiley J, Weinmann G and report Nwg. Strategic plan for pediatric respiratory diseases research: an NHLBI working group report. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:2-13.
27. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, American Heart A, American College of Chest P, American Thoracic Society I and Pulmonary Hypertension A. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-619.
28. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N and Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
29. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A,

- Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM and Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34-41.
30. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH and Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D117-26.
31. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K and Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011;1:286-298.
32. Sadler TW. Respiratory system. In: T. W. Sadler, ed. *Langman's medical embryology.* 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
33. Beers MF and Morrisey EE. The three R's of lung health and disease: repair, remodeling, and regeneration. *J Clin Invest.* 2011;121:2065-73.
34. Cardoso WV and Lu J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development.* 2006;133:1611-24.
35. Cardoso WV and Whitsett JA. Resident cellular components of the lung: developmental aspects. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:767-71.
36. Wert SE. Normal and Abnormal Structural Development of the Lung. In: R. A. Polin, W. W. Fox and Abman S H, eds. *Fetal and Neonatal Physiology* Philadelphia: Saunders: Elsevier; 2011.
37. Auten RL. Mechanisms of Neonatal Lung Injury. In: R. A. Polin, W. W. Fox and S. H. Abman, eds. *Fetal and Neonatal Physiology* Philadelphia: Saunders: Elsevier; 2011.
38. Stenmark KR and Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:623-61.
39. Sehgal A and McNamara P. Does point-of-care functional echocardiography enhance cardiovascular care in the NICU? *J Perinatol.* 2008;28:729-35.
40. Shu W. Molecular Bases for Lung Development, Injury, and Repair. In: E. Bancalari and R. A. Polin, eds. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
41. deMello DE. Pulmonary pathology. *Semin Neonatol.* 2004;9:311-29.
42. Schwarz MA, Zhang F, Lane JE, Schachtner S, Jin Y, Deutsch G, Starnes V and Pitt BR. Angiogenesis and morphogenesis of murine fetal distal lung in an allograft model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278:L1000-7.
43. Schachtner SK, Wang Y and Scott Baldwin H. Qualitative and quantitative analysis of embryonic pulmonary vessel formation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22:157-65.
44. Parera MC, van Dooren M, van Kempen M, de Krijger R, Grosveld F, Tibboel D and Rottier R. Distal angiogenesis: a new concept for lung vascular morphogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:L141-9.
45. Kreiger PA. Lung. In: L. M. Ernst, E. D. Ruchelli and D. S. Huff, eds. *Color atlas of fetal and neonatal histology* Nueva York: Springer; 2011.
46. Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, Hirth KP, Tudor RM, Voelkel NF and Abman SH. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung.

- Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:L600-7.
47. Maniscalco WM, Watkins RH, D'Angio CT and Ryan RM. Hyperoxic injury decreases alveolar epithelial cell expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in neonatal rabbit lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16:557-67.
48. Klekamp JG, Jarzecka K and Perkett EA. Exposure to hyperoxia decreases the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in adult rat lungs. *Am J Pathol.* 1999;154:823-31.
49. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G and Archer SL. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation.* 2005;112:2477-86.
50. Mestan KK and Steinhorn RH. Fetal origins of neonatal lung disease: understanding the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301:L858-9.
51. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, Tang JR and Abman SH. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301:L860-71.
52. Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, Markham N and Abman SH. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302:L36-46.
53. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA and Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164:1971-80.
54. Boström H, Willetts K, Pekny M, Levéen P, Lindahl P, Hedstrand H, Pekna M, Hellström M, Gebre-Medhin S, Schalling M, Nilsson M, Kurland S, Törnell J, Heath JK and Betsholtz C. PDGF-A signaling is a critical event in lung alveolar myofibroblast development and alveogenesis. *Cell.* 1996;14:863-73.
55. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA and Haworth SG. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S3-9.
56. Djonov V, Schmid M, Tschanz SA and Burri PH. Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation. *Circ Res.* 2000;86:286-92.
57. Patan S, Alvarez MJ, Schittny JC and Burri PH. Intussusceptive microvascular growth: a common alternative to capillary sprouting. *Arch Histol Cytol.* 1992;55 Suppl:65-75.
58. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:S79-84.
59. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL and McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol.* 1990;259:H1921-7.
60. Fineman JR, Wong J, Morin FC, 3rd, Wild LM and Soifer SJ. Chronic nitric oxide inhibition in utero produces persistent pulmonary hypertension in newborn lambs. *J Clin Invest.* 1994;93:2675-83.
61. Baraldi E and Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357:1946-55.

62. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46:641-3.
63. Bancalari E, Claure N and Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8:63-71.
64. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443-56.
65. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA and Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:1253-61.
66. Bhandari V and Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:185-91.
67. Abman SH, Mourani PM and Sontag M. Bronchopulmonary dysplasia: a genetic disease. *Pediatrics.* 2008;122:658-9.
68. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. In: G. Lauren and S. Shapiro, eds. *Encyclopedia of respiratory medicine* Oxford: Elsevier; 2006: 303.
69. Bonikos DS, Bensch KG, Ludwin SK and Northway WH, Jr. Oxygen toxicity in the newborn. The effect of prolonged 100 per cent O₂ exposure on the lungs of newborn mice. *Lab Invest.* 1975;32:619-35.
70. Northway WH, Jr., Rosan RC, Shahinian L, Jr., Castellino RA, Gypes MT and Durbridge T. Radiologic and histologic investigation of pulmonary oxygen toxicity in newborn guinea pigs 1969. *Invest Radiol.* 1990;25:373-80.
71. Randell SH, Mercer RR and Young SL. Neonatal hyperoxia alters the pulmonary alveolar and capillary structure of 40-day-old rats. *Am J Pathol.* 1990;136:1259-66.
72. Muscedere J G, Mullen JB, Gan K and Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1327-34.
73. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N and Leviton A. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics.* 2000;105:1194-201.
74. Wedgwood S, Schumacker PT and Steinhorn RH. Hypoxia and Hyperoxia: Effects on the Newborn Pulmonary Circulation. In: E. Bancalari and R. A. Polin, eds. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
75. Delemos RA, Coalson JJ, Gerstmann DR, Null DM, Jr., Ackerman NB, Escobedo MB, Robotham JL and Kuehl TJ. Ventilatory management of infant baboons with hyaline membrane disease: the use of high frequency ventilation. *Pediatr Res.* 1987;21:594-602.
76. Dager S, Ferkdadji L, Saumon G, Vardon G, Peuchmaur M, Gaultier C and Gallego J. Neonatal exposure to 65% oxygen durably impairs lung architecture and breathing pattern in adult mice. *Chest.* 2003;123:530-8.
77. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:179-84.
78. Clement A, Edeas M, Chadelat K and Brody JS. Inhibition of lung epithelial cell proliferation by hyperoxia.

- Posttranscriptional regulation of proliferation-related genes. *J Clin Invest.* 1992;90:1812-8.
- 79.** Fujinaga H, Baker CD, Ryan SL, Markham NE, Seedorf GJ, Balasubramaniam V and Abman SH. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:L1160-9.
- 80.** Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE and Abman SH. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:L1073-84.
- 81.** Irwin D, Helm K, Campbell N, Imamura M, Fagan K, Harral J, Carr M, Young KA, Klemm D, Gebb S, Dempsey EC, West J and Majka S. Neonatal lung side population cells demonstrate endothelial potential and are altered in response to hyperoxia-induced lung simplification. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293:L941-51.
- 82.** Baker CD, Ryan SL, Ingram DA, Seedorf GJ, Abman SH and Balasubramaniam V. Endothelial colony-forming cells from preterm infants are increased and more susceptible to hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:454-61.
- 83.** Buczynski BW, Yee M, Paige Lawrence B and O'Reilly MA. Lung development and the host response to influenza A virus are altered by different doses of neonatal oxygen in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302:L1078-87.
- 84.** Yee M, White RJ, Awad HA, Bates WA, McGrath-Morrow SA and O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia causes pulmonary vascular disease and shortens life span in aging mice. *Am J Pathol.* 2011;178:2601-10.
- 85.** Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:29-38.
- 86.** Bose CL, Dammann CE and Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F455-61.
- 87.** Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N and Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128:470-8.
- 88.** Ogden BE, Murphy SA, Saunders GC, Pathak D and Johnson JD. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:817-21.
- 89.** Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Duffy LB and Cassell GH. Effects of antenatal colonization with ureaplasma urealyticum on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res.* 2003;54:797-807.
- 90.** Kitterman JA, Edmunds LH, Gregory GA and al e. Patent ductus arteriosus in premature infants. Incidence, relation to pulmonary disease and management. *N Engl J Med.* 1972;287:473-477.
- 91.** Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM and Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr.* 1975;86:120-6.
- 92.** Alpan G, Scheerer R, Bland R and Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res.* 1991;30:616-21.
- 93.** Gerhardt T and Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate.* 1980;96:105.

94. Heldt GP, Pesonen E, Merritt TA, Elias W and Sahn DJ. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr Res.* 1989;25:305-10.
95. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C and Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995;126:605-10.
96. Verdun FR, Gutierrez D, Vader JP, Aroua A, Alamo-Maestre LT, Bochud F and Gudinchet F. CT radiation dose in children: a survey to establish age-based diagnostic reference levels in Switzerland. *Eur Radiol.* 2008;18:1980-6.
97. Ichiba H, Saito M and Yamano T. Amniotic fluid transforming growth factor-beta1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2009;96:156-61.
98. Lassus P, Ristimaki A, Ylikorkala O, Viinikka L and Andersson S. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1429-33.
99. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA and Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1971-80.
100. Janer J, Andersson S, Kajantie E and Lassus P. Endostatin concentration in cord plasma predicts the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123:1142-6.
101. Hansen AR, Barnes CM, Folkman J and McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2010;156:532-6.
102. Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F15-8.
103. Lassus P, Turanlahti M, Heikkila P, Andersson LC, Nupponen I, Sarnesto A and Andersson S. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1981-7.
104. Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;175:5-6.
105. Grover TR, Parker TA, Balasubramaniam V, Markham NE and Abman SH. Pulmonary hypertension impairs alveolarization and reduces lung growth in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:L648-54.
106. Rosenzweig EB, Widlitz AC and Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:2-22.
107. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child.* 2008;93:620-5.
108. Widlitz A and Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J.* 2003;21:155-76.
109. Lang IM, Bonderman D, Kneussl M and Marx M. Paediatric pulmonary vascular disease. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:238-48.
110. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T and Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol.* 2009;27:4-11.
111. Gill AB and Weindling AM. Raised pulmonary artery pressure in very low birthweight infants requiring supplemental oxygen at 36 weeks after conception. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72:F20-2.

- 112.** Edwards DK, Colby TV and Northway WH, Jr. Radiographic-pathologic correlation in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1979;95:834-6.
- 113.** Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist MR, Jarreau PH, Lacaze-Masmonteil T, Magny JF and Delacourt C. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F459-64.
- 114.** Kanemoto N. Electrocardiogram in primary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiol.* 1981;12:181-93.
- 115.** Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A and Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest.* 2002;122:524-7.
- 116.** Puchalski MD, Lozier JS, Bradley DJ, Minich LL and Tani LY. Electrocardiography in the diagnosis of right ventricular hypertrophy in children. *Pediatrics.* 2006;118:1052-5.
- 117.** Mullen MP. Diagnostic strategies for acute presentation of pulmonary hypertension in children: particular focus on use of echocardiography, cardiac catheterization, magnetic resonance imaging, chest computed tomography, and lung biopsy. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:S23-6.
- 118.** McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE and American College of Chest P. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126:14S-34S.
- 119.** Opotowsky AR and Landzberg MJ. Clinical assessment of the patient with suspected PAH and the role of cardiac catheterization. In: M. A. Gatzoulis, ed. *Pulmonary Arterial Hypertension* Oxford: Oxford University Press; 2012.
- 120.** Garcia X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavia A and Ferrandiz A. [Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. Available invasive and non-invasive monitoring]. *Med Intensiva.* 2011;35:552-61.
- 121.** Cholley BP and Payen D. Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:424-9.
- 122.** Wippermann CF, Huth RG, Schmidt FX, Thul J, Betancor M and Schranz D. Continuous measurement of cardiac output by the Fick principle in infants and children: comparison with the thermodilution method. *Intensive Care Med.* 1996;22:467-71.
- 123.** Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1986;89:497-503.
- 124.** Rich S, Kaufmann E and Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
- 125.** Houde C, Bohn DJ, Freedom RM and Rabinovitch M. Profile of paediatric patients with pulmonary hypertension judged by responsiveness to vasodilators. *Br Heart J.* 1993;70:461-8.
- 126.** Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G and Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2004;110:660-5.
- 127.** Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P and Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111:3105-11.
- 128.** D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT and et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results

- from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
- 129.** Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP and Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation.* 2012;125:113-22.
- 130.** Kubota J, Ohki Y, Inoue T, Sakurai M, Shigeta M, Mochizuki H, Aoki J, Morikawa A and Endo K. Ultrafast CT scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia: reproducibility and clinical correlation. *Radiat Med.* 1998;16:167-74.
- 131.** Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P and Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:169-72.
- 132.** Aquino SL, Schechter MS, Chiles C, Ablin DS, Chipps B and Webb WR. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:963-7.
- 133.** Howling SJ, Northway WH, Jr., Hansell DM, Moss RB, Ward S and Muller NL. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1323-6.
- 134.** Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK and Rosendahl K. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1012-8.
- 135.** Hiatt D and Broberg CS. Imaging of pulmonary arterial hypertension. In: M. A. Gatzoulis, ed. *Pulmonary Arterial Hypertension* Oxford: Oxford University Press; 2012.
- 136.** Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield MM, Robbins IM, Souza R, Torbicki A and McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S85-96.
- 137.** Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS and Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation.* 1978;58:1107-22.
- 138.** Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P and Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1313-21.
- 139.** Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M and Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:744-50.
- 140.** Lowenthal A, Camacho BV, Lowenthal S, Natal-Hernandez L, Liszewski W, Hills NK, Fineman JR and Bernstein HS. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2012;109:866-72.
- 141.** Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H and Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;135:745-51.
- 142.** Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K and Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865-70.
- 143.** Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S and L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in

- screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol.* 2005;25:709-13.
- 144.** Bhandari A and Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2009;123:1562-73.
- 145.** Barst RJ, Maislin G and Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999;99:1197-208.
- 146.** Krishnan U, Krishnan S and Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:1082-6.
- 147.** Drossner DM, Kim DW, Maher KO and Mahle WT. Pulmonary vein stenosis: prematurity and associated conditions. *Pediatrics.* 2008;122:e656-61.
- 148.** Mourani PM, Ivy DD, Rosenberg AA, Fagan TE and Abman SH. Left ventricular diastolic dysfunction in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2008;152:291-3.
- 149.** Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM and Wiggins JW, Jr. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1985;75:80-4.
- 150.** Bush A, Busst CM, Knight WB, Hislop AA, Haworth SG and Shinebourne EA. Changes in pulmonary circulation in severe bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 1990;65:739-45.
- 151.** Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, Magee AG, Primhak RA, Samuels MP, Shaw NJ, Stevens S, Sullivan C, Taylor JA, Wallis C and Paediatric Section of the Home Oxygen Guideline Development Group of the BTSSoCC. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax.* 2009;64 Suppl 2:ii1-26.
- 152.** Gray PH and Rogers Y. Are infants with bronchopulmonary dysplasia at risk for sudden infant death syndrome? *Pediatrics.* 1994;93:774-7.
- 153.** Samuels MP, Poets CF and Southall DP. Abnormal hypoxemia after life-threatening events in infants born before term. *J Pediatr.* 1994;125:441-6.
- 154.** Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L and Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;349:959-67.
- 155.** Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J and Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1999;103:610-8.
- 156.** Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD and Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 2009;154:379-84, 384 e1-2.
- 157.** Barrington KJ and Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD000509.
- 158.** Barrington KJ and Finer NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: a systematic review. *Pediatrics.* 2007;120:1088-99.
- 159.** Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H and Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young.* 2011;21:187-93.
- 160.** Apitz C, Reyes JT, Holtby H, Humpl T and Redington AN. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1456-62.
- 161.** Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D and Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary

- arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274-80.
- 162.** Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M and Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;125:324-34.
- 163.** Porta NF and Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol*. 2012;39:149-64.
- 164.** Zaidi AN, Dettorre MD, Ceneviva GD and Thomas NJ. Epoprostenol and home mechanical ventilation for pulmonary hypertension associated with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:265-9.
- 165.** McIntyre CM, Hanna BD, Rintoul N and Ramsey EZ. Safety of epoprostenol and treprostinil in children less than 12 months of age. *Pulm Circ*. 2013;3:862-9.
- 166.** Gurakan B, Kayiran P, Ozturk N, Kayiran SM and Dindar A. Therapeutic combination of sildenafil and iloprost in a preterm neonate with pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:617-20.
- 167.** Hwang SK, O YC, Kim NS, Park HK and Yum MK. Use of inhaled iloprost in an infant with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary artery hypertension. *Korean Circ J*. 2009;39:343-5.
- 168.** Piastra M, De Luca D, De Carolis MP, Tempera A, Stival E, Caliandro F, Pietrini D, Conti G and De Rosa G. Nebulized iloprost and noninvasive respiratory support for impending hypoxaemic respiratory failure in formerly preterm infants: a case series. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:757-62.
- 169.** Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D and Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol*. 2010;106:1332-8.
- 170.** Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingaman D, Nguyen N, Gaitonde M and van Giersbergen PL. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:372-82.
- 171.** Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galie N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A and Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:948-55.
- 172.** Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES and Humbert M. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res*. 2008;64:200-4.
- 173.** Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N and Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:697-704.
- 174.** Archer SL, Weir EK and Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation*. 2010;121:2045-66.
- 175.** Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
- 176.** Jobe AH and Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.

177. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW and Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:465-95; quiz 576-7.
178. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G and Guidelines ESCCfP. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
179. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13.
180. Moore TR and Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1168-73.
181. Roberts JM and Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:53-6.
182. Goldenberg RL, Hauth JC and Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342:1500-7.
183. Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot IM and Berrien C. Evaluation of the newborn infant; second report. *J Am Med Assoc.* 1958;168:1985-8.
184. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L and Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1-7.
185. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: J. J. Volpe, ed. *Neurology of the Newborn, 4th ed* Philadelphia: WB Saunders; 2001: 428.
186. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: J. J. Volpe, ed. *Neurology of the Newborn, 5th ed* Philadelphia: WB Saunders; 2008: 541.
187. Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F165-71.
188. La Gamma EF and Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:172-80.
189. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:906-12.
190. An international classification of retinopathy of prematurity. Prepared by an international committee. *Br J Ophthalmol.* 1984;68:690-7.
191. Bret-Zurita M. Impacto de la Tomografía Computarizada de 64 detectores en el diagnóstico y manejo de los pacientes con cardiopatías congénitas. Evolución y dinámica de estudio [Tesis doctoral]. *Departamento de Medicina.* Universidad Autónoma de Madrid. 2012.
192. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL and Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697-722.

- 193.** Hollingsworth CL, Yoshizumi TT, Frush DP, Chan FP, Toncheva G, Nguyen G, Lowry CR and Hurwitz LM. Pediatric cardiac-gated CT angiography: assessment of radiation dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:12-8.
- 194.** Forfia PR and Wieggers SE. Echocardiographic Findings in Acute and Chronic Respiratory Disease. In: C. M. Otto, ed. *The Practice of Clinical Echocardiography.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders: Elsevier; 2007.
- 195.** Champion HC, Michelakis ED and Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009;120:992-1007.
- 196.** Milan A, Magnino C and Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:225-39; quiz 332-4.
- 197.** Yock PG and Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984;70:657-62.
- 198.** Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL and Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:359-65.
- 199.** Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA and Tajik AJ. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:750-6.
- 200.** Skjaerpe T and Hatle L. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J.* 1986;7:704-10.
- 201.** Kircher BJ, Himelman RB and Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990;66:493-6.
- 202.** Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW, Writing Group of the American Society of E, European Association of E and Association for European Pediatric C. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:715-36.
- 203.** Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S and Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation.* 1986;74:484-92.
- 204.** Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA and Lester SJ. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol.* 2003;92:1373-6.
- 205.** Lee RT, Lord CP, Plappert T and Sutton MS. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol.* 1989;64:1366-70.
- 206.** Ge Z, Zhang Y, Ji X, Fan D and Duran CM. Pulmonary artery diastolic pressure: a simultaneous Doppler echocardiography and catheterization study. *Clin Cardiol.* 1992;15:818-24.
- 207.** King M E, Braun H, Goldblatt A, Liberthson R and Weyman A E. Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation.* 1983;68:68-75.

208. Shimada R, Takeshita A and Nakamura M. Noninvasive assessment of right ventricular systolic pressure in atrial septal defect: analysis of the end-systolic configuration of the ventricular septum by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1984;53:1117-23.
209. Benatar A, Clarke J and Silverman M. Pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease: non-invasive evaluation and short term effect of oxygen treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72:F14-9.
210. Skinner JR, Stuart AG, O'Sullivan J, Heads A, Boys RJ and Hunter S. Right heart pressure determination by Doppler in infants with tricuspid regurgitation. *Arch Dis Child.* 1993;69:216-20.
211. Roushdy AM, Ragab I and Abd El Raouf W. Noninvasive assessment of elevated pulmonary vascular resistance in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease: A comparative study between five different Doppler indices. *J Saudi Heart Assoc.* 2012;24:233-41.
212. Zhang RF, Zhou L, Ma GF, Shao FC, Wu XH and Ying KJ. Diagnostic value of transthoracic Doppler echocardiography in pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010;23:1261-4.
213. Janda S, Shahidi N, Gin K and Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011;97:612-22.
214. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A and Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practices. *Chest.* 2011;139:988-93.
215. Giardini A. Limitations inherent to the simplified Bernoulli equation explain the inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2011;140:270; author reply 270-1.
216. Carmosino MJ, Friesen RH, Doran A and Ivy DD. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. *Anesth Analg.* 2007;104:521-7.
217. Friesen RH and Williams GD. Anesthetic management of children with pulmonary arterial hypertension. *Paediatr Anaesth.* 2008;18:208-16.
218. Moore A and McQuay H. *Bandolier's Little Book of Making Sense of the Medical Evidence.* 1st ed. Nueva York: Oxford University Press; 2006.
219. Peacock JL and Peacock PJ. *Oxford Handbook of Medical Statistics.* Nueva York: Oxford University Press; 2011.
220. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics. A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking.* 2nd ed. Nueva York: Oxford University Press; 2010.
221. Riffenburgh RH. *Statistics in Biomedicine.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2012.
222. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, Kim HS, Choi JH, Noh CI and Yun YS. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J.* 2010;40:131-6.
223. Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI and Choi JH. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2012;101:40-6.
224. Kim GB. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Pediatr.* 2010;53:688-93.
225. Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, South AP and Shah TA. Echocardiographic

- detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J Perinatol.* 2011;31:635-40.
- 226.** Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA and Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2012;129:e682-9.
- 227.** Stuart BD, Sekar P, Coulson JD, Choi SE, McGrath-Morrow SA and Collaco JM. Health-care utilization and respiratory morbidities in preterm infants with pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2013;33:543-7.
- 228.** Berkelhamer SK, Mestan KK and Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013;37:124-31.
- 229.** Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, Poindexter BB, Ingram DA and Abman SH. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:87-95.
- 230.** Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R and Lupton A. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2014;165:909-14 e1.
- 231.** Wald NJ, Hackshaw AK and Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *British Medical Journal.* 1999;319:1562-5.
- 232.** Crump C, Sundquist K, Sundquist J and Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA : the Journal of the American Medical Association.* 2011;306:1233-40.
- 233.** Shah PS, Ye XY, Synnes A, Rouvinez-Bouali N, Yee W, Lee SK and Network CN. Prediction of survival without morbidity for infants born at under 33 weeks gestational age: a user-friendly graphical tool. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F110-5.
- 234.** El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG and Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F407-12.
- 235.** McNamara PJ and Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F424-7.
- 236.** Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA and Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F235-9.
- 237.** Shimada S, Kasai T, Konishi M and Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr.* 1994;125:270-7.
- 238.** Groves AM, Kuschel CA, Knight DB and Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res.* 2008;63:89-94.
- 239.** Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D and Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1999;135:733-8.
- 240.** Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Shaul PW and Clyman RI. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2008;63:299-302.
- 241.** McCurnin DC, Yoder BA, Coalson J, Grubb P, Kerecman J, Kupferschmid J,

- Breuer C, Siler-Khodr T, Shaul PW and Clyman R. Effect of ductus ligation on cardiopulmonary function in premature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1569-74.
- 242.** Waleh N, McCurnin DC, Yoder BA, Shaul PW and Clyman RI. Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res*. 2011;69:212-6.
- 243.** Herrman K, Bose C, Lewis K and Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F48-50.
- 244.** Weisz DE, More K, McNamara PJ and Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133:e1024-46.
- 245.** Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I and Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123:e138-44.
- 246.** Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2003;3:168-77.
- 247.** Sehgal A and McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr*. 2009;168:907-14.
- 248.** Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol*. 2012;36:114-22.
- 249.** Holmström H, Hall C and Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2001;90:184-91.
- 250.** Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M and Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*. 2005;147:38-42.
- 251.** Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS and Lee JW. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115:e255-61.
- 252.** Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS and Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med*. 1980;302:598-604.
- 253.** Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR and Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F244-7.
- 254.** Bell EF and Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD000503.
- 255.** Herrera C, Holberton J and Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007:CD003480.
- 256.** Golombek SG and Fariña D SA, Baquero H, Cabañas F, Fajardo C, et al. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido 1. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29:281-302.
- 257.** Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabanas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Perez JM, Rogido M, Zambosco G, van Overmeire B and Primer Grupo de Consenso Clínico S. [First SIBEN clinical

- consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. *An Pediatr (Barv)*. 2008;69:454-81.
- 258.** Luu TM, Vohr BR, Schneider KC, Katz KH, Tucker R, Allan WC and Ment LR. Trajectories of receptive language development from 3 to 12 years of age for very preterm children. *Pediatrics*. 2009;124:333-41.
- 259.** Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, 3rd, Wludyka PS, Teng RJ, Hastings LK, Renfro WH and Marvin WJ, Jr. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010;30:786-93.
- 260.** Myers EH, Hampson M, Vohr B, Lacadie C, Frost SJ, Pugh KR, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW, Constable RT and Ment LR. Functional connectivity to a right hemisphere language center in prematurely born adolescents. *Neuroimage*. 2010;51:1445-52.
- 261.** Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL and Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms I. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966-72.
- 262.** Noori S and Seri I. Treatment of the patent ductus arteriosus: when, how, and for how long? *J Pediatr*. 2009;155:774-6.
- 263.** Mitra S, Ronnestad A and Holmstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? *Congenit Heart Dis*. 2013;8:500-12.
- 264.** Mosalli R and Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23:CD006181.
- 265.** Jhaveri N, Moon-Grady A and Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2010;157:381-7, 387.e1.
- 266.** Malviya M, Ohlsson A and Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD003951.
- 267.** Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A and Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms I. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;150:229-34, 234 e1.
- 268.** Raval MV, Laughon MM, Bose CL and Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg*. 2007;42:69-75.
- 269.** Harting MT, Blakely ML, Cox CS, Jr., Lantin-Hermoso R, Andrassy RJ and Lally KP. Acute hemodynamic decompensation following patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *J Invest Surg*. 2008;21:133-8.
- 270.** Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R and Mestan KK. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2013;33:553-7.
- 271.** Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, Salmon CS, Hutter D, Rexhaj E, Thalmann S, Schwab M, Turini P, Sartori-Cucchia C, Nicod P, Villena M, Allemann Y, Scherrer U and Sartori C. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation*. 2010;122:488-94.
- 272.** Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, Itin A, Gnessin H and Keshet E. Roles of vascular

- endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:290-9.
- 273.** Smith LE, Hard AL and Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol*. 2013;40:201-14.
- 274.** Seiberth V and Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214:131-5.
- 275.** Lee J and Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:26-9.
- 276.** Stahl A, Hellstrom A and Smith LE. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? *Neonatology*. 2014;106:254-60.
- 277.** Gorenstein A, Levine A, Boaz M, Mandelberg A and Serour F. Severity of acid gastroesophageal reflux assessed by pH metry: is it associated with respiratory disease? *Pediatr Pulmonol*. 2003;2003:330-334.
- 278.** Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D, Ohaly M, Ben Dor D, London D and Ater D. The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest*. 2001;119:409-13.
- 279.** Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL and Bhandari V. Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with varying severity of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:45-9.
- 280.** Grunig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Sorichter S, Winkler J and Leuchte HH. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:S3-12.
- 281.** Tonson la Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Argiroffo CB and Rochat I. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:693-8.
- 282.** Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE and Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax*. 2009;64:405-10.
- 283.** Verdun FR, Schnyder P, Gutierrez D and Gudinchet F. [Patient dose optimization in pediatric computerized tomography]. *Rev Med Suisse*. 2006;2:1752-7.
- 284.** Ares S, Pastor I, Quero J and Morreale de Escobar G. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediatr*. 1995;84:579-81.
- 285.** del Cerro Marín M, Fernández Ruiz A, García-Guereta L, Benito Bartolomé F, Burgueros M, Ares Segura S, Moreno F and Gracia Bouthelier R. Alteraciones de la función tiroidea en niños con cardiopatía congénita tras la realización de cateterismo con contrastes yodados. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:517-24.
- 286.** Sarria EE, Mattiello R, Rao L, Wanner MR, Raske ME, Tiller C, Kimmel R and Tepper RS. Computed tomography score and pulmonary function in infants with chronic lung disease of infancy. *Eur Respir J*. 2011;38:918-23.
- 287.** Sarria EE, Mattiello R, Rao L, Tiller CJ, Poindexter B, Applegate KE, Granroth-Cook J, Denski C, Nguyen J, Yu Z, Hoffman E and Tepper R. Quantitative assessment of chronic lung disease of infancy using computed tomography. *Eur Respir J*. 2012;39:992-9.

- 288.** Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, Nakayama H, Sato K, Ohga S and Hara T. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2008;152:90-5, 95 e1-3.
- 289.** Aukland SM HT, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1012-8.
- 290.** Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:73-81.
- 291.** Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ and Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol.* 1984;19:16-22.
- 292.** Devaraj A and Hansell DM. Computed tomography signs of pulmonary hypertension: old and new observations. *Clin Radiol.* 2009;64:751-60.
- 293.** Ng CS, Wells AU and Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging.* 1999;14:270-8.
- 294.** Chaudry G, MacDonald C, Adatia I, Gundogan M and Manson D. CT of the chest in the evaluation of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Radiol.* 2007;37:345-50.
- 295.** Sheehan R, Perloff JK, Fishbein MC, Gjertson D and Aberle DR. Pulmonary neovascularity: a distinctive radiographic finding in Eisenmenger syndrome. *Circulation.* 2005;112:2778-85.
- 296.** Tomashefski JF Jr OH, Vawter GF, Reid LM. Bronchopulmonary dysplasia: a morphometric study with emphasis on the pulmonary vasculature. *Pediatr Pathol.* 1984;2:469-87.
- 297.** Birnbacher R, Proll E, Kohlhauser C, Marx M, Schlemmer M, Dobner M and Salzer-Muhar U. Echocardiographic evidence of aortopulmonary collaterals in premature infants after closure of ductus arteriosus. *Am J Perinatol.* 1998;15:561-5.
- 298.** Acherman RJ SB, Pratti-Madrid G, Luna C, Lewis AB, Ebrahimi M, Castillo W, Kamat P, Ramanathan R. Systemic to pulmonary collaterals in very low birth weight infants: color doppler detection of systemic to pulmonary connections during neonatal and early infancy period. *Pediatrics.* 2000;105:528-32.
- 299.** Acherman RJ, Siassi B, Pratti-Madrid G, Luna C, Lewis AB, Ebrahimi M, Castillo W, Kamat P and Ramanathan R. Systemic to pulmonary collaterals in very low birth weight infants: color doppler detection of systemic to pulmonary connections during neonatal and early infancy period. *Pediatrics.* 2000;105:528-32.
- 300.** Benjamin JT, Hamm CR, Zayek M, Eyal FG, Carlson S and Mancini E. Acquired left-sided pulmonary vein stenosis in an extremely premature infant: a new entity? *J Pediatr.* 2009;154:459, 459 e1.
- 301.** Smith SC and Rabah R. Pulmonary venous stenosis in a premature infant with bronchopulmonary dysplasia: clinical and autopsy findings of these newly associated entities. *Pediatr Dev Pathol.* 2012;15:160-4.
- 302.** Holt DB, Moller JH, Larson S and Johnson MC. Primary pulmonary vein stenosis. *Am J Cardiol.* 2007;99:568-72.
- 303.** Mendeloff EN, Spray TL, Huddleston CB, Bridges ND, Canter CB and Mallory GB, Jr. Lung transplantation for congenital pulmonary vein stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:903-6; discussion 907.
- 304.** Hill KD, Lim DS, Everett AD, Ivy DD and Moore JD. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:865-73.

- 305.** Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, Haworth SG and Sury MR. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth.* 2007;98:657-61.
- 306.** Ambalavanan N and Mourani P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100:240-6.
- 307.** Abman SH, Wilkening RB, Ward RM and Accurso FJ. Adaptation of fetal pulmonary blood flow to local infusion of tolazoline. *Pediatr Res.* 1986;20:1131-5.
- 308.** Heath D and Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18:533-47.
- 309.** Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E and Fishman AP. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation.* 1989;80:1207-21.
- 310.** Cool CD and Deutsch G. Pulmonary arterial hypertension from a pediatric perspective. *Pediatr Dev Pathol.* 2008;11:169-77.
- 311.** Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, Brenner JI, Brown AT, Nies MK, Sekar P, Noguee LM and McGrath-Morrow SA. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:1042-53.
- 312.** Meau-Petit V, Thouvenin G, Guillemot-Lambert N, Champion V, Tillous-Borde I, Flamein F, de Saint Blanquat L, Essouri S, Guilbert J, Nathan N, Guellec I, Kout S, Epaud R and Lévy M. [Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary arterial hypertension of very preterm infants][Article in French]. *Arch Pediatr.* 2013;20:44-53.
- 313.** Fanos V, Pintus MC, Lussu M, Atzori L, Noto A, Stronati M, Guimaraes H, Marcialis MA, Rocha G, Moretti C, Papoff P, Lacerenza S, Puddu S, Giuffrè M, Serraino F, Mussap M and Corsello G. Urinary metabolomics of bronchopulmonary dysplasia (BPD): preliminary data at birth suggest it is a congenital disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27 Suppl 2:39-45.

CITAS PROEMIALES

- i.** Eco U. *El nombre de la rosa* (traducción de Ricardo Pochtar del original en italiano *Il nome della rosa*). Editorial Lumen. Barcelona, 1981. [Original. "L'ordine che la nostra mente immagina è come una rete, o una scala, che si costruisce per raggiungere qualcosa. Ma dopo si deve gettare la scala, perché si scopre che, se pure serviva, era priva di senso. Er muoz gelichesame die Leiter abewerfen, só Er an ir ufgestigen ist..."]
- ii.** Popper K. *The logic of scientific discovery*. Chapter 2. "On the Problem of a Theory of Scientific Method", Section XI: Methodological Rules as Conventions. Routledge, Londres, 1992. ["El juego de la ciencia, en principio, no se acaba nunca. Cualquiera que decide un día que los enunciados científicos no requieren ninguna contrastación ulterior y que pueden considerarse definitivamente verificados, se retira del juego." (Trad. castellana de Víctor Sánchez de Zavala. *La lógica de la investigación científica*. Capítulo 2. Sobre el problema de una teoría del método científico. Sección 11: Las reglas metodológicas como convenciones. Editorial Tecnos, 2ª edición, Madrid, 2011.)]
- iii.** Hipócrates de Cos. Aforismos. [Corta es la vida/ el camino largo, /la ocasión fugaz, / falaces las experiencias, /el juicio difícil.]



Creative Commons Attribution-
Reconocimiento-No Comercial-CompartirIgual
4.0 Internacional

(CC) Antonio Javier Cartón Sánchez, 2016

DVM AVDES, ARDVA VINCES

μή, φίλα ψυχά, βίον ἀθάνατον
σπεῦδε, τὰν δ' ἔμπρακτον ἄντλει μαχανάν
