



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

**REVISION SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN
DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES
HUERFANAS: HIPERTENSIÓN PULMONAR
PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO (HPPRN)**

Noviembre de 2020



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Echeverry-Coral, Sandra Johanna, Bacterióloga Especialista en Bioquímica Clínica, Magister en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Pinto-Díaz, Carlos Andrés. Médico, Especialista en Epidemiología, Magíster en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Cortes-Muñoz, Ani Julieth, Bacterióloga, Magister en Epidemiología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Barragan-González, Arelis. Médico, especialista en Pediatría y Especialista en Neumología.

Clavijo, Orlando. Médico, especialista en Pediatría y Especialista en Neonatología.

León-Guerra, Oscar Javier. Médico, especialista en Pediatría, especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico, especialista en Cardiología Pediátrica y MSc. En Epidemiología Clínica.

Vargas González, Juan Camilo. Médico Cirujano, MSc Epidemiología Clínica, Candidato a Doctor en Epidemiología y Bioestadística, Especialista en Neurología Clínica.

Agradecimientos

Montaña, William. Médico, MSc Estadística, especialista en Epidemiología clínica. Subdirección de Beneficios en Aseguramiento- Ministerio de Salud y Protección Social.



Boude, Liliana. Médico, especialista en gerencia hospitalaria. Subdirección de Beneficios en Aseguramiento- Ministerio de Salud y Protección Social.

Revisores

León-Guzmán, Erika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS.

Subdirección de Beneficios en Aseguramiento- Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social en el marco de la atención integral a las Enfermedades Huérfanas.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 182 de 2020

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.
Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito,



sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones encontradas en la realización de este estudio fueron debidas a la baja disponibilidad de información que diera cuenta de la exactitud diagnóstica de las pruebas empleadas en el diagnóstico de la HPPRN, así como a la baja certeza de la evidencia consultada. Sin embargo, los resultados presentados son basados en la evidencia disponible al momento de consulta.

Citación

Echeverry-Coral SJ, Pinto-Díaz CA, Cortes-Muñoz, AJ, Barragan-Gonzales, A; Clavijo, O, León-Guerra, OJ, Vargas JC. Revisión sistemática de aproximación diagnóstica para enfermedades huérfanas: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020



Tabla de contenido

Siglas y Abreviaturas	7
Resumen ejecutivo	9
1. Alcance	14
1.1. Introducción.....	14
1.2. Objetivos	15
1.3. Preguntas de investigación.....	15
2. Descripción de la condición y pruebas índice	15
2.1. Descripción de la condición	15
2.2. Descripción del síndrome clínico	28
2.3. Pruebas Índice	31
2.4. Estándar de referencia.....	34
3. Metodología.....	35
3.1. Pregunta de investigación en formato PICO.....	36
3.2. Criterios de elegibilidad.....	36
3.3. Búsqueda de información	37
3.4. Tamización, selección y extracción	39
3.5. Extracción de información	39
3.6. Evaluación de calidad	40
3.7. Análisis estadístico y síntesis de datos	41
4. Resultados	41
4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección	41
4.2. Resultados calidad metodológica de los estudios incluidos	42
4.3. Síntesis de la evidencia	44
4.4. Algoritmo de diagnóstico	49
5. Discusión.....	52
6. Conclusiones	57
7. Referencias	59
8. Anexos.....	66
Anexo 1. Dispositivos médicos usados en el diagnóstico	66
Anexo 2. Estrategias de búsqueda.....	94



Anexo 3. Resumen de estudios incluidos.....	96
Anexo 4. Diagrama PRISMA	104
Anexo 5. Listado de estudios incluidos	105
Anexo 6. Listado de estudios excluidos y razones de exclusión	107
Anexo 7. Calidad metodológica de los estudios de validez diagnóstica incluidos (herramienta QUADAS-2)	110
Anexo 8. Calidad metodológica de las guías de práctica clínica (herramienta AGREE II)	113
Anexo 9. Evaluación de certeza en la evidencia (herramienta GRADE)	118



Siglas y Abreviaturas

AaDO ₂	Gradiente alveoloarterial del oxígeno
AINES	Anti inflamatorios no esteroideos
AP	Arteria pulmonar
BNP	péptido natriurético cerebral
cAMP	Vía cíclica del monofosfato
cGMP	Guanosina cíclico
COXi:	Inhibidores de ciclooxigenasa
DA	Ductus arterioso
DAC	Displasia Alveolar Capilar
ECG	Electrocardiograma
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
FiO ₂	Fracción inspirada de O ₂
FO	Foramen oval
FRH	Falla respiratoria hipóxica
FOP/DAP	Foramen oval persistente / ductus arterioso persistente
HDC	Hernia diafragmática congénita
HP	Hipertensión pulmonar
HPP	Hipertensión pulmonar pediátrica
HPPRN	Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido
IO	Índice de oxigenación
IEs	Índice de excentricidad sistólica
IDM	Índice de desempeño miocárdico
mPAP	presión arterial pulmonar media en reposo
NIU	Neumonía intra uterina
NO	Óxido nítrico
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno
PCPE	prueba de esfuerzo cardiopulmonar
PGI ₂	Prostaciclina
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn
Qp	Flujo pulmonar sanguíneo
RN	Recién Nacido
RT	Regurgitación tricúspide
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RVS	Resistencia vascular sistémica
SAM	Síndrome de aspiración de meconio
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
SFA	Sufrimiento fetal agudo
SO ₂	Saturación de oxígeno
SpO ₂	saturación de oxígeno (periférica capilar)
SSRIs	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
SVD	Salida ventricular derecha



La salud
es de todos

Minsalud

SVI
TC
VD

Salida ventricular izquierda
Tomografía computarizada
Ventrículo derecho



REVISIÓN SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES HUERFANAS: HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO (HPPRN)

Resumen ejecutivo

Introducción

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) es un síndrome de adaptación circulatoria fallida (1), que resulta de una inadecuada transición de la circulación fetal a la circulación post natal y que genera una falla respiratoria aguda (2,3), debido a la demora de la caída normal de la resistencia vascular pulmonar que ocurre después del nacimiento (1,4). Los pacientes presentan una diferencia en la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) preductal y postductal $>$ de 5 a 10% o una presión parcial de oxígeno $\text{PaO}_2 >$ de 10 a 20 mm Hg. Adicionalmente, se evidencia una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP), de la presión arterial pulmonar (PAP) y un grado variable de derivación de sangre de derecha a izquierda a través de los canales fetales ductus arterioso (DA) y foramen ovale (FO) (5).

La sospecha de HPPRN, inicia con base en los antecedentes maternos y del recién nacido (RN), la presencia de cianosis con hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50\text{mm Hg}$) y la incapacidad para mantener una saturación de oxígeno normal a pesar del manejo con FiO_2 al 100%. Un resultado de hiperoxia, pre y postductal con una diferencia mayor al 4% da indicio de la presencia de una derivación de derecha a izquierda en el DA y/o FO; una radiografía de tórax revela la presencia o no de alguna patología pulmonar subyacente y suministra información importante para hacer una aproximación diagnóstica, sin embargo, es el ecocardiograma (3), la herramienta que permite descartar indirectamente la HPPRN, debido a que el cateterismo (estándar de oro) está contraindicado en los recién nacido, por el alto riesgo de complicaciones vasculares(6).

La incidencia general de HPPRN reportada en diferentes lugares oscila entre 0,4 y 6,8 por cada 1.000 nacidos vivos (2,7). En Colombia, un estudio realizado en Bogotá D.C., en 2010 estimó la incidencia de esta enfermedad en 5,6 casos por cada 1.000 nacidos vivos (8). Actualmente con la disponibilidad de mejores vías diagnósticas y de tratamiento, la mortalidad oscila entre el 8% y el 15% (2,7,9,10), dependiendo de las alteraciones fisiológicas y de la causa desencadenante de la hipertensión (3,4), la morbilidad incluye secuelas significativas a nivel del neurodesarrollo (4).

Debido a su baja prevalencia e incidencia, esta patología ofrece una serie de retos únicos en la práctica clínica relacionados con el diagnóstico y confirmación. Su baja prevalencia se traduce en un pobre conocimiento en múltiples escenarios de atención en salud, adicionalmente esta misma situación hace que se presenten



interrogantes clínicos sobre la ruta de atención diagnóstica más adecuada, por lo que resulta una necesidad, realizar una aproximación diagnóstica de la HPPRN, con el fin de brindar a los clínicos herramientas prácticas basadas en la evidencia, que les permita realizar el diagnóstico y les confiera a los casos el acceso oportuno al tratamiento.

Objetivo

Realizar una revisión sistemática de exactitud diagnóstica, que permita determinar la prueba o algoritmo diagnóstico con mejor rendimiento para el diagnóstico de la enfermedad huérfana: Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN).

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de exactitud diagnóstica para HPPRN empleando búsquedas en bases de datos como Medline, Embase, Cochrane, HTA database, DARE, orphanet y Google Scholar. La búsqueda incluyó estudios que evaluaron alguna de las pruebas índice empleadas en el diagnóstico de HPPRN. Adicionalmente, se empleó la estrategia de bola de nieve para identificar estudios que complementaran la búsqueda inicial.

Los estudios identificados fueron tamizados por dos evaluadores independientes (JE y JCV) empleando la aplicación Rayyan, la selección de estudios estuvo a cargo de igual manera por dos revisores (JE y CP), y se realizó mediante lectura independiente de los textos completos. Los conflictos fueron resueltos por un tercer evaluador (AC) y el grado de acuerdo fue calculado mediante el coeficiente kappa. Los datos de interés fueron extraídos de forma independiente por los revisores y se realizó chequeo cruzado de la extracción.

La calidad metodológica de los estudios incluidos, se evaluó con la herramienta QUADAS-2 (11), y la calidad de las GPC empleadas como soporte del algoritmo diagnóstico, se realizó con el instrumento AGREE II (12). La certeza de la evidencia se evaluó en aquellos estudios que emplearon comparadores, con el enfoque desarrollado por el GRADE working Group (13). Todas las evaluaciones de calidad fueron realizadas de manera independiente por los revisores y los desacuerdos fueron resueltos por un tercer revisor (AC).

Se realizó la síntesis de la información de forma cualitativa, de cada uno de los estudios seleccionados, debido a la poca información encontrada para cada una de las pruebas diagnósticas de HPPRN y a la heterogeneidad en el objetivo, comparaciones y reporte de resultados de los estudios incluidos, donde no fue posible realizar un análisis cuantitativo o medidas combinadas.



El algoritmo diagnóstico construido con base en la evidencia encontrada fue validado con el apoyo de un grupo de expertos clínicos, conformado por un pediatra neonatólogo, una neumóloga pediatra y un pediatra especialista en cardiología, medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico.

Adicionalmente se consultaron guías de práctica clínica (GPC) como las de NICE, SIGN y las colombianas, identificadas mediante una búsqueda libre a través de Google Scholar, para soportar el algoritmo diagnóstico propuesto en este estudio, debido a la baja cantidad y calidad de la información encontrada en la revisión sistemática.

Resultados

La búsqueda en bases de datos y literatura gris, permitió la identificación de 272 estudios, la estrategia de bola de nieve identificó dos referencias adicionales para un total de 274 documentos. Después de realizar los procesos de tamización, 36 estudios fueron evaluados en texto completo, de los cuales se incluyeron 10 estudios. El grado de acuerdo para la decisión de inclusión de éstos fue de un kappa de 0,78. Todos los documentos estaban escritos en idioma inglés y provenían de: Estados Unidos (n=5), India (n=1), Irán (n=1), China (n=1), España (n=1) y Malasia (n=1) y publicados entre 1983 y 2020, siendo el 75% publicados en los últimos 6 años.

Adicionalmente, se evaluaron un total de 5 GPC con el fin de dar soporte a la construcción del algoritmo diagnóstico. El dominio de rigor en la elaboración no fue adecuado para 4 de las GPC evaluadas (0% al 22,92%), no obstante, si se encontró claridad y congruencia de lo reportado con relación a las pruebas empleadas para diagnóstico de HPPRN. Teniendo en cuenta la baja información disponible, algunas guías como la Guía de práctica clínica, Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (14) y Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio (15) fueron empleadas como soporte del algoritmo diagnóstico propuesto.

La evaluación de la certeza de la evidencia (GRADE), solo se realizó para los desenlaces en 6 de los 10 estudios seleccionados. En los cuatro estudios restantes no se realizó evaluación debido a que no eran estudios comparativos. Las pruebas para las cuales se encontró evidencia disponible de sensibilidad y especificidad fueron pulsioximetría, radiografía de tórax y BNP; para ecocardiografía en RN solo se encontró información para uno de los parámetros que evalúa el ecocardiograma, pero este estudio no empleo comparador.



Teniendo en cuenta la baja cantidad de información encontrada para cada una de las pruebas empleadas en el diagnóstico de HPPRN y a la heterogeneidad en el objetivo y reporte de resultados de los estudios que emplearon la misma prueba índice, no fue posible realizar un análisis cuantitativo.

Conclusión

En general se encontró que un potencial riesgo de sesgo entre los estudios incluidos y aunque la calidad de la evidencia no fue alta, fue la evidencia disponible con relación al diagnóstico de HPPRN.

Con base en la evidencia encontrada y la opinión de expertos en el área de neonatología, neumología y cardiología pediátrica, se logró establecer un algoritmo diagnóstico que orienta la identificación oportuna y adecuada de la HPPRN, cuya sospecha inicia con la presencia de síntomas de dificultad respiratoria poco después del parto, en un RN a término o pretérmino, y que puede ser secundaria a una variedad de enfermedades pulmonares o a una transición retardada a la vida extrauterina.

El diagnóstico puede hacerse con base en antecedentes de factores de riesgo desencadenantes de HPPRN, evaluación clínica de la saturación de oxígeno pre y postductal, cuadro clínico de hipoxemia refractaria al tratamiento convencional, labilidad de la saturación de oxígeno con los estímulos y manipulación.

Dado que la cianosis se encuentra presente en los RN con cardiopatía congénita cianósante (57,8%) y en RN con enfermedad pulmonar (43%) (16), la diferenciación con HPPRN puede resultar difícil, por lo cual se requieren una serie de exámenes adicionales para orientar el diagnóstico, dentro de los que se encuentran pulsioximetría y pruebas gasométricas (prueba de hiperoxia y diferencia preductal y postductal).

La ecocardiografía es la prueba confirmatoria, ya que resulta indispensable para descartar malformación estructural y evaluar signos de hipertensión pulmonar. La ecocardiografía es una prueba esencial en cualquier lactante con cianosis incesante que no se explica por una enfermedad pulmonar parenquimatosa, para descartar una cardiopatía estructural y confirmar un diagnóstico de HPPRN.

Pruebas como la radiografía de tórax y las pruebas de gases arteriales ayudan a verificar presencia de enfermedades pulmonares subyacentes y monitorear el grado de hipoxemia del RN. Algunos biomarcadores como el péptido natriurético cerebral (BNP), pueden ser útiles y complementarios al ecocardiograma para monitorear la evolución del paciente con HPPRN.



En resumen, ante la presencia de un neonato cianótico con hipoxemia e incapacidad para mantener una SO_2 normal a pesar del manejo con O_2 al 100%, se debe iniciar el proceso de sospecha diagnóstica y el diagnóstico puede establecerse con base en los antecedentes, evolución clínica de la dificultad respiratoria, cianosis y labilidad de la oxigenación, resultados de pruebas gasométricas (hiperoxia, pre y postductal, hiperventilación-hiperoxia) y la radiografía de tórax. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de HPPRN se realiza mediante un ecocardiograma.

[Ver algoritmo diagnóstico](#)



REVISIÓN SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES HUÉRFANAS: HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO (HPPRN)

1. Alcance

Realizar una revisión sistemática de la literatura de la exactitud diagnóstica de las pruebas o vías diagnósticas para la HPPRN, con el fin de proponer las pruebas o vía diagnóstica con mayor utilidad clínica.

1.1. Introducción

Las enfermedades huérfanas hacen parte de las enfermedades raras. Las enfermedades raras se definen como aquellas que afectan a menos de 1 persona por cada 5.000 habitantes, y las huérfanas se consideran usualmente como aquellas que afectan a menos de 9 personas por cada 100.000 habitantes. En Colombia gozan de protección especial concedida por la Ley 1392 de 2010 (17).

Debido a su baja prevalencia e incidencia, estas patologías ofrecen una serie de retos únicos en la práctica clínica relacionados con el diagnóstico y confirmación. Su baja prevalencia se traduce en un pobre conocimiento en múltiples escenarios de atención en salud, adicionalmente esta misma situación hace que se presenten interrogantes clínicos sobre la ruta de atención diagnóstica más adecuada.

El proceso de diagnóstico corresponde a una actividad multidimensional que tiene como fin último la categorización de los sujetos con una condición. Las pruebas diagnósticas son un eslabón en este proceso clínico y aumentan la probabilidad, idealmente, de confirmar o descartar un caso.

El diagnóstico en las enfermedades raras y huérfanas lleva a un reto adicional que, por su baja prevalencia, la aplicación de pruebas con alta precisión no necesariamente lleva a una certeza diagnóstica, haciendo en consecuencia, que sea necesario la aplicación de múltiples medios diagnósticos en búsqueda de mejorar las probabilidades de tener una de estas condiciones, sin que haya una garantía que su uso sea el apropiado.

Este informe pretende realizar una aproximación diagnóstica de la HPPRN, con el fin de brindar a los clínicos herramientas prácticas basadas en la evidencia, que les permita realizar el diagnóstico y les confiera a los casos el acceso oportuno al tratamiento.



1.2. Objetivos

Realizar una revisión sistemática de exactitud diagnóstica, que permita determinar la prueba o el algoritmo diagnóstico con mejor rendimiento para el diagnóstico de la enfermedad huérfana: Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN).

Objetivos secundarios

- Realizar una revisión sistemática de la literatura que permita reconocer cuáles son las pruebas diagnósticas utilizadas en HPPRN.
- Determinar de forma cualitativa o cuantitativa la utilidad de la(s) prueba(s) para el diagnóstico de la enfermedad huérfana de interés.
- Establecer la prueba o algoritmo diagnóstico que permita aproximarse al diagnóstico de HPPRN en el escenario colombiano.

1.3. Preguntas de investigación

- ¿Cuál(es) es(son) la(s) prueba(s) o algoritmo con mayor utilidad clínica para el diagnóstico de la HPPRN?
- ¿Cuál es el rendimiento operativo medido con sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la radiografía de tórax, pruebas gasométricas y ecocardiograma frente a comparadores reportados por la literatura para el diagnóstico de la HPPRN?

2. Descripción de la condición y pruebas índice

2.1. Descripción de la condición

La HPPRN, fue descrita por Gersony et al en 1969 (3); pertenece al grupo de hipertensión pulmonar (HP), clasificada de acuerdo a lo propuesto en el 4.º Simposio Internacional en Hipertensión Pulmonar que tuvo lugar en Dana Point - California, en 5 grupos diferenciados entre sí por sus características fisiopatológicas y terapéuticas. El grupo 1 incluye los diferentes tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP). El grupo 2, corresponde a HP causada por cardiopatía izquierda; el grupo 3 a HP causada por enfermedad pulmonar y/o hipoxia; el grupo 4 a HP por enfermedad tromboembólica crónica, y el grupo 5, HP con mecanismo poco claro o multifactorial. Actualmente, dentro de esta clasificación, la HPPRN está dentro del grupo 1 de la HAP (18,19).

La HPPRN es una causa frecuente de admisión a la unidad de cuidado intensivo neonatal (20), dado que es un síndrome de adaptación circulatoria fallida (1), que



resulta de una inadecuada transición de la circulación fetal a la circulación post natal y que genera una falla respiratoria aguda (2,3), debido a la demora de la caída normal de la resistencia vascular pulmonar (1,4). En los pacientes en quienes se sospecha el diagnóstico de HPPRN, una diferencia en la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) preductal y postductal $>$ de 5 a 10% o una presión parcial de oxígeno $\text{PaO}_2 >$ de 10 a 20 mm Hg es considerado indicativo de alta probabilidad de la enfermedad. Adicionalmente, se evidencia una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP), de la presión arterial pulmonar (PAP) y un grado variable de derivación de derecha a izquierda de volumen sanguíneo a través de los canales fetales ductus arterioso (DA) y foramen oval (FO) (5).

Los mecanismos que interrumpen este proceso antes del nacimiento no son completamente claros y la HPPRN resultante de ellos, complica varias enfermedades cardiopulmonares neonatales y debe ser considerada como una posible causa de cianosis neonatal (4).

La HPPRN, es una condición con diferentes etiologías y fisiopatología subyacentes, que da como resultado una elevación persistente de la resistencia vascular pulmonar (2,3), que se traduce en una hipertensión persistente de la arteria pulmonar (3).

Rara vez esta condición es de carácter familiar y se han identificado pocas condiciones genéticas ligadas a la enfermedad. La HPPRN a menudo complica las enfermedades pulmonares del desarrollo, incluido el síndrome de Down, la displasia alveolar capilar (DAC) (20), anomalías genéticas de la función surfactante e hipoplasia pulmonar en diversos entornos (4). El pronóstico de la HPPRN en gran parte estará dado por la condición de base que el recién nacido presente (21).

Patofisiología

La HPPRN resulta de una falla de la transición circulatoria normal al nacer y se caracteriza por hipoxemia secundaria a resistencia vascular pulmonar elevada y derivación extra pulmonar de derecha a izquierda de sangre desoxigenada (4,10,20).

Al momento del nacimiento, la circulación pulmonar debe experimentar una rápida y dramática disminución en la resistencia vascular pulmonar (RVP) que facilita un aumento de 8 veces el flujo sanguíneo pulmonar, para tener una transición exitosa al periodo posnatal. Esta disminución en la RVP al nacer, se inicia con un aumento en la tensión de oxígeno, inicio de ventilación y corte del estrés vascular, que produce vasodilatación a través de una liberación de vasodilatadores como óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI_2), además de la disminución de vasoconstrictores como endotelina (ET-1) y tromboxano (Tx A_2) (4,20).



Normalmente el feto se encuentra en un estado de hipertensión pulmonar fisiológica en el útero y recibe a través de la vena umbilical, sangre oxigenada de la placenta. La sangre venosa umbilical (oxigenada) ingresa a la aurícula derecha y se desvía a la aurícula izquierda a través del FO y al DA hacia la circulación sistémica. Durante la vida fetal, en la mayoría de las especies de mamíferos, el órgano de intercambio de gases (placenta) recibe aproximadamente entre 30-45% del gasto cardíaco ventricular combinado y los pulmones reciben entre el 8 y 21% de la salida ventricular combinada a través de las arterias pulmonares (1). La alta RVP en el feto es mantenida por una combinación de factores anatómicos, físicos, bioquímicos y humorales (1).

La compresión de los vasos sanguíneos por los alvéolos llenos de fluido, la falta de distensión rítmica de los pulmones y el estrechamiento de la luz vascular debido a la configuración cuboidal de las células endoteliales, juegan un importante papel en el mantenimiento elevado de la RVP en el feto. La vasoconstricción pulmonar hipóxica se mantiene debido a la baja tensión de oxígeno arteriolar y alveolar en reposo. Mediadores humorales como la endotelina-1 y metabolitos del ácido araquidónico como los leucotrienos y el tromboxano, así como la falta de vasodilatadores como el NO y la PGI₂ contribuyen a un alto nivel de la RVP. La baja resistencia vascular sistémica placentaria en el feto, es mantenida por los altos niveles de estrógenos, prostaglandinas y NO producido por la placenta. Al momento del nacimiento, después del inicio de la respiración (aumento de la tensión alveolar de oxígeno y ventilación), hay una repentina y precipitada caída en la RVP y un incremento en la resistencia vascular sistémica (RVS) debida a la remoción de la circulación placentaria. La vasodilatación pulmonar después del nacimiento es mediada por el NO endotelial pulmonar, que actúa a través del monofostato de guanosina cíclico (cGMP) y de la PGI₂ mediante la vía cíclica del monofosfato (cAMP). Hay un aumento de ocho veces en el flujo pulmonar sanguíneo (Qp). La falla de esta transición pulmonar fisiológica normal, conduce al síndrome de HPPRN que frecuentemente se manifiesta como una falla respiratoria hipóxica (1).

Etiología y clasificación

La HPPRN, no se debe considerar como una entidad nosológica, puesto que muchas enfermedades de diversa etiología pueden desencadenar la elevación de la resistencia vascular pulmonar y la consecuente hipertensión pulmonar (3).

La HPPRN puede ser primaria (idiopática) (3), o secundaria a la terapia prenatal con ciertos medicamentos (20) tales como salicilatos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (aunque este último sigue siendo controvertido) (3,4), asfixia grave en el síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis o hernia diafragmática congénita (HDC) con hipoplasia pulmonar (3). De modo que



realizar una adecuada identificación de la causa que la produce es decisivo para instaurar un tratamiento adecuado y poder estimar el pronóstico del RN afectado (3,20).

Se ha visto que los RN de madres con antecedente de diabetes, asma y obesidad tienen un riesgo incrementado de desarrollar HPPRN (22). Otros factores de riesgo incluyen el sexo masculino, parto por cesárea, parto antes de la semana 37 o después de la semana 41 (22). En infantes nacidos antes de la semana 33 de gestación, una ruptura prematura y prolongada de membranas, así como el oligohidramnios son factores de riesgo para HP temprana (10). Aunque el uso de medicamentos anti inflamatorios no esteroideos (AINES) previamente ha sido implicado en el cierre temprano del DA y subsecuente desarrollo de HPPRN, un análisis retrospectivo no mostró evidencia que soportara esta hipótesis (23).

También se ha observado que los partos antes de la semana 37 de gestación presentan una fuerte asociación con desenlaces adversos en los neonatos, en donde la mayoría de ellos son relacionados con alta incidencia de insuficiencia respiratoria neonatal (4). Adicionalmente, cerca del 2% de los RN prematuros tienen HPPRN aguda temprana (24,25). En la **Tabla 1**, se resumen los factores de riesgo en RN a término y pretérmino de HPPRN.

Tabla 1. Factores de riesgo para hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido

RN a término y pre término (HPPRN)	RN pretérmino (HP)
<ul style="list-style-type: none">• Sexo masculino• Raza materna (africana o asiática)• Morbilidades maternas (obesidad, asma, diabetes)• Nacimiento después de cesárea• Líquido amniótico teñido con meconio• Corioamnionitis• Exposición prenatal a SSRI, COXi*, medicinas herbales.• Infección perinatal• Asfixia perinatal• Hipotermia• Desarreglos metabólicos (hipocalcemia, acidosis)• Estrés, estímulos de dolor• Policitemia• Trisomía 21	<ul style="list-style-type: none">• Displasia broncopulmonar severa• Edad gestacional baja al nacimiento• Bajo peso al nacer• Pequeño para la edad gestacional• Hemorragia pulmonar• Sepsis• Oligohidramnios• Duración prolongada de soporte respiratorio invasivo• Incremento en la estancia hospitalaria

*Inhibidores de ciclooxigenasa

Fuente: tomado y adaptado de Boode WP et al (26).



Aunque las etiologías han sido caracterizadas, algunos autores las clasifican en 3 categorías patofisiológicas, y mencionan que existe un solapamiento considerable en la etiología para alguna condición individual (2).

Las etiologías son:

- Vasculatura pulmonar anormalmente constreñida (sepsis, SAM o síndrome de dificultad respiratoria (SDR).
- Vasculatura hipoplásica (HDC).
- Vasculatura pulmonar remodelada (HPPRN idiopática, SAM).

Por lo tanto, la HPPRN es una enfermedad con diferentes etiologías subyacentes que puede ser secundaria o debida a:

1. **Mal adaptación de la vasculatura pulmonar:** la vasculatura es estructuralmente normal pero restringida (10), en el 80% de los neonatos es secundaria a vasoespasmo de la arteria pulmonar (AP), producida ya sea por hipoxia aguda -severa, hipercapnia y/o acidosis por enfermedades del parénquima pulmonar tales como SAM, Neumonía Intra Uterina (NIU), (SDR) o asfixia perinatal (3,10).
2. **Hipodesarrollo (vasculatura pulmonar hipoplásica):** los neonatos con HDC e hipoplasia pulmonar, pueden presentar HPPRN (10) como una consecuencia de la disminución del área de corte transversal del lecho vascular pulmonar o hipodesarrollo y a un incremento de la reactividad de los vasos pulmonares e hipoxia (3), así como debido a la presencia de oligohidramnios (10,20).
3. **Muscularización o vasculatura pulmonar remodelada con parénquima pulmonar normal:** la hipertensión pulmonar puede presentarse como consecuencia de un lecho vascular pulmonar anormal con hipertrofia de la capa media de la AP (10). Por otro lado, los cambios vasculares también pueden darse debido a la exposición fetal a fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (salicilatos, indometacina, naproxeno, ibuprofeno) que provocan constricción intrauterina del conducto arterioso e hipertensión pulmonar (3,10).

Por otro lado Mathew et al (1) mencionan que la HPPRN, desde el punto de vista etiológico puede ser categorizada en un grupo más amplio de condiciones que se describen en la Tabla 2.



Tabla 2. Categorías de la HPPRN

Categoría	Características
HPPRN Idiopática	<ul style="list-style-type: none">• Causada por alteración de la relajación vascular pulmonar que ocurre después del nacimiento.• Es debida a un cierre prematuro del conducto arterioso en útero.• No hay enfermedad pulmonar presente.• La Qp disminuye debido a la remodelación vascular anormal que conduce a la vasoconstricción pulmonar.• Se presentan cambios histológicos como: proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos pulmonares que se extiende hacia las arterias intra acinares.• El uso durante el embarazo, de AINES e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) se han asociado con el desarrollo de HPPRN en el recién nacido.• La disminución de la síntesis endógena de NO, la biodisponibilidad de éste y la respuesta a los vasodilatadores, pueden desempeñar un papel en la etiopatogenia de esta condición.
Transición pulmonar anormal	<ul style="list-style-type: none">• Puede ser debida a asfisia perinatal que conduce a hipoxemia, hipercapnia (o hipercapnia) y acidosis metabólica, todas causantes de vasoconstricción pulmonar e incremento de la derivación intra y extra pulmonar• La disminución del reclutamiento alveolar y el volumen pulmonar pueden causar constricción de los vasos sanguíneos intra pulmonares que impiden aún más el flujo sanguíneo pulmonar.• Los RN prematuros con SDR grave y los bebés nacidos por cesárea sin trabajo de parto experimentan una disminución más lenta en la RVP en comparación con los RN a término nacidos por parto vaginal.
Enfermedad pulmonar parenquimatosa	<ul style="list-style-type: none">• Puede ser causada por sepsis, neumonía y el SAM• Se pueden presentar grados variables de neumonitis química, inactivación de surfactante y liberación de mediadores proinflamatorios que aumentan los niveles de vasoconstrictores (endotelina, tromboxano).• Hay un desajuste entre la ventilación y la perfusión (V/Q) que genera hipoxemia, la cual empeora la vasoconstricción pulmonar.• Hay un aumento en la derivación de derecha a izquierda en el ductus arterioso y el foramen oval, debido a la disminución de la RVS y a la exacerbación de la RPV.
Hipoplasia pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Secundaria a HDC, distrofia torácica, oligohidramnios prolongado (por displasia renal o ruptura prematura de membranas.)• La HDC es frecuentemente asociada con anomalías de función y desarrollo cardíaco.• La disfunción ventricular izquierda y la hipertensión pulmonar venosa, con frecuencia complican el curso clínico de niños con HDC.
Prematurez	<ul style="list-style-type: none">• Lactantes extremadamente prematuros están en riesgo de hipertensión pulmonar / insuficiencia respiratoria hipóxica en los primeros días de vida.• La vasculatura pulmonar en la mitad de la gestación responde menos a la vasodilatación pulmonar mediada por oxígeno.



Categoría	Características
	<ul style="list-style-type: none">Estos lactantes responden pobremente a vasodilatadores pulmonares inhalados como el NO.Sin embargo, algunos infantes prematuros con ruptura prolongada de membranas y oligohidramnios pueden responder mejor al NO inhalado.
Hipertensión venosa pulmonar	<ul style="list-style-type: none">Se presenta con falla respiratoria hipóxica (FRH) y puede ser clínicamente indistinguible de hipertensión pulmonar arterial.La radiografía de tórax, muestra una vascularización pulmonar incrementada y congestión de fluidos.Pueden estar presentes: enfermedad cardíaca congénita obstructiva (izquierda), conexión venosa pulmonar anómala con obstrucción, estenosis de la vena pulmonar y disfunción ventricular izquierda (por sepsis o HDC).El diagnóstico se hace mediante ecocardiografía para evaluar a la dirección de las derivaciones.El NO inhalado está contraindicado puesto que aumenta el edema pulmonar y causa deterioro del intercambio de gases.

Fuente: Elaboración propia, adaptado de Mathew et al, (1)

Epidemiología y carga de enfermedad

La incidencia general de HPPRN reportada en algunos estudios es de 1,9 por 1000 nacidos vivos (2,7), y puede presentarse en alrededor del 2% en los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (1,3,4). En 2017, en Estados Unidos la incidencia ha sido reportada entre 0,4 y 6,8, para el Reino Unido entre 0,43 y 6 por 1000 nacidos vivos, mientras que para Brasil la incidencia reportada en el mismo año fue de 2 casos por cada 1.000 recién nacidos (10). En Colombia, un estudio realizado en una unidad de cuidado intensivo neonatal de Bogotá, D.C. en 2010 estimó la incidencia de esta enfermedad en 5,6 casos por cada 1.000 nacidos vivos (8). La mortalidad oscila entre el 10% (20,21) y el 50%, dependiendo de las alteraciones fisiológicas y de la causa desencadenante de la hipertensión (3,4), y a la morbilidad que incluye significativas secuelas a nivel del neurodesarrollo (4).

Antes del uso de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), la HPPRN generaba una mortalidad > al 50% (4) y aunque una mortalidad del 12% al 29% ha sido reportada (4), actualmente, a pesar de que haya un diagnóstico preciso y avances en el manejo del RN con hipertensión pulmonar pediátrica (HPP) (10), tales como la disponibilidad de vasodilatadores y soporte extracorpóreo (4), la mortalidad oscila entre el 8% y 15% (2,7,9,10). Adicionalmente la HPPRN está asociada con morbilidades serias a largo plazo (10), que incluyen deterioro del desarrollo cognitivo en casi el 25% de los RN con HPPRN (21), a los dos años de edad (4,10), parálisis cerebral, sordera y ceguera (4).



2.1.1. Descripción de las características clínicas de la enfermedad

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de la HPPRN, en términos generales, incluyen: cianosis, oxigenación lábil, saturación diferencial (alta SpO_2 en la extremidad superior derecha comparada con una extremidad inferior) o hipoxemia profunda a pesar del oxígeno y la ventilación mecánica (4,20). Debido a que estos síntomas no son específicos para la HPPRN, un ecocardiograma es necesario para excluir el diagnóstico de cardiopatía congénita y establecer el diagnóstico de HPPRN. El ecocardiograma también ayuda a determinar si hay disfunción del ventrículo izquierdo (VI) (20), lo cual es importante, puesto que esta puede producir hipertensión pulmonar venosa que podría ser agravada por el uso de un vasodilatador (4).

Por otro lado, las manifestaciones de la HPPRN también van a depender de la patología asociada (3). Se ha observado que los RN que la padecen, generalmente nacen a término o post término, con buen peso o con retardo en el crecimiento uterino. Con cierta frecuencia la historia clínica materna puede contener información relacionada con uso de cigarrillo, ingesta de anti inflamatorios no esteroideos (3,4) o antidepresivos, así como el uso de indometacina (3).

También puede existir el antecedente de hipoxia fetal crónica o aguda con sufrimiento fetal agudo (SFA), líquido amniótico teñido de meconio, oligohidramnios, diagnóstico prenatal de HDC, ruptura prematura de membranas, colonización vaginal o corioamnionitis (3,4,20). Cerca del 30% de casos tiene antecedente de asfixia perinatal y en el 60% de haber padecido hipoxia severa por enfermedad parenquimatosa pulmonar (SAM, neumonía, SDR) (3,20).

El signo clínico predominante es la cianosis, que al inicio es intermitente y luego progresa a persistente, está acompañada de grados variables de dificultad respiratoria dentro de las 24 horas post parto (27), taquipnea y taquicardia (3,20). El otro signo que se presenta es la labilidad de la oxigenación (20) (hay cambios intermitentes de coloración en pocos minutos) y la amplia oscilación en la PaO_2 y SpO_2 durante el llanto, la estimulación o procedimientos, así como el cambio de posición del neonato (3).

La auscultación cuidadosa, permite evidenciar el precordio prominente y desdoblamiento simple del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco, el cual puede ser intenso con características de repique, denominado tamborín (S2 simple) y que desaparece cuando hay resolución de la HPPRN. (3). El 50% de los pacientes presentan un soplo sistólico (3,27) de eyección en el borde esternal



inferior izquierdo, debido a regurgitación tricúspidea, así como una disminución del gasto cardíaco y dificultad para mantener un volumen intravascular adecuado (3).

La HPPRN se presenta con grados variables de insuficiencia respiratoria hipóxica. Las principales características clínicas son hipoxemia lábil y gradiente de saturación ductal pre y post (manifestado clínicamente como cianosis diferencial). Más del 10% de los infantes con HPPRN presentan variaciones amplias en los niveles de saturación arterial de oxígeno, ocasionado por los cambios en el flujo sanguíneo pulmonar y la derivación de derecha a izquierda asociada con los cambios en la RVP como respuesta a una mínima estimulación (1).

2.1.2. Descripción de las características paraclínicas presentes en la condición de salud.

Diagnóstico

La hipertensión pulmonar pediátrica (HPP) es una enfermedad compleja que requiere una adecuada evaluación, procedimientos y tratamientos específicos, que deben ser realizados en centros especializados y por un grupo multidisciplinario altamente especializado que pueda atender la complejidad que esta representa (4).

La evaluación, empieza con una completa historia clínica y un minucioso y completo examen físico, el cual se debe combinar con pruebas de diagnóstico que permitan evaluar la patogénesis y realizar una clasificación de la HPP (20). Específicamente se debe realizar una radiografía de tórax, ecocardiograma y pruebas de laboratorio (4).

Los principales hallazgos en la evaluación y que sugieren un evento perinatal hipóxico significativo son (20):

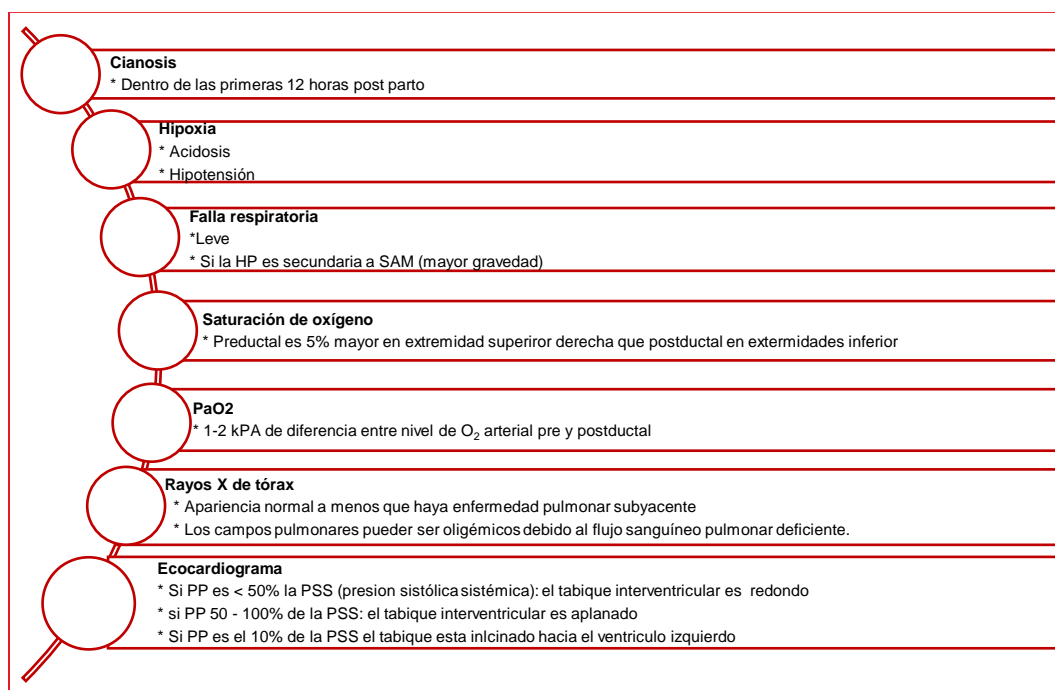
- Antecedentes de sufrimiento fetal.
- Acidosis metabólica en sangre del cordón umbilical.
- Puntajes bajos de Apgar y / o
- Presencia de meconio en el líquido amniótico y / o en la laringe del recién nacido.
- Radiografía de tórax típica.

Debido a la dificultad en la diferenciación clínica entre la HPPRN, una cardiopatía congénita cianógena y una enfermedad parenquimatosa pulmonar, realizar un adecuado diagnóstico tiene una importancia crítica antes de iniciar el tratamiento (3).



Ante la presencia de un neonato cianótico con hipoxemia e incapacidad para mantener una SpO_2 normal a pesar del manejo con O_2 al 100%, se debe iniciar el proceso diagnóstico y puede hacerse con base en los antecedentes, evolución clínica de la dificultad respiratoria, cianosis y labilidad de la oxigenación, resultados de pruebas gasométricas (hiperoxia, pre y postductal, hiperventilación-hiperoxia) y la radiografía de tórax. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de HP se realiza mediante un ecocardiograma (3), dado que el cateterismo (gold estándar) no está indicado en RN

Figura 1. Diagnóstico de la HPPRN



Fuente: Elaboración propia, adaptado de Bendapudi P et al (21).

El detalle de los dispositivos médicos usados para la realización de estos exámenes se detalla en el Anexo 1.

Gases sanguíneos arteriales

Los neonatos con HPPRN presentan hipoxia progresiva que los lleva a hipoxemia persistente con $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ (a pesar de fracción inspirada de O_2 (FiO_2) al 1). La PaO_2 puede disminuir de 100 a 40 mm Hg en cuestión de minutos y puede desarrollarse acidosis mixta con $\text{pH} < 7,25$. Se deben monitorear cuidadosamente los gases en sangre arterial para calcular el gradiente alveolo-



arterial del oxígeno (AaDO₂) y el índice de oxigenación (IO), los cuales son útiles en la valoración de la gravedad de estos casos. Un IO >25 o una AaDO₂ > 610 mm Hg, son indicativos de una enfermedad grave (3,20).

Pruebas gasométricas

Estas pruebas se emplean con el objeto de establecer un diagnóstico presuntivo de HPPRN, pero aún no se ha establecido su validez. Hacen parte de este grupo de pruebas (3):

- a. **Prueba de hiperoxia:** esta prueba consiste en administrar al RN, O₂ al 100% por espacio de 5 a 10 minutos, realizar una medición de la PaO₂ y posteriormente realizar comparación con la PaO₂ obtenida previamente (3). Se realiza para diferenciar entre una enfermedad del parénquima pulmonar, una enfermedad cardíaca cianótica e HPPRN (5).
 - Si la PaO₂ es > 150 mm Hg es sugestiva de enfermedad parenquimatosa pulmonar (1,3).
 - Si no hay aumento y la hipoxia permanece presente (PaO₂ < 50 mm Hg) probablemente hay presencia de una derivación (shunt) verdadera de derecha a izquierda y el diagnóstico diferencial se limita a cardiopatía congénita cianógena e HPPRN (1,3).
- b. **Diferencia de oxigenación pre y postductal:** en los RN con HPPRN puede producirse un corto circuito en el FO, en el DA o en ambos. Si ocurre en el DA, los gases sanguíneos arteriales preductales (arteria radial derecha o temporal derecha) serán mayores que los gases postductales (umbilical o extremidades inferiores) (3).
 - Prueba significativa: si se observa una diferencia > de 15-20 mm Hg (3).
 - Prueba negativa: no excluye el diagnóstico debido a que en el 40% de los casos el cortocircuito auricular no da esta diferencia (3).

Esta prueba puede realizarse también con oximetría percutánea, para lo cual se emplean dos oxímetros, uno con un sensor ubicado en la parte superior derecha de la pared torácica (preductal) y el otro en la parte inferior izquierda del abdomen (postductal). También pueden emplearse oxímetros de pulso con un sensor colocado en el pulgar derecho (preductal) y el otro en el primer arto del pie izquierdo (postductal) (3).



- Saturación preductal > al 10% de la postductal sugiere un shunt de derecha a izquierda por el ductus arterioso (3) y es indicativa de una alta probabilidad de HPPRN (5).
- c. **Prueba de hiperventilación hiperoxia:** esta prueba consiste en suministrar al neonato O₂ al 100% para hiperventilarlo hasta llegar a una PaO₂ crítica (generalmente entre 20 a 25 mm Hg) (3). Es realizada para diferenciar entre una HPPRN y una enfermedad cardíaca cianótica (5).
- Si hay un aumento acelerado en la PaO₂ al disminuir la PaCO₂, se infiere que hay HPPRN (3).
 - Un incremento de la PaO₂ de más de 40 mm Hg o de la saturación transcutánea mayor al 15% en respuesta a la hiperventilación sugiere HPPRN (3).
 - Una prueba negativa apoya el diagnóstico de cardiopatía congénita cianógena (3).

El riesgo de esta técnica radica en que con frecuencia conduce a un tratamiento con hiperventilación constante con los consecuentes sesgos de exclusión de otras modalidades terapéuticas (3).

Ecocardiograma

La ecocardiografía neonatal proporciona nuevos conocimientos fisiológicos y en particular, ayuda a evaluar el adecuado rendimiento ventricular derecho, la contribución relativa de las derivaciones fetales y la magnitud del deterioro general del gasto cardíaco (20). En particular, ayuda a establecer el diagnóstico y a descartar anomalías estructurales, permite establecer la RT y calcular la PVS (mediante el uso de la ecuación de Bernoulli) y evaluar la derivación auricular y ductal (21). Esta información facilita definir el esquema terapéutico y de manejo en el RN (20).

Después de haber realizado la evaluación clínica exhaustiva inicial, se deben realizar ecocardiogramas bajo protocolos específicos cada 4 a 6 meses en caso de progresión de la enfermedad o debido a un cambio de terapia.

La determinación de la PAP (presión arterial pulmonar) por medio de ecocardiografía Doppler es un punto central en el tamizaje y evaluación del paciente. El aspecto más importante de la evaluación de la PAP por (RT) es poder tener un perfil Doppler espectral adecuado y claro (28). Cuando la visualización espectral es adecuada, la sensibilidad de la ecografía Doppler esta entre 0,79 y 1,0 y su especificidad es de 0,68 a 0,98 para la detección de HP en adultos (29). Para



el paciente pediátrico en el contexto de enfermedad pulmonar crónica, la sensibilidad y la especificidad son menores (4,30).

Por otro lado, la función del VD y la hipertrofia son determinantes importantes del estado clínico y desenlaces. La evaluación funcional del VD por ecocardiograma es complicada por la difícil visualización de este (debido a su posición anterior y retroesternal), su forma no geométrica y sus prominente trabeculaciones (4).

En la HPPRN, el ecocardiograma es la herramienta diagnóstica más útil; en ella se pueden observar, una hipertrofia ventricular derecha, una desviación hacia la izquierda del tabique interventricular, la RT y derivación de derecha a izquierda o bidireccional en el FO y en el DA, como hallazgos cardinales para su diagnóstico (1).

Evaluación de la severidad de la falla respiratoria hipóxica (FRH) y monitoreo a la respuesta a la terapia

La evaluación de la oxigenación en los infantes con HPPRN se puede realizar mediante el cálculo de alguno de los índices que se relacionan en la Tabla 3.

Radiografía de tórax

La radiografía del tórax es usualmente normal o puede haber una leve o moderada cardiomegalia con disminución del flujo sanguíneo pulmonar. En los casos en que hay afectación del parénquima pulmonar, los hallazgos radiológicos son variables (SAM, SDR neumonía) y no correlacionan con la gravedad de la hipoxemia. La radiografía del tórax también es útil para descartar HDC y síndromes de escape de aire pulmonar (3).

Tabla 3. Índices para evaluar severidad y monitoreo de falla respiratoria hipóxica (FRH)

Índice	Fórmula y Características
Índice de oxigenación	<ul style="list-style-type: none">• $IO = FiO_2 \times \text{media de la presión de aire} \times 100 / PaO_2$• Severidad de la FRH de acuerdo al IO:<ul style="list-style-type: none">• Media: ≤ 15• Moderada: $15 < a \leq 25$• Severa: $25 < a \leq 40$• Muy severa: > 40



Índice	Fórmula y Características
Gradiente de oxigenación alveolar – arterial (Gradiente A-a o A-aDO ₂).	<ul style="list-style-type: none"> Estima el gradiente de presión parcial de oxígeno desde el alvéolo a la aorta. $A-aDO_2 = [FiO_2 \times (\text{presión barométrica} - \text{presión de vapor de agua} - PaCO_2 / R)] - PaO_2$. R es el cociente respiratorio R = 1, en un lactante que recibe dextrosa (IV) R = 0,8 cuando está en dieta mixta A-aDO₂ normal: 4–20 mm de Hg. A-aDO₂ > 600mm Hg en casos severos de FRH Calculadora en línea: http://perinatology.com/calculators/Aa%20gradient.htm.
Relación P/F	<ul style="list-style-type: none"> Relación de la presión parcial de oxígeno (en mm Hg) en la sangre arterial a la concentración de oxígeno fraccional de oxígeno inspirado. Relación $P/F = PaO_2 / FiO_2$ La evaluación de gravedad basada en esta relación es: <ul style="list-style-type: none"> Media >200 a ≤ 300 mm Hg. Moderada >100 a ≤200 mm Hg Severa ≤ 100 mm Hg.
Índice de Saturación de Oxígeno OSI (Oxygen Saturation Index)	<ul style="list-style-type: none"> Es un índice no invasivo de intercambio de gases. OSI = Presión media de la vía aérea x FiO₂ x 100 / SpO₂ preductal. Se correlaciona bien en los lactantes con FRH.

Fuente: Adaptado de Mathew et al (1)

2.2. Descripción del síndrome clínico

El desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) en el recién nacido y el lactante pequeño a menudo se relaciona con alteraciones en la adaptación funcional y estructural de la circulación pulmonar durante la transición de la vida fetal a la posnatal (4).

La HPPRN es un síndrome con características clínicas y diagnósticas particulares, que si bien está clasificado dentro del grupo 1 de hipertensión pulmonar, no comparte algunos puntos a nivel del diagnóstico clásico que se realiza en la población pediátrica de edad mayor a un RN, debido a la no viabilidad de realización de estudios de sueño (polisomnografía), pruebas de esfuerzo cardiopulmonares y al riesgo cardiovascular que implica en un recién nacido utilizar un cateterismo cardiaco (6).



Teniendo en cuenta lo anterior no se realizará la descripción de la HP en niños por no ser equiparable con la HP en niños y con el objeto de evitar confusión en la audiencia que lea este documento.

2.2.1. Descripción sumaria de los diagnósticos alternativos diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con entidades como la enfermedad grave del parénquima pulmonar, en donde debe realizarse radiografía de tórax, prueba pre y postductal y ecocardiograma bidimensional con Doppler, así como con cardiopatías congénitas cianógenas, en donde el diagnóstico se realiza con ecocardiograma con Doppler, y signos tales como cardiomegalia, pulsos débiles, diferencia de pulso entre extremidades superiores e inferiores, edema pulmonar, soplo grado III, PaO_2 persistentemente $<$ de 40 mm Hg favorecen su diagnóstico (1). En la **Tabla 4** podemos observar un cuadro que resume algunos ítems diferenciadores que ayudan a conducir el diagnóstico diferencial de estas entidades.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de hipoxemia en RN.

Característica a evaluar	Enfermedad pulmonar sin HPPRN	Enfermedad cardíaca congénita cianótica	HPPRN
Historia	Sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis	Diagnóstico prenatal	Frecuentemente negativa en otra que no sea secundaria a HPPRN.
Dificultad respiratoria	Presente	Usualmente ausente	Frecuentemente presente
Saturación de oxígeno en oximetría de pulso	Mejora con oxígeno suplementario	Saturaciones bajas, Mínima respuesta a oxígeno suplementario.	Saturación lábil Cianosis diferencial.
Test de hiperoxia*	PaO_2 frecuentemente $>$ 150 mm HG	PaO_2 frecuentemente $<$ 100 mm Hg	PaO_2 frecuentemente $>$ 100 mm Hg
PaCO_2	Elevada	Normal / Baja	Frecuentemente elevada (excepto en HPPRN idiopática)
Hiperoxia – Hiperventilación *	$\text{PaO}_2 >$ 150 mm HG	PaO_2 frecuentemente $<$ 100 mm Hg	PaO_2 mejora con hiperventilación
radiografía de tórax	Anormal	Anormalidades de silueta cardíaca y vascularización pulmonar	Vascularización disminuida en HPPRN idiopática
Ecocardiograma	Normal	Anormalidad cardíaca estructural	Corazón estructuralmente normal

* Tanto la hiperoxia como las pruebas de hiperventilación de hiperoxia no se usan de forma rutinaria en la práctica clínica debido al aumento disponibilidad de ecocardiografía en la mayoría de las instituciones. Estas



pruebas exponen al bebé a hiperoxia e hipocapnia, con el potencial de causar estrés oxidativo y disminución de la perfusión cerebral respectivamente.

Fuente: Adaptado de Mathew et al (1).

Algunas de las entidades con las cuales debe realizarse una diferenciación desde el punto de vista clínico y por medio de ayudas diagnósticas se mencionan a continuación.

Defectos cardiacos congénitos

Los defectos cardiacos congénitos en Estados Unidos, se presentan en el 1% de los nacimientos anuales, de los cuales el 25% son críticos y requieren cirugía en el primer año de vida y un 25% del total de casos mueren por esta causa (27).

La enfermedad cardiaca congénita se refiere a malformaciones anatómicas del corazón o de los grandes vasos y puede ser subclasificada en cianótica o no. La cianótica es caracterizada por coloración azul de la piel, membranas y mucosas con saturación de oxígeno menor de 80% o concentración de hemoglobina desoxigenada mayor de 5 g/dL. Es causada por derivación de derecha a izquierda en donde la sangre venosa sistémica desoxigenada es dirigida hacia el corazón izquierdo. Los defectos son usualmente múltiples e incluyen mezcla del retorno venoso sistémico y pulmonar, obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar (31).

Desde el punto de vista clínico, el RN presenta una cianosis intensa que es desproporcionada a la falla respiratoria observada, adicionalmente durante la auscultación se escucha un soplo cardiaco, hay una disminución del pulso femoral y una disminución de la presión sanguínea en las extremidades inferiores, lo cual puede indicar una coartación de la aorta. Por otro lado, el suministro de O₂ al 100% no mejora los niveles de la SpO₂, adicionalmente la radiografía de tórax y el ECG revelan la presencia de anomalías estructurales congénitas y la ecocardiografía confirma el diagnóstico (27).

Hernia Diafragmática Congénita (HDC)

La HDC es un defecto que se produce por alteración en el cierre del diafragma que da como resultado una discontinuidad en este y permite que las vísceras abdominales se hernien en el tórax (32). Es un desorden raro que se presenta en 1 de cada 2500 (4) a 3000 (32) nacidos vivos y resulta en una alta morbilidad y mortalidad (32); su principal característica clínica es una marcada hipoplasia pulmonar con presencia de HP y deterioro del rendimiento cardiaco (4), la HP es un determinante crítico en la supervivencia de lactantes con HDC (4,33,34).



La localización más común de la HDC es el lado izquierdo posterolateral del diafragma, llamada hernia de Bochdalek (75 – 90% de los casos), aunque el defecto también puede ser del lado derecho, llamada hernia de Morgagni (10-15% de los casos), o incluso bilateral (1– 2% de los casos). Adicionalmente presenta una incidencia en fetos masculinos y su prevalencia no parece estar asociada a la edad materna (32). En la gran mayoría de los casos ocurre esporádicamente sin un vínculo familiar identificable. Sin embargo, se han informado algunos casos de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante y ligada al cromosoma X (35). Aunque la etiología es desconocida en más del 70% de los casos, algunos pueden ocurrir por eventos mutacionales de novo o pueden ser multifactorial y poligénico (32).

La presencia de una alta RVP, la cual es debida a una vasoconstricción y a un remodelamiento vascular pulmonar (incluido una densidad arterial disminuida y una disfunción del VI), causa una derivación de derecha a izquierda entre el FO y el DA que resulta en una hipoxemia profunda (4,36).

El diagnóstico prenatal se realiza mediante ecografía, la cual detecta la anomalía durante una fase exploratoria de anomalías de rutina (37). La ecografía Doppler color puede ser útil para determinar la posición del hígado (el cual se puede herniar en el tórax) mediante la visualización del conducto venoso y el curso de los vasos hepáticos (32).

La RM (resonancia magnética), permite la evaluación de la hernia hepática y ha mostrado ser eficaz en la confirmación del diagnóstico y en la detección de defectos estructurales adicionales, y al realizarse junto con la evaluación del volumen pulmonar puede ser más precisa y más descriptiva (32).

2.2.2. Descripción de tecnologías diagnósticas usadas previamente en la ruta diagnóstica para llegar a considerar la enfermedad.

2.3. Pruebas Índice

- Cianosis
- Hipoxemia
- Incapacidad para mantener una SpO_2 normal a pesar del manejo con O_2 al 100%.
- Oxigenación lábil (cambios de coloración de rosado a cianótico, de manera intermitente y en minutos) y amplias oscilaciones de la PaO_2 y SpO_2 durante el llanto, la estimulación o procedimientos tales como: aspiración, pasaje de sondas, o cambios de posición del neonato).



- Auscultación cardiovascular (precordio prominente y desdoblamiento simple del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco; soplo sistólico de eyección en el borde esternal inferior izquierdo (50% de los casos).
- Pruebas gasométricas (hiperoxia pre y postductal, hiperventilación hiperoxia)
- Radiografía de tórax (normal, o con leve o moderada cardiomegalia con disminución del flujo sanguíneo pulmonar).
- Ecocardiograma, corazón estructuralmente normal, pero presentan derivación derecha a izquierda en el ventrículo y DA (secundario a HP)

2.3.1. Descripción de las tecnologías diagnósticas a evaluar en la revisión

Test de Hiperoxia

Este test consiste en administrar al paciente oxígeno al 100% durante 15 minutos, lo cual producirá un aumento de la PaO₂ sistémica y venosa. En pacientes no intubados, se debe emplear una campana de oxígeno con caudal de 15L/min de oxígeno y en pacientes intubados, emplear 100% de oxígeno suplementario del ventilador (5).

Test de Hiperoxia – Hiperventilación

Este test consiste en administrar oxígeno al 100% con hiperventilación, a través de una mascarilla (en pacientes que no estén intubados o mediante tubo endotraqueal para pacientes intubados) y realizar mediciones de gases arteriales (PaCO₂ y PaO₂) (5).

Gases arteriales sanguíneos

El proceso de análisis y monitoreo de gases arteriales sanguíneos, es una herramienta esencial para el diagnóstico y manejo del estado de oxigenación y el equilibrio ácido-base en pacientes de alto riesgo con presencia de desórdenes respiratorios, circulatorios y metabólicos, así como en una unidad de cuidado intensivo (38,39).

El uso del análisis gases arteriales sanguíneos, es necesario puesto que ayuda a establecer el diagnóstico, guía el plan de tratamiento, ayuda en el manejo del ventilador, mejora el manejo de la relación ácido base permitiendo una función óptima de la medicación (38,39).



El análisis de gases en sangre arterial evalúa la presión parcial de oxígeno (PaO_2) del paciente, proporcionando información sobre el estado de oxigenación; la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), proporciona información sobre el estado de la ventilación y el pH evalúa el estado ácido-base (38,39). La oxigenación y la ventilación se pueden evaluar de forma no invasiva mediante pulsioximetría y monitorización de dióxido de carbono al final de la espiración, pero el análisis de gases en sangre es el estándar (39).

Para realizar un análisis de gases en sangre, la muestra puede ser obtenida a través de una punción o mediante el uso de un catéter arterial (39). Después de obtenida la muestra, esta se coloca en hielo y se lleva a análisis tan pronto como sea posible para reducir el riesgo de resultados erróneos. La muestra es colocada en un analizador automatizado y en un lapso entre 10 a 15 minutos se obtienen los resultados (39).

Radiografía de tórax

Los rayos X son una forma de radiación que pasan a través de la mayoría de los objetos, incluido el cuerpo. Una vez identificado el sitio a examinar, la máquina de rayos X genera una pequeña cantidad de radiación, la cual atraviesa el cuerpo, produciendo una imagen en película fotográfica; estas imágenes se digitalizan y almacenan electrónicamente, lo cual facilita el acceso para el diagnóstico y tratamiento (40).

Los rayos X son absorbidos en grado variable, por diferentes partes del cuerpo, pero son los huesos, lo que absorben la mayor parte de la radiación mientras que los tejidos blandos, permiten que más de los rayos X pasen a través de ellos. Teniendo en cuenta lo anterior, los huesos se visualizan de color blanco en los rayos X, mientras que los tejidos blandos se muestran en matices de gris y el aire aparece en negro (40).

Las radiografías de tórax revelan imágenes del corazón, pulmones, vasos sanguíneos, vías respiratorias y de los huesos del tórax y de la columna vertebral; y también pueden revelar la presencia de líquido en ya sea al interior de los pulmones o alrededor de ellos, así como la presencia de aire que rodea a los pulmones (40).

La radiografía de tórax se realiza ya sea cuando existe sospecha de enfermedad cardíaca o pulmonar o para determinar la respuesta al tratamiento. En una radiografía de tórax, las costillas y la columna absorberán gran parte de la radiación y se visualizarán en blanco o gris claro en la imagen. El tejido pulmonar absorbe poca radiación, y aparecerá en negro en la imagen (40).

Los rayos X, emplean pequeñas dosis de radiación ionizante para producir imágenes del interior del tórax. Dado que los rayos X del tórax son rápidos y fáciles,



resultan muy útiles para diagnósticos y tratamientos de emergencia y requieren de poca o ninguna preparación especial (40).

Una radiografía de tórax permite ver el estado de los pulmones., problemas pulmonares relacionados con el corazón, el tamaño y el contorno del corazón, alteraciones en vasos sanguíneos grandes, depósitos de calcio localizados en el corazón, fracturas en las costillas, cambios postoperatorios en una cirugía de corazón, pulmón o esófago.

El detalle de los dispositivos médicos usados para estos exámenes se detalla en el Anexo 1.

2.4. Estándar de referencia.

Teniendo en cuenta que el cateterismo cardiaco, considerado el estándar de oro para diagnosticar este tipo de eventos, está contraindicado en RN con sospecha de HPPRN y a que la evidencia encontrada emplea el ecocardiograma como prueba final para diagnóstico de HPPRN, este estudio lo consideró como estándar de referencia.

Ecocardiografía

El ecocardiograma es una prueba diagnóstica esencial que ofrece una imagen del corazón en movimiento (41). Mediante ultrasonidos, la ecocardiografía brinda información con relación a la forma, tamaño, función, fuerza del corazón, así como el movimiento y grosor de sus paredes y el funcionamiento de sus válvulas. Adicionalmente, aporta información de la circulación pulmonar y sus presiones, de la porción inicial de la aorta y brinda la posibilidad de ver si existe líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico) (41).

El ecocardiograma se realiza con la ayuda de un equipo denominado ecocardiógrafo, el cual consta de 3 elementos básicos (41):

- Transductor: dispositivo gracias al cual se puede captar las imágenes del corazón (41).
- Pantalla: en la cual se recogen las imágenes captadas por el transductor
- Ordenador (41).

Además, se suelen colocar electrodos sobre el pecho del paciente para obtener un electrocardiograma al mismo tiempo que se realiza la ecocardiografía, ya que aporta información para el especialista (41).



El ecocardiograma que con mayor frecuencia se realiza es el ecocardiograma transtorácico, el cual emplea un transductor sobre el pecho del paciente (41).

El detalle del dispositivo médico usado para este examen se detalla en el Anexo 1.

3. Metodología

Necesidad de evaluación amplia de tecnologías diagnósticas en enfermedades huérfanas.

La presente revisión sistemática sobre enfermedades huérfanas requirió un abordaje amplio y la posibilidad de evaluar múltiples tecnologías diagnósticas para la misma, debido a la baja frecuencia de estas enfermedades.

El abordaje diagnóstico generalmente ha sido dominado por tecnologías diagnósticas usadas en otras enfermedades más frecuentes, que tienen una presentación clínica similar o se localizan en el mismo sistema orgánico, esto sucede principalmente porque en múltiples ocasiones las enfermedades huérfanas se localizan de manera inesperada al utilizar una tecnología diagnóstica empleada con el fin de detectar una enfermedad más común, o por haberse determinado la no existencia de los padecimientos más comunes. Este punto significa que a la condición huérfana se le asigna una tecnología diagnóstica que se emplea con un fin diagnóstico diferente. Adicionalmente, una tecnología diagnóstica puede ser empleada por los clínicos por analogía con el abordaje que realizan en otro tipo de patologías, lo que conlleva la necesidad de asumir que una condición huérfana en realidad debe comportarse de manera similar a otra condición a la que le realizamos la analogía. Desde el punto de vista teórico, esto conlleva la dificultad de adjudicar un fuerte peso conceptual a uno de los principios más débiles dentro de la asociación en salud y causalidad.

En consecuencia, limitar la exploración de tecnologías diagnósticas en enfermedades huérfanas, por definición raras, conlleva el riesgo de poner el peso diagnóstico en tecnologías que estaban siendo usadas para precisar la presencia de una condición diferente más frecuente pero no necesariamente similar, o en tecnologías diagnósticas usadas en otras situaciones y asumiendo una analogía que no tiene necesariamente un sustento teórico. El resultado de esto es que el abordaje diagnóstico limitado y usual puede estar representando alta frecuencia de uso del medio diagnóstico, pero no a las tecnologías más precisas o con mejor rendimiento diagnóstico. Por las razones antes expuestas la aproximación para evaluación sistemática de tecnologías diagnósticas en enfermedades de baja frecuencia debe ser amplio.



3.1. Pregunta de investigación en formato PICO.

Población:	Recién nacidos (RN) pre término, a término o post término, con signos de dificultad respiratoria, cianosis, oxigenación lábil, hijos de madres con o sin antecedentes de consumo de AINES inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ruptura temprana de membranas y otros en la etapa gestacional.
Intervención	Sensibilidad y especificidad de la prueba en HPPRN. <ul style="list-style-type: none">• Signos y síntomas clínicos• Radiografía de tórax• Pruebas gasométricas y perfil hemodinámico (RVP incrementada)• Ecocardiograma
Comparador	<ul style="list-style-type: none">• Los reportados en la literatura revisada
Desenlaces	Resultados de exactitud diagnóstica: <ul style="list-style-type: none">• sensibilidad• especificidad• valores predictivos• exactitud global• razones de verosimilitud

3.2. Criterios de elegibilidad

Tipos de estudios

Se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma, que reportaran información sobre las pruebas diagnósticas en la condición de interés. Se priorizaron estudios que cumplieran con las siguientes características:



- Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos y estudios transversales que evaluarán la prueba de índice contra el estándar de referencia, con suficientes detalles para construir una tabla de 2 x 2 y calcular los valores de sensibilidad y especificidad específicos del estudio.
- El número absoluto de resultados verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos está disponible o puede derivarse de los datos informados en el estudio.
- Se excluyeron los estudios de diagnóstico de casos y controles debido a su alto riesgo de sesgo. Además, los resultados de estos estudios generalmente no son representativos de la precisión de una prueba en la práctica clínica (42,43).

3.3. Búsqueda de información

Búsquedas electrónicas

Se identificaron los estudios elegibles mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas: MEDLINE, Embase, Cochrane y Google Scholar.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de (www.embase.com)
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de (www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a Google Scholar a través de (<https://scholar.google.com>).

Estrategias de búsqueda

Medline y Cochrane

La estrategia de búsqueda de Medline y Cochrane library (Anexo 2) incluyó los siguientes términos MeSH, validados en (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) y algunas palabras relacionadas con diagnóstico.

Términos MeSH relacionados con la condición objetivo:

- PPHN
- Persistent pulmonary hypertension of Newborn
- Persistent fetal circulation syndrome

Término MeSH relacionado con diagnóstico:

- diagnostic testing
- clinical diagnosis



- diagnostic testing
- diagnostic performance
- diagnostic utility
- differential diagnosis
- specificity
- sensitivity and specificity
- positive predictive
- negative predictive
- predictive value

Embase

Se adaptaron los términos al vocabulario Emtree para diseñar la estrategia de búsqueda de Embase (Anexo 2)

Términos Emtree relacionados con la condición objetivo:

- PPHN
- Persistent pulmonary hypertension of Newborn
- Persistent fetal circulation syndrome

Término Emtree relacionado con diagnóstico:

- diagnostic utility
- differential diagnosis

Google Scholar

Se realizó búsqueda en Google Scholar (<https://scholar.google.com.co/>) empleando los terminos descritos a continuación con los cuales se diseñó la estrategia de búsqueda (Anexo 2). Las referencias que arrojó la búsqueda se organizaron por orden de relevancia y se consultaron las primeras 100 referencias.

Términos de DeCS relacionados con la condición objetivo:

- PPHN
- Persistent pulmonary hypertension of Newborn
- Persistent fetal circulation syndrome

Término relacionado con diagnóstico:

- Diagnostic

Búsqueda en otros recursos bibliográficos:

- Get the diagnosis (<http://getthediagnosis.org>)



- HTA database (<https://database.inahta.org/>)
- DARE (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>).
- Se consultaron bases de datos de guías como NICE, SIGN y búsqueda abierta en Google Scholar que permitieron la recuperación de GPC que fueron empleadas para soporte de elaboración del documento y como soporte del algoritmo diagnóstico propuesta en esta revisión.
- ORPHANET a través del enlace https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=ES empleando el nombre de la enfermedad en español (Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido) y en inglés (persistent pulmonary hypertension of the newborn).
- Finalmente, se realizó una búsqueda en bola de nieve en las referencias de los estudios incluidos con el fin de complementar las búsquedas seleccionadas para inclusión en la revisión.

Adicionalmente se consultaron guías de práctica clínica (GPC) como las de NICE, SIGN y las colombianas, identificadas mediante un búsqueda libre a través de Google Scholar, para soportar el algoritmo diagnóstico propuesto en este estudio, debido a la baja cantidad y calidad de la información encontrada en la revisión sistemática.

3.4. Tamización, selección y extracción

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se combinaron los resultados de las búsquedas y posteriormente se realizó un proceso de eliminación de duplicados.

Para la tamización, mediante la lectura de título y resumen 2 revisores independientes (JE, JCV) realizaron la tamización de estudios, los desacuerdos fueron resueltos por un tercer revisor (AC). En cuanto al proceso de selección, se realizó la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas, y se procedió a su lectura por dos revisores de manera independiente (JE, CP).

Se hizo uso de la estadística kappa para medir el acuerdo entre revisores, tomando decisiones simples de inclusión / exclusión. Un valor kappa entre 0,60 y 0,74 se consideró un buen acuerdo y 0,75 o más un excelente acuerdo (44).

3.5. Extracción de información

Se diseñó un formulario de recopilación de datos para obtener cuidadosamente la información de los estudios incluidos. Los datos fueron extraídos de forma



independiente por dos revisores y se realizó un chequeo cruzado de la extracción. Ver Anexo 3.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal y año de publicación y DOI del documento
- Lugar de estudio (país).
- Fuente de financiación
- Diseño del estudio
- Condición de salud a diagnosticar
- Prueba índice y características de la prueba índice
- Estándar de referencia y características del estándar de referencia
- Características de los participantes
- Prevalencia de la condición
- Punto de corte
- Número de pacientes
- Número y porcentaje de hombres
- Número y porcentaje de mujeres
- Edad (media y DS o mediana y rango)
- Comorbilidades
- Criterios de inclusión
- Signos y síntomas de los participantes
- Tipo de análisis estadístico
- Verdaderos positivos
- Falsos positivos
- Verdaderos negativos
- Falsos negativos
- Sensibilidad
- Especificidad
- Valor predictivo positivo (VPP)
- Valor predictivo negativo (VPN)
- Área bajo la curva
- Probabilidad post test
- Riesgo de seguridad
- Probabilidad de desarrollar riesgo de seguridad
- Probabilidad de morir por riesgo de seguridad
- Conclusiones de los autores
- Limitaciones descritas por los autores

3.6. Evaluación de calidad

La evaluación de calidad se llevó a cabo mediante el uso de la herramienta



QUADAS-2 para evaluar la calidad metodológica de cada estudio incluido, en términos de riesgo de sesgo y preocupaciones sobre la aplicabilidad (11). Se definió que, en caso de tener que recurrir a los diseños menos confiables se emplearían los instrumentos del Joanna Briggs Institute (JBI) (45).

Con el fin de dar soporte al algoritmo diagnóstico se emplearon guías de práctica clínica, para lo que se realizó la evaluación de las mismas, con el instrumento AGREE II (12).

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE Working Group, que considera cinco criterios (riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación) para gradar la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (13). Estas evaluaciones de calidad fueron realizadas por dos revisores de forma independiente y en casos de discrepancias se consultó un tercer revisor para resolver los desacuerdos.

3.7. Análisis estadístico y síntesis de datos

La síntesis de información se realizó de forma cualitativa, mediante un formato de resumen, que incluyó la descripción de las tecnologías diagnósticas propuestas en cada uno de los estudios seleccionados, así como las principales características de la población de estudio, los resultados relevantes, las limitaciones descritas por los autores, las valoraciones de calidad metodológica y certeza en la evidencia.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

La búsqueda de información, permitió la recuperación de 98 referencias en la base de datos Medline, 74 en la base de datos Embase y 100 referencias en Google Scholar para un total de 272 documentos, en las otras fuentes consultadas, no se obtuvieron resultados. Adicionalmente, se identificaron por bola de nieve 2 documentos relevantes, para un total de 274 referencias que se incluyeron en la evaluación inicial.

Las referencias identificadas fueron cargadas al formulario en línea de Rayyan e inicialmente se procedió a eliminar los registros duplicados, que en total fueron (n=37). Posteriormente, mediante la lectura de título y/o resumen (si estaba disponible), 2 revisores independientes (JCV y JE) realizaron la tamización de 237 estudios, 174 estudios fueron excluidos por los dos revisores y 27 estudios quedaron en conflicto, los cuales fueron resueltos por un tercer revisor (AC), quedando una pre-selección de 42 estudios para la lectura en texto completo. Solo se identificaron 36 textos completos, los 6 restantes fueron excluidos ya que dos



publicaciones correspondían a resúmenes presentados en conferencias de eventos científicos y en cuatro no fue posible obtener el texto completo. Los documentos fueron evaluados de manera independiente por dos revisores (JE y CP) mediante lectura de texto completo. Después de dicho proceso, 10 referencias fueron incluidas en la revisión. Teniendo en cuenta la poca información disponible y al hecho que en RN con diagnóstico de HPPRN, el cateterismo (prueba estándar en HPP) no está indicado (46), se incluyeron algunos estudios no comparativos. En el diagrama PRISMA se puede observar el detalle del proceso (Anexo 4).

El grado de acuerdo para la decisión de inclusión de las 10 referencias entre los dos revisores, calculado mediante el uso del estadístico kappa, fue del 0,78, el cual se considera como un grado de acuerdo excelente. En los Anexos 5 y 6 se detalla el listado de estudios incluidos y excluidos con los motivos de exclusión.

Todos los documentos analizados en texto completo estaban escritos en idioma inglés. Los artículos provenían de países como: Estados Unidos (n=5), India (n=1), Irán (n=1), China (n=1), España (n=1) y Malasia (n=1), publicados entre los años 1983 y 2020, siendo el 75% publicados en los últimos 6 años.

La búsqueda abierta de GPC, permitió identificar 5 GPC, las cuales se emplearon como soporte del algoritmo diagnóstico propuesto, pero no hicieron parte de la síntesis de evidencia derivada de la RSL.

4.2. Resultados calidad metodológica de los estudios incluidos

La evaluación metodológica de los 10 estudios incluidos (47–56), identificó un potencial riesgo de sesgo, en donde el 70% (n=7) tuvieron potencial riesgo de sesgo y el 30% (n=3) hubo un riesgo de sesgo poco claro; lo anterior, principalmente debido a la no declaración de si los resultados de las pruebas índice fueron interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia y/o si los resultados del estándar de referencia fueron interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice, ver Anexo 7.

La evaluación de la certeza de la evidencia (GRADE), solo se realizó para los desenlaces en 6 de los 10 estudios seleccionados. En los cuatro estudios restantes no se realizó evaluación debido a que no eran estudios comparativos. Las pruebas para las cuales se encontró evidencia disponible de sensibilidad y especificidad fueron pulsioximetría, radiografía de tórax y BNP; para ecocardiografía en RN solo se encontró información para uno de los parámetros que evalúa el ecocardiograma, pero este estudio no empleó comparador (Anexo 9).

Adicionalmente, se evaluaron 5 GPC (14,15,57–59), de las cuales 3 (60%) fueron de Colombia, 1 (20%) del Reino Unido y 1 (20%) de Australia. Con relación a la



calidad, la cual fue evaluada con el instrumento AGREE II (ver Anexo 8, [Tabla 5](#)), la valoración por dominios evidenció, que el dominio con más alto puntaje fue el 4 (claridad en la presentación), en el dominio 3 (rigor en la elaboración) solo obtuvo puntaje alto en una de las 5 GPC evaluadas (15). Aunque la calidad general de la evidencia no fue la esperada y el dominio de rigor en la elaboración no fue adecuado en 4 de las 5 GPC (0% al 22,92%), si se encontró claridad y congruencia de la información reportada entre guías y otras publicaciones con relación a las pruebas empleadas para diagnóstico.

Cabe destacar que, teniendo en cuenta la baja información disponible obtenida de los estudios incluidos en la revisión, algunas de las guías consultadas y evaluadas, tales como la Guía de práctica clínica Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (14) y Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio (15) fueron empleadas como soporte del algoritmo diagnóstico propuesto.

Tabla 5. Valoración guías de práctica clínica.

Dominio	Guía 1 (57)	Guía 2 (59)	Guía 3 (14)	Guía 4 (15)	Guía 5 (58)
	Puntaje Total Dominio (%)	Puntaje Total Dominio (%)	Puntaje Total Dominio (%)	Puntaje Total Dominio (%)	Puntaje Total Dominio (%)
1 Alcance objetivo y	100,00	0,00	58,33	88,89	55,56
2 Participación de los implicados	58,33	0,00	55,56	94,44	36,11
3 Rigor en la elaboración	3,13	0,00	19,79	81,25	10,42
4 Claridad de la presentación	66,67	61,11	75,00	86,11	66,67
5 Aplicabilidad	4,17	0,00	0,00	70,83	0,00
6 Independencia editorial	62,5	0,00	45,83	58,33	0,00
Empleada en el algoritmo diagnóstico	No	No	Si	Si	No

Fuente: elaboración propia.

El general la calidad de los estudios, GPC y de la evidencia obtenida para soporte del algoritmo propuesto no es alta, pero fue la evidencia disponible con relación a diagnóstico de HPPRN.



4.3. Síntesis de la evidencia

Descripción cualitativa de la evidencia

El grupo de estudios incluidos estuvo conformado por seis (60%) estudios descriptivos de los cuales 3 fueron retrospectivos y 3 prospectivos; dos estudios de cohorte (20%) uno de ellos prospectivo y el otro retrospectivo; un estudio transversal (10%) y un estudio de correlación (10%).

Del Rey Hurtado de Mendoza B et al (56), mediante un estudio descriptivo retrospectivo, con potencial riesgo de sesgo, describieron los patrones del ecocardiograma en 7 pacientes con HPPRN que requirieron terapia ECMO, para diagnosticar enfermedades pulmonares subyacentes y, por lo tanto, diferenciar entre causas pulmonares parenquimatosas y no parenquimatosas de HPPRN. El ecocardiograma mostró una mejor sensibilidad (88,9%) y especificidad (85%) que la radiografía de tórax (55,6% de sensibilidad y 77,5% de especificidad), en la identificación de pacientes con enfermedad pulmonar no parenquimatosa. Sin embargo este estudio fue unicéntrico, el tamaño de la muestra fue pequeño y aunque fueron descritas varias causas de HPPRN, no fue posible incluirlas todas (56). La certeza en la evidencia para los desenlaces de sensibilidad y especificidad fue baja, debido principalmente al riesgo de sesgo dado a que los resultados de la prueba índice que fueron interpretados con conocimiento de los resultados del estándar de referencia y la evidencia indirecta; dado que el estudio evaluó un subgrupo de pacientes con HPPRN que tenía requerimiento de terapia de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) y no solo pacientes con sospecha de HPPRN que era la población objeto en nuestro estudio.

Reynolds et al (51) utilizaron un diseño de cohorte prospectivo con 3 grupos, dos de control y uno con HPPRN para identificar el péptido natriurético de tipo cerebral (BNP) como biomarcador diagnóstico en pacientes con HPPRN, encontrando que un nivel inicial de BNP de 550 pg/mL fue predictivo de HPPRN ($p < 0,001$) con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100%. Este estudio con potencial riesgo de sesgo, tuvo limitaciones dadas por la no asignación aleatoria al grupo que pertenecían los pacientes y a la inclusión única de pacientes caucásicos, por lo cual los resultados no podrían inferir el diagnóstico en la población general (51). La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue baja, debido a un riesgo de sesgo originado por el no ocultamiento de los resultados del estándar, por parte de los médicos que interpretaron los ecocardiogramas. Adicionalmente la mayoría de la población en cada uno de los grupos de estudio estuvo conformada por RN de sexo masculino y raza blanca.

Palmsten K et al (52), realizaron un estudio retrospectivo de validez diagnóstica de preeclampsia, malformaciones cardíacas congénitas y HPPRN, en el cual evaluaron



43 registros médicos para hipertensión pulmonar o circulación fetal persistente registrada y alternativamente, insuficiencia respiratoria grave (es decir, documentación de asfixia, cardiopatía congénita cianótica, cianosis, síndrome de dificultad respiratoria, paro respiratorio, intubación, ventilación mecánica, oxigenoterapia, presión positiva continua nasal en las vías respiratorias, ventilación de alta frecuencia, oxigenación por membrana extracorpórea u NO) y evidencia de hipertensión pulmonar (es decir, documentación de ecocardiograma de derivación hemodinámica de derecha a izquierda o documentación de cateterismo cardíaco de gradiente $\geq 5\%$ entre oxígeno preductal y postductal), hallando un valor predictivo positivo de 89,6 (77,8 - 95,5). Este estudio tuvo potencial riesgo de sesgo y varias limitaciones, los registros no se seleccionaron al azar para su validación (se escogieron los registros con información de contacto hospitalaria disponible), y la proporción de registros solicitados que se publicaron para su revisión fue de entre 24% y 43% del total de registros clínicos. Se estimaron los VPP para multiparidad, inducción del trabajo de parto, parto por cesárea y parto prematuro entre las mujeres identificadas como casos potenciales. La prevalencia de estos factores difirió en la cohorte completa y entre las mujeres identificadas con preeclampsia; por lo tanto, estos VPP pueden no generalizarse a la cohorte completa (52).

Linday LA et al (53), mediante un estudio descriptivo prospectivo, encontraron que en 15 pacientes, el electrocardiograma es la prueba no invasiva más sensible (sensibilidad: 100% para detectar anomalías cardíacas mayores) y la eco 2-D más específica (especificidad: 100%) para el diagnóstico de anomalías cardiovasculares estructurales importantes en el lactante con sospecha de HPPRN y crearon un algoritmo diagnóstico basado en el resultado de estas pruebas. Este estudio tuvo un potencial riesgo de sesgo por el QUADAS-2 y la principal limitación estuvo dada por el tipo de estudio y el número de participantes, por lo cual no podría extrapolarse los resultados a la población general (53).

Muniraman HK et al (55), en un estudio de cohorte retrospectivo, encontraron en 220 recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipoxémica, que el índice de oxigenación (IO) derivado del índice de saturación de oxígeno (ISO), fue predictivo con límites de IO clínicamente relevantes de 5 a 25. El índice de oxigenación derivado de una fuente no invasiva, como ISO, puede ser útil para evaluar de manera confiable la severidad de la insuficiencia respiratoria y la respuesta a la terapia de forma continua. Este estudio presentó un potencial riesgo de sesgo en QUADAS-2, dado que, presentó algunas limitaciones frente a la indicación de gases arteriales entre los pacientes, que se solicitaron a discreción del médico tratante y los participantes escogidos, en su mayoría, correspondían a RN prematuros, por lo cual los resultados pudieron estar mayormente relacionados con esta condición (55). Debido a las limitaciones previamente descritas y a la imprecisión dada por la falta de reporte del número de pacientes evaluados para los desenlaces obtenidos, así como el no reporte de intervalos de confianza para los valores de sensibilidad y



especificidad reportados, el grado de certeza de la evidencia obtenido para los desenlaces de sensibilidad y especificidad en este estudio fue muy bajo.

Lin Fu et al (47), mediante un estudio de correlación, investigó la correlación entre los cambios en el péptido natriurético cerebral (BNP) y las características ecocardiográficas en 76 RN a término con HPPRN que fueron clasificados en tres grupos de acuerdo al valor de la presión arterial pulmonar (PAP) y comparados con un grupo control, concluyendo que el nivel de BNP en los pacientes con HPPRN incrementa con el aumento de la severidad de la enfermedad. Debido a que el BNP tuvo estrecha correlación con los cambios ecocardiográficos se plantea que puede predecir dichos cambios y por lo tanto tener cierto valor para guiar el tratamiento clínico. Este estudio tuvo una calidad poco clara dado que no hay claridad si hubo cegamiento para la interpretación de los datos de la prueba (47).

Anitha et al (48), realizaron un estudio retrospectivo con potencial riesgo de sesgo, el cual incluyó 592 neonatos a término que fueron admitidos en una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN). Los autores resaltan que la HPPRN puede ser detectada en centros de salud periféricos y con limitados recursos mediante evaluación clínica y una diferencia $>$ al 10% en la SpO₂ preductal y postductal tomada mediante oximetría de pulso, con el objeto de iniciar tratamiento temprano con vasodilatadores pulmonares, lo cual es crucial antes de referir a un paciente a un centro de alto nivel de atención (48). La certeza de la evidencia para los desenlaces de sensibilidad y especificidad en este estudio fue baja, dado que al ser un estudio retrospectivo no hubo aleatorización y no hay claridad si la evaluación se aplicó conociendo los resultados de la prueba índice. Adicionalmente la presentación de los resultados no fue clara y no permitió realizar una adecuada determinación de la confianza de estos.

Mosayeb Z et al (49), realizaron mediante un estudio transversal, donde realizaron la medición de oximetría de pulso preductal y postductal en 427 recién nacidos asintomáticos en las primeras 24 horas de vida, considerando como anormal un valor en la SpO₂ \leq 95% y una diferencia \leq de 3% entre la medición preductal y postductal. Los recién nacidos con valores anormales en la SpO₂ fueron transferidos a evaluación ecocardiográfica y a consulta por cardiología. La HPPRN fue diagnosticada si hubo un incremento en la presión ventricular pulmonar en la ecografía. Un total de 10 pacientes tuvieron oximetría de pulso anormal entre los cuales se diagnosticaron 3 casos con enfermedad cardíaca y 3 casos con enfermedad no cardíaca dentro de los cuales hubo un caso con HPPRN/sepsis. La tasa de falsos positivos de la oximetría de pulso para enfermedades cardíacas y no cardíacas fue del 40%, lo cual puede ser debido a que la prueba fue realizada en las primeras 24 horas de vida. Este estudio con potencial riesgo de sesgo, concluyó con base en los resultados que la oximetría de pulso podría ser propuesta como una herramienta diagnóstica no invasiva, económica y efectiva para la detección



temprana de enfermedades cardíacas y no cardíacas en recién nacidos (49). El grado de certeza de la evidencia proporcionada para los desenlaces de exactitud diagnóstica de este estudio fue moderada y debida a un riesgo de sesgo dado por el alta de neonatos antes de las 24 horas de vida que puede alterar los resultados de la pulsioximetría.

Aggarwal S. et al (50), compararon mediante un análisis descriptivo retrospectivo de calidad poco claro, mediciones ecocardiográficas de la función ventricular y hemodinámica en casos con HPPRN y recién nacidos sin la patología para examinar su asociación con desenlaces clínicos, mediante una revisión retrospectiva de ecocardiogramas realizados a recién nacidos ventilados mecánicamente. En recién nacidos con HPPRN las mediciones SVI (salida ventricular izquierda), SVD (salida ventricular derecha) e IEs (índice de excentricidad sistólica) fueron significativamente bajas, y el ritmo cardíaco, IDM (índice de desempeño miocárdico) y la relación VDS/D (relación sístole/diástole de ventrículo derecho) fueron significativamente altas en pacientes con HPPRN quienes murieron o requirieron terapia ECMO comparado con aquellos que sobrevivieron sin terapia ECMO. El incremento en la relación RV S/D fue independientemente asociada con una reducción en la sobrevida sin ECMO (0,21; IC95: 0,06- 0,74, $p=0,015$). Una relación RV S/D $> 1,3$ tuvo una sensibilidad de 93%, (IC95% 85 – 99%) para muerte o ECMO. Los autores concluyen que una relación RV S/D elevada fue asociada con desenlaces adversos en HPPRN (50).

Jawin et al (54), mediante un diseño descriptivo prospectivo de calidad poco clara, estudiaron la efectividad del tamizaje con oximetría de pulso para enfermedades cardíacas críticas y enfermedades hipoxémicas no cardíacas (sepsis y enfermedades respiratorias), así como la importancia del seguimiento post egreso. El estudio incluyó 5.247 recién nacidos a término, aparentemente sanos, y con una edad promedio de 20 h, en quienes realizaron medición de SpO₂ antes de su salida del centro hospitalario. Un total de 15 recién nacidos (0,28%) tuvieron valores de SpO₂ $< 95\%$ al momento del tamizaje y una hora después de realizado el primer registro y 5.232 recién nacidos tuvieron valores de SpO₂ $>$ de 95% en el pie izquierdo y fueron considerados normales, sin embargo, en estos pacientes un seguimiento clínico fue realizado después del egreso. Los pacientes con saturación anormal fueron sometidos a ecocardiograma, 13 pacientes (0,24%) presentaron enfermedad hipoxemia no cardíaca (11 presentaron problemas respiratorios y 2 sepsis) y 2 pacientes (0,04%) enfermedad cardíaca congénita crítica. Dentro del grupo de pacientes con enfermedad respiratoria, 1 paciente con Síndrome de Down fue diagnosticado con HPPRN primaria y presentó en la evaluación de ecocardiograma con DA (ductus arteriosus) de 5,7 mm y regurgitación tricúspide de 60 mmHg; y otro paciente con HPPRN secundaria a policitemia. La sensibilidad y especificidad reportadas para el tamizaje con oximetría de pulso para enfermedades



no cardíacas fueron de 42% y 99,9% respectivamente y los valores predictivos positivo y negativo fueron 86% y 99,6% respectivamente.

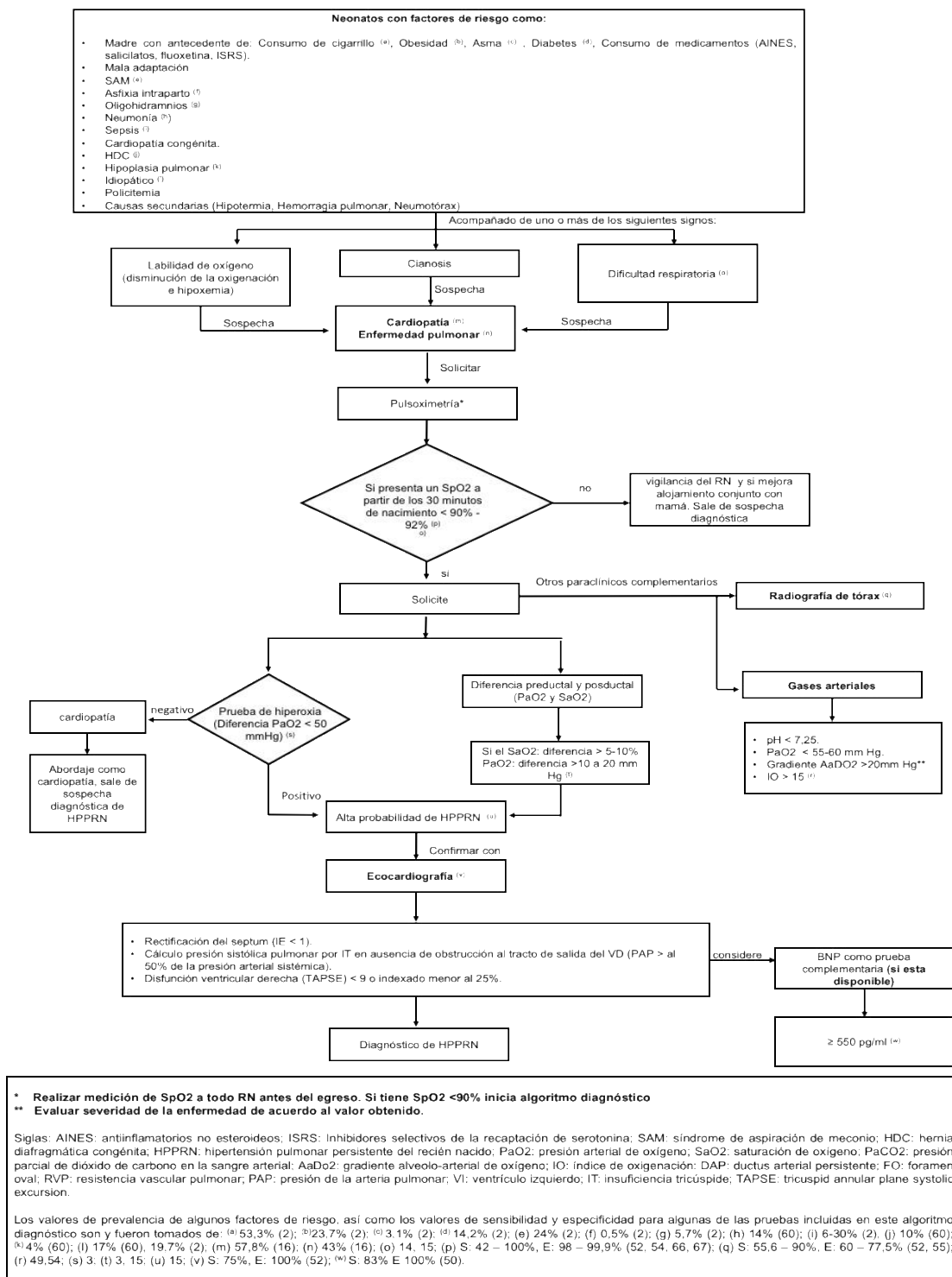
Los autores concluyen que la oximetría de pulso es un test efectivo en identificar RN con enfermedad cardíaca congénita crítica (sensibilidad de 100% y especificidad del 99,7%) y otras enfermedades hipoxémicas, adicionalmente muestra la importancia del seguimiento post tamizaje, lo cual podría tener implicaciones inmediatas en países de bajos y medianos ingresos para reducir la morbilidad y mortalidad infantil (54). La certeza de la evidencia para la sensibilidad y especificidad reportadas en este estudio es moderada debido al riesgo de sesgo originado principalmente por la falta de claridad en si los resultados de la prueba índice fueron interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia y viceversa. Adicionalmente no todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a ecocardiograma.

Descripción cuantitativa de la evidencia

Dada la baja cantidad de información encontrada para cada una de las pruebas empleadas en el diagnóstico de HPPRN y a la heterogeneidad en el objetivo y reporte de resultados de los estudios que emplearon la misma prueba índice, no fue posible realizar un análisis cuantitativo.



4.4. Algoritmo de diagnóstico



La presencia de síntomas de dificultad respiratoria, en un RN a término o pretérmino poco después del parto, puede ser debido a múltiples enfermedades pulmonares, o solo por una transición prolongada a la vida extrauterina. Sin embargo, si el RN tiene dificultad respiratoria que aumenta la sintomatología con severidad



(cianosis) y disminución en la oxigenación e hipoxemia (labilidad de oxígeno), se debe sospechar HPPRN. El diagnóstico puede hacerse con base en:

- Antecedentes de factores desencadenantes de HPPRN:
 - Madre con antecedente de consumo de cigarrillo durante el embarazo (5,3%) (2), obesidad (23,7%) (2), asma (3,1%) (2), diabetes (14,2%) (2), consumo de medicamentos durante el embarazo (AINES, salicilatos, fluoxetina, ISRS).
 - Síndrome de aspiración meconial (24,4%),(2)
 - Asfixia intraparto (0,5%) (2).
 - Oligohidramnios (5,7%) (2).
 - Neumonía (14%) (60).
 - Sepsis (6 - 30%) (2).
 - Cardiopatía congénita.
 - Hernia diafragmática congénita (HDC) (10%) (60).
 - Hipoplasia pulmonar (4%) (60).
 - Idiopático (17% - 19,7 %) (60).
- Labilidad en la saturación de oxígeno frente a estímulos y a maniobras clínicas de manipulación.
- Valoración de la saturación de oxígeno pre y postductal.
- Hipoxemia refractaria al manejo convencional.
- Si el RN cumple con los criterios mencionados, se sugiere realizar una ecocardiografía para descartar malformación estructural y evaluar signos indirectos de hipertensión pulmonar (15).

Dado que la cianosis se encuentra presente en los recién nacidos con cardiopatía congénita cianosante (57,8%), y en recién nacidos con enfermedad pulmonar (43%) (16), la diferenciación de HPPRN puede ser difícil por lo cual se requieren una serie de exámenes adicionales para orientar el diagnóstico:

1. Pulsoximetría

La evaluación de oximetría de pulso generalmente demuestra una $SpO_2 \leq 90\%$ - 92%, de acuerdo a la condición de altitud geográfica donde se realiza el diagnóstico (**sensibilidad:** 42% - 100%; **especificidad:** 98% - 99,9%) (49, 51).

2. Pruebas gasométricas

Este tipo de pruebas se han utilizado con el fin de establecer un diagnóstico presuntivo la HPPRN, sin embargo, no se ha establecido su validez diagnóstica.

- 2.1. **Prueba de hiperoxia:** al RN se administra oxígeno con FiO_2 al 100% de 5 a 10 minutos: posteriormente la PaO_2 es comparada con la obtenida al aire ambiente. Un incremento de la PaO_2 por encima de 150 mmHg sugiere enfermedad parenquimatosa pulmonar pero si la PaO_2 no aumenta y el neonato persiste hipoxémico ($PaO_2 < 50$ mmHg), probablemente se deba a un shunt o cortocircuito verdadero de derecha a izquierda y el diagnóstico diferencial correspondería a cardiopatía congénita cianosante e HPPRN (3).
- 2.2. **Diferencia preductal (PaO_2) y postductal (SaO_2):** se obtiene una PaO_2 preductal (ya sea de la arteria temporal, braquial derecha o radial derecha) y una saturación de oxígeno postductal (tomada en las arterias umbilicales y tibiales posteriores) en forma simultánea. Una diferencia de PaO_2 preductal/postductal mayor a 20mmHg, o una diferencia porcentual de saturación de oxígeno preductal/postductal, mayor del 5 – 10%, se relaciona con la presencia de un shunt de derecha a izquierda, por lo que deben descartarse enfermedades cardíacas y la HPPRN, que se pueden presentar hasta en el 70% de estas condiciones. Si no hay diferencias y la PCO_2 es baja,



se debe considerar cardiopatía congénita cianosante. Si no hay diferencia y la PCO₂ es alta, debe considerarse una enfermedad pulmonar severa o grave (3,14).

3. Ecocardiograma

La ecocardiografía es una prueba esencial en cualquier lactante con cianosis incesante que no se explica por una enfermedad pulmonar parenquimatosa, para descartar una cardiopatía estructural y confirmar un diagnóstico de HPPRN. La ecocardiografía, tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% para sugerir alteraciones cardiovascular en recién nacidos con circulación fetal persistente (53). La ecocardiografía con contraste o la ecografía con doppler permiten visualizar los siguientes hallazgos:

- Rectificación del septum ($IE < 1$).
- Cálculo presión sistólica pulmonar por IT (insuficiencia tricuspídea) en ausencia de obstrucción al tracto de salida del VD ($PAP > \text{al } 50\% \text{ de la presión arterial sistémica}$).
- Disfunción ventricular derecha (TAPSE) < 9 o indexado menor al 25%,

4. Biomarcadores

Los marcadores bioquímicos son una herramienta complementaria no invasiva para la evaluación y observación de la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con HPPRN. El péptido natriurético atrial y el péptido natriurético cerebral (BNP) producen vasodilatación y natriuresis, son liberados por el corazón en respuesta al aumento en la presión de las paredes del miocardio (51). El valor medio basal del BNP es de 150 pg/ml. El valor por encima de $> 550 \text{ pg/ml}$, se relaciona con un peor resultado a largo plazo y puede ser útil como prueba complementaria al ecocardiograma y para el seguimiento del RN (sensibilidad: 83%, especificidad: 100%) (51).

Pruebas complementarias

Otros exámenes iniciales que deben solicitarse en RN con alta sospecha de la enfermedad son una radiografía de tórax y gases arteriales. Los rayos X pueden ser normales en la HPPRN, debido a que en la mayoría de las ocasiones no se evidencia enfermedad pulmonar parenquimatosa asociada (sensibilidad: 55,65 a 60%, especificidad: 77,5% a 90%) (53,56); sin embargo, el hallazgo de enfermedad pulmonar aparente en la radiografía de tórax no excluye un defecto cardíaco ni el diagnóstico de HPPRN.

Mientras que la gasometría arterial revela una hipoxemia severa ($PaO_2 < 50 \text{ mmHg}$), además de acidosis metabólica ($pH < 7,25$), incluso en un RN sin signos de dificultad respiratoria, grandes oscilaciones en PaO_2 (disminución de 100 a 40 mm Hg en minutos), el gradiente $AaDO_2 > 20 \text{ mm Hg}$ y el índice de oxigenación (IO) > 25 indican severidad de la enfermedad y necesidad de requerimiento de terapia (14,55).

5. Discusión



La HPPRN es la complicación más seria dentro de las enfermedades respiratorias del RN (5) y es una fuente importante de morbilidad y mortalidad perinatal (5). La incapacidad para prevenir o tratar la HPPRN de manera óptima, confiere gran importancia en el reconocimiento temprano de los factores antenatales, neonatales y clínicos que aumentan el riesgo de la enfermedad. Este estudio propone un algoritmo diagnóstico, basado en una revisión sistemática de exactitud diagnóstica de las pruebas usada para el diagnóstico de la enfermedad, sustentando y validado por GPC y opinión de expertos; aunque la certeza en la evidencia disponible no es alta, hasta donde sabemos, este es el primer estudio que precisa la exactitud diagnóstica de varias de las pruebas que se usan para diagnosticar la HPPRN.

Las conclusiones de este documento se basan en los estudios incluidos en esta revisión, revisiones narrativas, raciocinio fisiopatológico, experiencia clínica, guías de práctica clínica y consenso de expertos que cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de RN a término y prematuros con dificultad respiratoria que demandan atención clínica en sala de partos, servicio de hospitalización conjunta postparto y al momento del egreso hospitalario en instituciones de todos los niveles de complejidad de atención en salud. Este estudio sugiere un algoritmo diagnóstico, y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

En las sociedades se hace necesario racionalizar el gasto hospitalario, priorizar y regular el acceso y el uso de intervenciones clínico, no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia en el momento de elegir y dispensar intervenciones asistenciales, tanto a nivel de cuidados personales (clínicos) como de intervenciones en materia de salud pública (poblacionales o ambientales). Estos criterios deben emplearse en todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud, prevención primaria, prevención secundaria, terciaria, rehabilitación y deben integrarse en todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología (15).

A nivel de diagnóstico, existen varias limitaciones en países en desarrollo, debido a la no disponibilidad de recursos diagnósticos especializados como el ecocardiograma, lo que imposibilita el acceso a un tratamiento oportuno en la población neonatal (5). Otra de las dificultades, desde el punto de vista clínico, es el reconocimiento del diagnóstico diferencial entre la HPPRN y la cardiopatía congénita cianógena o una enfermedad parenquimatosa pulmonar grave, lo cual cobra importancia para el tiempo de sobrevivencia del neonato (3).

La HPPRN puede estar asociada a un grupo diverso de enfermedades respiratorias neonatales y generalmente se presenta con cianosis, desaturación de sangre capilar o arterial y puede indicar una anomalía hemodinámica seria, que puede



ser debida a diferentes mecanismos fisiológicos tales como: 1) desaturación venosa pulmonar; 2) derivación extrapulmonar de derecha a izquierda; 3) fisiología de trasposición; o 4) desordenes de hemoglobina que afectan la afinidad al oxígeno (61) de allí la importancia de iniciar un diagnóstico diferencial oportuno y adecuado. Romero Rivera et al (16) en un estudio realizado con 3716 nacidos vivos, encontró que la cianosis fue el signo por el cual se solicitó una valoración adicional con ecocardiografía en el 4% de ellos, encontrando, que el 57% de la población presentó enfermedades cardiacas y el 43 % enfermedades pulmonares (16).

A nivel de cuidado neonatal, la oximetría de pulso tiene un gran impacto en la atención, específicamente en aspectos tales como en la detección de grados sutiles de cianosis, diferenciación entre enfermedad cardiaca congénita e HPPRN en el lactante con cianosis aguda y en la detección de enfermedad cardiaca congénita crítica en recién nacidos asintomáticos (62).

En un paciente con HPPRN, la estabilización de su condición es crucial para revertir la hipoxemia y mantener la perfusión de los órganos (48), y es allí donde la pulsioximetría adquiere un papel importante. Anitha et al (48), destaca que en entornos de escasos recursos y con modalidades de diagnóstico limitadas, la HPPRN se puede diagnosticar con la determinación de la diferencia de saturación pre y postductal (Spo2), con lo cual se puede iniciar la reducción de la RVP con agentes terapéuticos para estabilizar al RN, mientras se tiene acceso a la evaluación con ecocardiograma (50). Lo anterior teniendo en cuenta que la HPPRN, es una emergencia médica donde una intervención apropiada es crítica (48).

Mathur et al (63), en su estudio realizado en 945 neonatos con el objetivo de establecer la utilidad de la pulsioximetría en la enfermedad cardiaca cianótica congénita identificó 18 casos (8,6%) de HPPRN, en donde, el 100% de los RN presentó valores de SpO2 < al 90% y el 44,4% tuvo una diferencia pre y postductal mayor al 3%, lo cual confirió una sensibilidad del 97,5% y un valor predictivo negativo de 99,5% en pacientes con HPPRN (63).

Por otro lado, Mosayeby et al (49), con base en los resultados obtenidos en su estudio empleando pulsioximetría para el diagnóstico de enfermedades cardiacas congénitas y enfermedades no cardíacas, concluye basado en sus resultados, que esta prueba puede ser propuesta como una herramienta de tamizaje efectiva, no invasiva, económica y con bajo consumo de tiempo para la detección temprana de este tipo de patologías (49).

Jawin et al (54) confirman que la pulsioximetría es precisa, y es una prueba aceptable tanto por personal médico como para padres de familia, confiere beneficios adicionales al detectar tanto enfermedades de origen cardiaco como enfermedades respiratorias y sepsis. No obstante y debido a que no se encuentran



reportes de uso de la pulsioximetría para enfermedades respiratorias del RN, menciona que es importante realizar estudios multicéntricos internacionales en países en vías de desarrollo para confirmar las observaciones de su estudio (54).

Los signos clínicos de la HPPRN incluyen una saturación de oxígeno diferencial (mayor en la extremidad superior derecha comparado con las inferiores), labilidad a la oxigenación e hipoxia severa a pesar de la implementación de estrategias mecánicas para optimizar la expansión pulmonar. Desafortunadamente estos hallazgos no tienen un alto grado de validez diagnóstica para la HPPRN y se requiere de ecocardiografía para descartar enfermedad cardíaca congénita cianósica y enfermedad pulmonar (3)

El ecocardiograma es una herramienta vital para el diagnóstico del RN con falla respiratoria hipoxémica. La valoración clínica inicial es importante para descartar cardiopatías estructurales o enfermedades pulmonares que causen hipoxemia. Si las lesiones vasculares como: coartación de la aorta, retorno venoso pulmonar anómalo, arco aórtico interrumpido, estenosis aórtica crítica y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, se tratan con óxido nítrico inhalado, podrían presentar hipoperfusión sistémica, lo que retardaría el diagnóstico de HPPRN, por eso cobra importancia la evaluación con ecocardiografía como componente esencial en el manejo de la enfermedad. No todos los RN con cianosis y labilidad de oxígeno tienen signos ecocardiográficos indirectos de hipertensión pulmonar, la hipoxemia puede ser debida a un shunt de derecha a izquierda intrapulmonar o por una alteración de la ventilación/perfusión asociada con una enfermedad pulmonar severa y por circunstancias inusuales el cortocircuito de derecha izquierda puede ocurrir a través de las arterias colaterales pulmonares a la circulación sistémica. Así mismo, el shunt extrapulmonar de derecha a izquierda por el foramen oval y/o conducto arterioso complica la insuficiencia respiratoria y debe ser evaluado para determinar el manejo inicial y la respuesta a este (64).

Los casos con enfermedad del parénquima pulmonar sin hipertensión pulmonar pueden mostrar labilidad en la oxigenación, por lo tanto, este signo clínico por sí solo no es suficiente para diagnosticar la HPPRN. Las mediciones gasométricas, de la oxigenación arterial pre y postductal, pueden proporcionar indicios sobre la presencia de HPPRN, sin embargo, por ejemplo, la coartación de la aorta puede presentarse con disminución de la saturación postductal, sin disminución de la presión arterial, cuando el extremo del ductus arterial es persistente. El gold estándar para la determinación de la resistencia vascular pulmonar consiste en una evaluación directa de la presión arterial pulmonar y el flujo sanguíneo, sin embargo, la instrumentación de un RN, que se encuentra críticamente enfermo y con hipertensión pulmonar persistente, no es prudente debido a la posibilidad de eventos de vasoespaso que pueden causar un deterioro agudo de la condición clínica del paciente. De otro lado, el uso de un catéter Swan Ganz no es práctico,



desde el punto de vista diagnóstico, debido a las limitaciones de tamaño, la presencia del cortocircuito ductal (invalidando las mediciones del gasto cardíaco) y a la ocupación de la vena yugular interna derecha para una óptima localización (es decir, el mismo sitio de canulación ECMO). Por lo anterior, en la práctica clínica, el examen diagnóstico para definir la HPPRN se basa en los hallazgos ecocardiográficos de cortocircuito de derecha a izquierda, la derivación de la sangre en el FO y/o el DA y las estimaciones indirectas de la presión arterial pulmonar (64).

El aumento de la resistencia vascular pulmonar (PVR) por sí sola no causa la hipoxemia, hay otros signos ecocardiográficos indirectos de hipertensión pulmonar (por ejemplo, el aumento de los intervalos sistólicos del ventrículo derecho y aplanamiento del tabique), sin embargo, pueden resultar menos útiles para realizar el diagnóstico. Es decir, la HPPRN se define por la determinación ecocardiográfica de la mezcla venoarterial extrapulmonar (cortocircuito de derecha-izquierda en el FO y/o persistencia del DA) y no por la simple evidencia de aumento de PVR. Es importante destacar que la HPPRN es un síndrome dinámico, que requiere la atención hospitalaria permanente a todos los aspectos clínicos a nivel cardiopulmonar y que requiere reevaluación constante (pulsoximetría, gases arteriales, radiografía de tórax, ecocardiografía, etc.), cuando el curso clínico varía más de lo esperado (60,64). En conclusión, la sospecha clínica, valoración y diagnóstico presuntivo inicial junto con una evaluación ecocardiográfica determinará las causas de la hipoxemia en el RN, confirmando o descartando el diagnóstico de HPPRN.

Finalmente, el péptido natriurético de tipo cerebral (BNP), una hormona peptídica secretada por los ventrículos cardíacos en respuesta al aumento de estrés de la pared y relacionado a la presión del llenado ventricular, ha sido sugerido como biomarcador complementario en el diagnóstico de HPPRN (65), es una prueba rápida, de bajo costo y cuyos resultados pueden ser útiles en la identificación de neonatos que requieren transferencia temprana a centros con disponibilidad de terapia con NO inhalado, con el objeto de reducir la progresión de la falla respiratoria (65). Esta prueba no ha sido ampliamente difundida en los últimos años (65), y en algunos escenarios puede resultar costosa (5), sin embargo, su utilidad como marcador de severidad y necesidad de instauración de terapias avanzadas ha sido demostrada en poblaciones de infantes pretérmino con displasia broncopulmonar y en niños con hipertensión pulmonar (65), por lo cual en el país puede resultar como una herramienta diagnóstica complementaria y de seguimiento en el paciente con HPPRN. Reynolds et al (51) fueron los primeros en describir niveles elevados de BNP en pacientes con HPPRN. Su estudio encontró una correlación significativa entre los niveles de BNP y el gradiente de regurgitación tricúspide o velocidad TR como un indicador de presión arterial pulmonar elevada ($r_s:0,830$, $p:<0,0001$) (66). Adicionalmente, compararon los niveles de BNP contra el gradiente alveolo-arterial de O₂ (A-a DO₂) y el índice de oxigenación (IO), demostrando que al parecer, los



niveles de BNP no correlacionan con la severidad de la enfermedad valorada por medio del gradiente A-a DO₂ y el IO, dado que no se observó correlación entre los valores elevados de BNP y el A-a DO₂ y solo se evidenció una débil correlación (rs:0,218, p: 0,044) con el IO (51).

Otros estudios con enfoques distintos, como el de Shah et al (65) y el Vijlbrief et al (66), concluyeron que el BNP tiene una excelente sensibilidad y valor predictivo negativo para requerimiento de NO inhalado y que valores por arriba de 30 ng/dL pueden ser útiles como marcador pronóstico en HPPRN (65), además, el BNP puede ser útil para evaluar la eficacia del tratamiento y en ayudar a predecir el efecto rebote (66). Por otro lado, al igual que Reynolds et al (51), el estudio de Vijlbrief et al (66), mostró una significativa correlación entre el BNP y la RT (r:0,665, p: 0,001) (66).

Las principales limitaciones encontradas en la realización de este estudio fueron debidas a la baja disponibilidad de información que diera cuenta de la precisión diagnóstica de las pruebas empleadas en el diagnóstico de la HPPRN, así como a la baja certeza de la evidencia consultada. Sin embargo, los resultados presentados son basados en la mejor evidencia encontrada al momento de consulta.

Si bien la HPPRN es una entidad que ha aumentado en la última década, los efectos adversos han disminuido gracias a la disponibilidad de mejores recursos diagnósticos en algunos centros de atención y gracias a la oferta de nuevas terapias que, aunque no se han probado con la rigurosidad de ensayos controlados y metaanálisis, han mostrado adecuada efectividad en pequeños grupos de enfermos.

Lo anterior demuestra la necesidad de realizar estudios prospectivos multicéntricos de alta calidad que incluyan un mayor número de pacientes y que permitan tener resultados más concluyentes con respecto a la precisión diagnóstica, así como la necesidad de estudios que permitan establecer la efectividad de los distintos algoritmos diagnósticos y su impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes a corto y mediano plazo.

Después de revisar la evidencia disponible, este estudio propone un algoritmo diagnóstico que ayuda a realizar un diagnóstico adecuado en los pacientes con sospecha de HPPRN, el cual ofrece la oportunidad de mejorar el pronóstico de los recién nacidos que la padezcan.

6. Conclusiones



Teniendo en cuenta los hallazgos de la literatura revisada y el concepto de los expertos consultados se concluye que el diagnóstico de HPPRN debe hacerse con base en:

- Antecedentes de factores de riesgo prenatales y neonatales para HPPRN:
 - Madre con antecedente de consumo de cigarrillo durante el embarazo (5,3%), (2), obesidad (23,7%) (2), asma (3,1%) (2), diabetes (14,2%) (2), consumo de medicamentos durante el embarazo (AINES, salicilatos, fluoxetina, ISRS).
 - Síndrome de aspiración meconial (24,4%), (2).
 - Asfixia intraparto (0,5%) (2).
 - Oligohidramnios (5,7%) (2).
 - Neumonía (14%) (60).
 - Sepsis (6% - 30%) (2).
 - Cardiopatía congénita.
 - Hernia diafragmática congénita (HDC), (10%) (60).
 - Hipoplasia pulmonar (4%) (60).
 - Idiopático (17% - 19,7%) (2).
- Evaluación clínica de la saturación de oxígeno < 90% - 92%, de acuerdo a la condiciones de altitud geográfica donde se realiza el diagnóstico, (49,54,67,68).
- Cuadro clínico de labilidad de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria.
- Las pruebas de hiperoxia y PaO₂ preductal y postductal, son estudios con menor sensibilidad y especificidad que el ecocardiograma para el diagnóstico de HPPRN.
- La radiografía de tórax no es útil para el diagnóstico de HPPRN, pero sirve como estudio complementario, para descartar o confirmar patologías parenquimatosas subyacentes.
- Se debe utilizar el ecocardiograma como estudio diagnóstico ante la sospecha de HPPRN (15).
- La prueba de BNP, puede emplearse como prueba complementaria al ecocardiograma para realizar el diagnóstico de HPPRN en lugares donde se encuentre disponible (51).



7. Referencias

1. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. Child (Basel, Switzerland) [Internet]. 2017 Jul 28;4(8):63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28788074>
2. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. Pediatrics [Internet]. 2017 Jan 1;139(1):e20161165. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/139/1/e20161165.abstract>
3. Góngora* JJG. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Rev Mex Pediatr. 2009;76:220–30.
4. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Circulation [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2020 Jul 24];132(21):2037–99. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000329>
5. Narongsak Nakwan. The Practical Challenges of Diagnosis and Treatment Options in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Developing Country's Perspective. Am J Perinatol. 2018;35(14):1366-1375.
6. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. J Hear Lung Transplant. 2019;38(9):879–901.
7. MC W-S, JE T, LL W, CR B, SB K, DK S, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics [Internet]. 2000;105(1):14–20. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=f5h&AN=107100733&site=eds-live>
8. Juliao J., Archila M., San Diego M. GH. MORBIMORTALIDAD DE LOS PREMATUROS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL, DE LA CLÍNICA REINA SOFÍA, BOGOTÁ, COLOMBIA. 2001-2006. RevMedicaSanitas [Internet]. 2010;13(1):18–25. Available from: <https://www.unisanitas.edu.co/Revista/17/Morbilidad.pdf>
9. Hageman JR, Adams MA, Gardner TH. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Trends in Incidence, Diagnosis, and Management. Am J Dis Child [Internet]. 1984 Jun 1;138(6):592–5. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140440076021>



10. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017;22(4):220–6. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S1744165X17300392&site=eds-live>
11. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36.
12. Koufogiannakis D, Brett A. Agree. *Being Evid Based Libr Inf Pract*. 2018;59–70.
13. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):760–8.
14. Arias D. Guía de práctica clínica. Atención al recién nacido con hipertensión. *Reper Med Cir* [Internet]. 2016;25(4):219–27. Available from: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/105>
15. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio. Bogotá D.C.; 2013. 210–233 p.
16. Rivera IR, Silva MAM da, Fernandes JMG, Thomaz ACP, Soriano CFR, Souza MGB de. Congenital heart diseases in the newborn: from the pediatrician's request to the cardiologist's evaluation. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2007;89(1):6–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768576>
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Ley 1392 de 2010 [Internet]. 2010. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
18. Egurbide Arberas M V. Protocolos: Hipertensión pulmonar.[Documento en línea] Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). 2014.
19. Alonso C, Barberà JA, Blanco I, Callejas-Rubio JL, Castillo-Palma MJ, Delgado-Jiménez JF, et al. Protocolos hipertensión pulmonar. Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, SL; 2011.
20. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015;20(4):262–71. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S1744165X15000372&site=eds-live>
21. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of



- persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2015;16(3):157–61. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S1526054215000081&site=eds-live>
22. Hernández-Díaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA, Van Marter LJ. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* [Internet]. 2007;120(2):e272–e272–82. Available from: http://www.scopus.com/scopus/openurl/link.url?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&svc_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:sch_svc&svc.citedby=yes&rft_id=info:eid/2-s2.0-34547663613&rft_id=http://search.ebscohost.com&rft_dat=partnerID:Nnvlukwx&rft_dat=
 23. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(1):79–87. Available from: http://www.scopus.com/scopus/openurl/link.url?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&svc_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:sch_svc&svc.citedby=yes&rft_id=info:eid/2-s2.0-84872836939&rft_id=http://search.ebscohost.com&rft_dat=partnerID:Nnvlukwx&rft_dat=
 24. Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M. Transient Defect in Nitric Oxide Generation after Rupture of Fetal Membranes and Responsiveness to Inhaled Nitric Oxide in Very Preterm Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(3):397–403. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S0022347612002648&site=eds-live>
 25. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin III FC, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* [Internet]. 2007;27(4):214–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=24458712&site=eds-live>
 26. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* [Internet]. 2018 Jul;84(Suppl 1):68–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072805>
 27. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *Am Fam*



- Physician [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Jul 24];92(11):994–1002. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2015/1201/p994.html#.XxtmvqkWSig.mendeley>
28. H. AS, Georg H, L. AS, Dunbar ID, Ian A, K. CW, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circulation* [Internet]. 2015 Nov 24;132(21):2037–99. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000329>
 29. Chan K-L, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Jamil Tajik A. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1987;9(3):549–54. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109787800475>
 30. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, Abman SH. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Feb;121(2):317–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245423>
 31. Zucker EJ, Koning JL, Lee EY. Cyanotic Congenital Heart Disease: Essential Primer for the Practicing Radiologist. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(4):693–716.
 32. Przemysław K MW. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management — literature review [Internet]. Vol. 88, Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management — literature review. 2017. p. 24–30. Available from: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2017.0005
 33. Spaggiari E, Stirnemann JJ, Sonigo P, Khen-Dunlop N, De Saint Blanquat L, Ville Y. Prenatal prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 May 1;45(5):572–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/uog.13450>
 34. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2004 Mar 1;39(3):307–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.010>
 35. Gibbs DL, Rice HE, Farrell JA, Adzick NS, Harrison MR. Familial diaphragmatic agenesis: An autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1997;32(2):366–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346897902128>
 36. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Pulmonary Vasodilator Therapy in Congenital Diaphragmatic Hernia: Acute, Late, and Chronic Pulmonary Hypertension. *Semin Perinatol* [Internet]. 2005;29(2):123–8. Available from:



<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000505000327>

37. Benachi A, Cordier A-G, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014;19(6):331–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X14000754>
38. Sood P, Paul G, Puri S. Interpretation of arterial blood gas. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2010 Apr;14(2):57–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859488>
39. Castro D KM. Arterial Blood Gas. In: *StatPearls* [Internet]. 2020.
40. RadiologyInfo.org. Rayos X del tórax (radiografía de tórax). 2020.
41. Alfonso Valle Muñoz. ECOCARDIOGRAMA [Internet]. Fundación Española del Corazón. [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/metodos-diagnosticos/ecocardiograma.html>
42. Bossuyt PMM. Interpreting Diagnostic Test Accuracy Studies. *Semin Hematol*. 2008 Jul;45(3):189–95.
43. Leeflang MMG. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Feb;20(2):105–13.
44. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
45. Joanna Briggs Institute. CRITICAL APPRAISAL TOOLS [Internet]. Available from: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>
46. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019;38(9):879–901. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249819315645>
47. Fu L, Zhang X. Correlation between changes in brain natriuretic peptide and echocardiographic features in persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020 Jul 2;33(13):2176–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1543392>
48. Anitha G, Lakshmi S, Darlington C. Pulse oximetry as a simple diagnostic test for persistent pulmonary hypertension of newborn in limited resource settings. *Int J Contemp Pediatr*. 2016;3(2):452–5.
49. Mosayebi Z, Movahedian AH, Amini E, Asbagh PA, GhorbanSabagh V,



- Shariat M, et al. Evaluation of pulse oximetry in the early diagnosis of cardiac and noncardiac diseases in healthy newborns. *Iran J Neonatol*. 2020;11(1):43–50.
50. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Hum Dev* [Internet]. 2015;91(4):285–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.02.008>
 51. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1297–304.
 52. Palmsten K, Huybrechts KF, Kowal MK, Mogun H, Hernández-Díaz S. Validity of maternal and infant outcomes within nationwide Medicaid data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(6):646–55.
 53. Linday LA, Ehlers KH, O'Loughlin JE, LaGamma EF, Engle MA. Noninvasive diagnosis of persistent fetal circulation versus congenital cardiovascular defects. *Am J Cardiol*. 1983 Oct;52(7):847–51.
 54. Jawin V, Ang HL, Omar A, Thong MK. Beyond critical congenital heart disease: Newborn screening using pulse oximetry for neonatal sepsis and respiratory diseases in a Middle-Income Country. *PLoS One*. 2015;10(9):1–13.
 55. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw open* [Internet]. 2019 Mar 1;2(3):e191179–e191179. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924897>
 56. Del Rey Hurtado De Mendoza B, Sánchez-De-Toledo J, Bobillo Perez S, Girona M, Balaguer Gargallo M, Rodríguez-Fanjul J. Lung Ultrasound to Assess the Etiology of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (LUPPHYN Study): A Pilot Study. *Neonatology*. 2019;116(2):140–6.
 57. Royal Cornwall Hospital. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn (PPHN). Neonatal Clinical Guideline. NHS. 2019. p. 16.
 58. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Hipertensión arterial pulmonar en niños. 2010. 1–40 p.
 59. Auckland District Health Board. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN). Newborn Services Clinical Guideline; 2018.
 60. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes. *Pediatrics* [Internet]. 2000 Jan



1;105(1):14 LP – 20. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/105/1/14.abstract>

61. Hiremath G, Kamat D. Diagnostic considerations in infants and children with cyanosis. *Pediatr Ann.* 2015;44(2):76–80.
62. Roth P. Pulse oximetry and the neonate. *Pediatr Rev.* 2016;37(9):402–5.
63. Mathur NB, Gupta A, Kurien S. Pulse oximetry screening to detect cyanotic congenital heart disease in sick neonates in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr.* 2015;52(9):769–72.
64. Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* [Internet]. 2008;84(11):709–16. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378208001539>
65. Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-Type Natriuretic Peptide: Biomarker of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn? *Am J Perinatol.* 2015;32(11):1045–9.
66. Vijlbrief DC, Benders MJNL, Kemperman H, Van Bel F, De Vries WB. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* [Internet]. 2012;160(1):111-115.e1. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.038>
67. R NIR, María D, Pinzón C, Lina E, Hernández M, Daniel E, et al. Saturación de oxígeno en unidades de recién nacidos a 2640 metros sobre el nivel del mar . Newborn units oxygen saturation at 2640 meters above sea level . 2017;20(2):78–83.
68. Niederbacher Velásquez J, García Niño M, Gómez Moya G. Valores de referencia de saturación arterial de oxígeno mediante pulso-oximetría en niños sanos de Bucaramanga. *MedUNAB.* 2003;63–9.



8. Anexos

Anexo 1. Dispositivos médicos usados en el diagnóstico

- **Equipo de rayos X (para radiografía de tórax)**

Los equipos de rayos X crean imágenes mediante el uso de ondas electromagnéticas de los tejidos y las estructuras del cuerpo; los rayos X forman parte de las radiaciones electromagnéticas, se propagan en el espacio a la velocidad de la luz y tienen la posibilidad de atravesar cuerpos opacos y de ionizar la materia, fenómeno que favorece su aplicación en la medicina[1]. Los huesos y los tejidos del cuerpo absorben distintas cantidades de radiación, que se muestran en las radiografías en tonos de negro, gris y blanco, las radiografías se usan para determinar muchas afecciones, como huesos rotos, problemas pulmonares y algunos tipos de cáncer [2].

Clasificación tecnológica: debido a la variedad de aplicaciones, distintas organizaciones han determinado clasificar teniendo en cuenta su función; el sistema universal de nomenclatura para dispositivos médicos, del instituto ECRI, UMDNS (Universal Medical Device Nomenclature System) clasifica los dispositivos de RX con la siguiente codificación [2].

- Detectores, rayos X, radiografía digital [20-791]
- Sistemas radiográficos digitales [18-430]
- Unidades radiográficas móviles [13-272]
- Unidades radiográficas, mamografía [12-425]
- Unidades radiográficas, dentales, extraorales [18-427]
- Unidades radiográficas, dentales, intraorales [18-426]
- Sistemas radiográficos, digitales, de tórax [18-431]
- Unidades radiográficas, tórax, automatizadas [18-425]
- Unidades radiográficas, tórax, manual [18-428]
- Sistemas radiográficos, digitales, mamográficos [18-432]
- Unidades radiográficas, mamografía [12-425]
- Sistemas estereotácticos, guiados por imágenes, biopsia, mamográfico [17-833]
- Unidades fluoroscópicas, portátiles [18-434]
- Unidades radiográficas / fluoroscópicas, móviles [11-758]
- Unidades radiográficas / fluoroscópicas, móviles, extremidades [18-435]
- Sistemas de simulación de radioterapia, basados en tomografía computarizada [20-548]

En Colombia actualmente no se cuenta con estándar semántico para dispositivos médicos (DM); conforme al decreto 4725 del 2005, los equipos de rayos X están



clasificados como DM activos destinados a emitir radiaciones ionizantes, con fines diagnósticos y de riesgo alto IIB [3].

Principio de Funcionamiento: para proporcionar un haz de rayos x suficiente para crear imágenes, se debe suministrar alto voltaje y suficiente corriente eléctrica al tubo de rayos x [1], por esta razón los equipos tienen integrado un transformador elevador encargado de aumentar el voltaje recibido de la fuente de alimentación (120-220 voltios) y un rectificador que convierte la corriente alterna (CA) en corriente continua (CC) al mismo tiempo que restringe el flujo de corriente en una dirección hacia el tubo de rayos x para evitar daños en el filamento interno del tubo [4].

El ensamblaje del tubo de rayos x está compuesto por un cátodo (-) con un filamento caliente que produce electrones cuando es sometido al calor mediante el paso de energía eléctrica y un ánodo (+) que es el material blanco contra el cual chocan los electrones para producir rayos x [1]. El ánodo del tubo de rayos X puede ser fijo o giratorio. Un ánodo estacionario es una placa rectangular de bloque de tungsteno, generalmente montado sobre un cilindro de cobre que aumenta la capacidad térmica y velocidad de enfriamiento del ánodo; el calor se disipa desde el ánodo a través del cobre sumergido en aceite hasta un escudo metálico y el aire circundante. Un ánodo giratorio es un disco con una banda de tungsteno que puede girar aproximadamente a 3,000 revoluciones por minuto, distribuyendo el calor producido durante una exposición, lo que promueve el enfriamiento y prolonga la vida útil del ánodo[2],[5].

La calidad de la imagen y la vida útil del ánodo dependen del tamaño del punto focal dado que direccionan el flujo de electrones sobre un área específica del ánodo donde se origina el haz de rayos X. Los puntos focales más pequeños producen imágenes de rayos X más nítidas, pero también concentran el calor generado, lo que puede provocar picaduras en el objetivo y disminuir la vida útil del ánodo [6]. Los rayos X se producen en el tubo de rayos X cuando una corriente de electrones, acelerada a altas velocidades por un suministro de alto voltaje del generador de rayos X choca con el ánodo objetivo del tubo. La carcasa del tubo de rayos X proporciona protección física y mecánica para el tubo de rayos X. Los rayos X ingresan al cuerpo del paciente y algunos de ellos se atenúan, es decir, son absorbidos o dispersados por el tejido que golpean. Los rayos X que no se atenúan atraviesan al paciente y llegan al casete de película [5].

Los voltajes de los equipos de rayos X se miden en Kilovoltios (Kv) y las corrientes en miliamperios (mA), las corrientes de tubo de rayos X más altas o los ajustes de kV permiten ajustar tiempos de exposición cortos que minimizan la borrosidad de la imagen radiográfica (causada por el movimiento del paciente o del órgano). Algunas unidades tienen programas anatómicos integrados para ayudar a los tecnólogos a determinar las cantidades de dosis adecuadas [4],[7] ,[1].



Suministros para usar la tecnología: En la siguiente tabla se identifican las partes o accesorios que hacen parte del dispositivo medico como componentes o suministros para su funcionamiento.

Componentes equipo Rayos X

Parte	Descripción
Mesa radiológica	Pueden ser fijas o basculantes, deben ser resistentes para soportar pacientes con pesos elevados, permitir diferentes tipos de movimientos, radiolúcidas para permitir el paso de los rayos. Debajo de la mesa se encuentra el “Bucky” portachasis puede ser de mesa o pared, sujeta el chasis que tiene adentro la película radiográfica y la rejilla antidifusora, debe permitir desplazar el chasis de un lugar a otro. Las rejillas antidifusoras formadas por láminas de plomo previenen la radiación dispersa [6][8].
Generador de alta tensión	Cómo su nombre lo indica tiene como función generar corrientes y voltajes elevados al tubo necesarios para la formación de rayos X [8].
Tubo de rayos X	Componente principal del equipo puesto que es donde se genera la radiación electromagnética, está conformado por un ánodo y cátodo insertado en una ampolla de vidrio que mantienen diferencia de potencial, la capacidad de alta tensión del tubo está entre 120-150 Kv [6][8] .
Panel de control	Puede ser análogo o digital, la mayoría de los equipos permiten graduar los valores de tensión (Kv) y de corriente tiempo (mAs) y escoger el tipo de foco (fino o grueso); el obturador (sistema de disparo) cuenta con 2 posiciones, rotación del ánodo y otra para realizar el disparo, selector de exposición (Bucky, mural o mesa), algunos tienen preestablecidas las regiones del cuerpo a estudiar [8] .
Colimador	Protege al paciente al confinar la forma y el tamaño del haz de rayos X, disminuye la radiación dispersa, permite ajustar y dirigir de acuerdo a la región anatómica de interés, reduce la dosis y mejora la calidad de la imagen [2], [8].
Carcasa	Proporciona protección contra alto voltaje, calor y la radiación para el tubo de rayos X. La carcasa de metal, que está conectada a tierra eléctricamente y bien aislada, permite que el tubo resista hasta 150 kv[2].
Rejillas radiográficas	Tiras de lámina de plomo intercaladas con aluminio o plástico, permiten que el tubo de rayos X se incline a lo largo de la rejilla sin pérdida de radiación primaria[2].
Película o detector digital	<p>Película: En equipos análogos permite la recepción de las imágenes, está compuesto por dos pantallas intensificadoras fabricadas con material fluorescente. Los rayos x son transformados en fotones de luz en el momento que inciden sobre la película lo que favorece la generación de la imagen[2], [8].</p> <p>Detectores digitales: A diferencia de los equipos análogos que utilizan</p>



	<p>chasis y película, en los equipos digitales, los rayos X emergen del paciente hasta llegar a un detector digital que transforma la energía absorbida en imágenes.</p> <p>Actualmente existen diferentes alternativas para la detección digital de imágenes, por ejemplo, tecnologías que usan placas de fosforo foto estimulante, conocidas como radiografía computada (RC), además tecnologías basadas en detectores electrónicos más conocidas como radiografía digital (RD).</p>
--	--

Fuente IETS a partir de

<https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Systems.-General-Purpose.aspx?tab=2>

Condiciones especiales y recomendaciones de uso: los rayos X emiten radiación ionizante, la cual es un tipo de radiación que puede dañar tejido vivo, es importante tener en cuenta la relación que existe entre los riesgos, la dosis y el tiempo de la radiación, el riesgo aumenta con la cantidad de exposición acumulada durante toda la vida, dosis altas de radiación pueden llegar a lesionar la piel, el cristalino e incluso provocar la muerte después de cierto tiempo de producida la radiación[6], con dosis de radiaciones bajas, el riesgo es menor puesto que hay más probabilidades que se reparen los daños, sin embargo existe un riesgo a largo plazo de aparición de cáncer dado que puede tardar años para que aparezca, el riesgo es mayor para los niños y los adolescentes puesto que son más sensibles a la radiación que los adultos [9].

Incidentes y eventos adversos: después de realizar la búsqueda en la base de datos proporcionada por el INVIMA, se encuentran las alertas sanitarias y los eventos o incidentes asociados a sistemas de rayos X desde el año 2015-2019 en Colombia en las siguientes tablas.

- **Alertas sanitarias**

Las alertas sanitarias tienen como propósito informar cualquier situación de riesgo potencial que pueda conllevar a que se presenten potenciales eventos adversos serios sobre los pacientes o usuarios, a continuación, se mencionan algunas.

Alertas sanitarias relacionadas a sistema de rayos X.

Informe de Seguridad	DM	Descripción
----------------------	----	-------------



DI1902-122	Sistema de Rayos X cardiovascular Allura Xper Philips	El fabricante informa que, si se usa un interruptor de pedal frecuentemente en una alfombra antifatiga, en una superficie no plana o en el pedestal, los pedales del interruptor pueden doblarse, resultando en una incapacidad intermitente o continua para hacer imágenes o exposiciones de fluoroscopia en vivo.
DI1904-342	Sistema de Rayos X Convencional Móvil Philips	El fabricante informa que se puede presentar un movimiento inesperado, que solo se podrá detener al activar la parada de emergencia.
DI1904-472	Equipo de rayos X para cirugía arco en C Siemens	El fabricante informa que cuando se utiliza el equipo de forma continuada a tensiones de hasta 125 KV durante un periodo de tiempo prolongado aumenta el desgaste de los componentes de generación de la radiación, además el riesgo que se produzca un fallo prematuro del monobloque y pérdida de imágenes de rayos X.
DI1907-781	Sistema de rayos X cardiovascular Allura Xper Philips	El fabricante ha detectado que, bajo determinadas condiciones, al realizar un procedimiento utilizando el modo de control de cine, el software de control automático de exposición puede configurar los factores de la técnica de forma que las emisiones de radiación resultan demasiado bajas para obtener imágenes de diagnóstico útiles.
DI1907-851	sistema de rayos X arcos móviles en "C" General Electric	El fabricante ha detectado que una placa del sistema dentro del brazo en "C" puede fallar, de presentarse dicha situación se perdería la funcionalidad de imágenes.
DI1907-785	Sistema de rayos X Samsung	El fabricante informa que ha detectado un problema relacionado con el funcionamiento del gancho de seguridad en la columna que da apoyo al brazo, consiste en la posibilidad de daño corporal en caso de que el cableado de la columna se rompa.
DI1908-904	Sistema digital de rayos X y de radiografía Agfa	El fabricante informa que ha detectado que el equipo referenciado puede presentar un movimiento no intencionado de la suspensión del techo después de soltar el botón "Auto-center", lo cual ocasionaría un alto impacto mecánico por presión excesiva del equipo sobre el paciente.



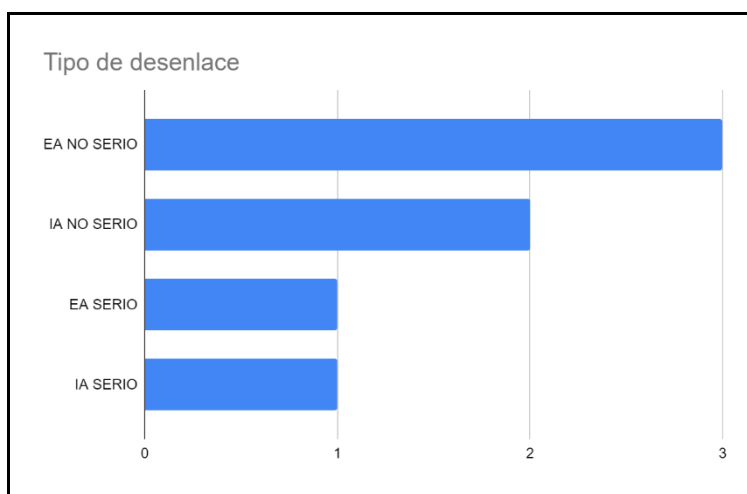
DI1810-940	Sistema de Rayos X Digital Carestream	El fabricante informa potencial mal funcionamiento de la columna de elevación del soporte del techo, los cables de sujeción pueden romperse ocasionando que el brazo se caiga durante la colocación del paciente.
------------	---------------------------------------	---

Fuente: Base de datos INVIMA.

- **Eventos e incidentes adversos**

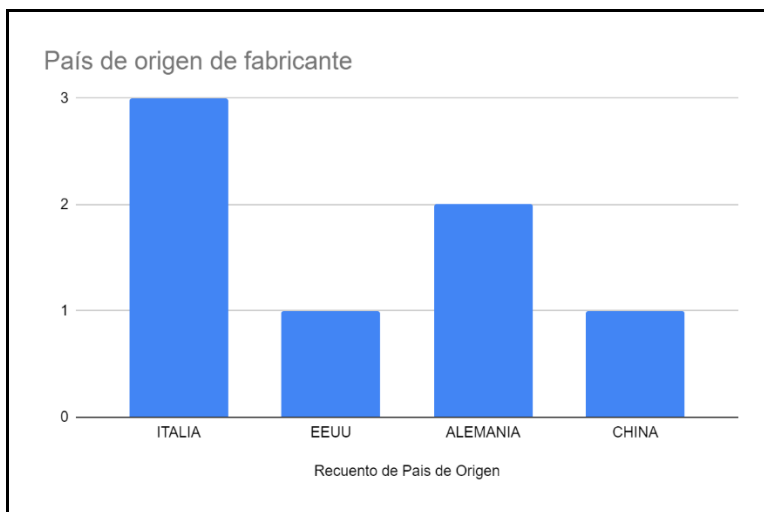
Se encuentran 7 reportes en Colombia de eventos e incidentes adversos asociados a equipos de rayos X. En la ilustración 1, se puede evidenciar que uno de los reportes es de un evento adverso serio (EA SERIO) tres de los reportes estas asociados a eventos adversos no serios (EA NO SERIO); los casos reportados corresponden a equipos fabricados en Italia por Intermedical y Alemania por Siemens y Philips, ver ilustración 2.

Ilustración 1. Desenlace ocasionado



Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA

Ilustración 2. País de origen del fabricante



Fuente IETS a partir de base de datos INVIMA.

Equipos de radiografía con permiso de comercialización.

Después de realizar la búsqueda en la base de datos del INVIMA de registros sanitarios, se encontraron 49 equipos de rayos X con permiso de comercialización en Colombia (ver anexo 1), es importante mencionar que la búsqueda se realiza con las palabras “Sistema de rayos X” y “Equipo de rayos X” filtrando por grupo, médico quirúrgico y por nombre del producto.

Tecnologías relacionadas con los rayos X

La aplicación de rayos X en la medicina ha permitido avances en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. A través de diversos dispositivos médicos que brindan información importante del cuerpo se ha logrado adquirir imágenes que permiten detectar, caracterizar y dar tratamiento a diferentes partes del cuerpo, algunos de ellos se mencionan a continuación.

Dispositivos médicos que utilizan rayos X

Tecnología	Aplicación	Descripción
Mamografía	Diagnóstica	Sistema de diagnóstico de rayos x, para caracterizar masas mamarias y guiar procedimientos como aspiraciones con aguja y biopsias, proporciona imágenes de la glándula mamaria en 2D y 3D [6][10].
Tomografía	Diagnóstica	Técnica radiográfica de diagnóstico no invasiva que permite la toma de imágenes de cualquier parte del cuerpo, implica la reconstrucción de un plano tomográfico del cuerpo (un corte) a partir de una gran cantidad de



		mediciones de absorción de rayos X recogidas durante una exploración alrededor de la periferia del cuerpo [11][6].
Fluoroscopia	Diagnóstica	Se realiza generalmente con un tubo de rayos x que se encuentra bajo la mesa de exploración para adquirir imágenes en tiempo real que son proyectadas a un monitor de televisión[12]
Angiógrafo	Diagnóstica	Sistema de diagnóstico que incluye una gran variedad de configuración de equipos de rayos X fluoroscópicos. Es la modalidad predominante de obtención de imágenes vasculares porque proporciona imágenes en tiempo real de los vasos sanguíneos y la actividad de los órganos vasculares para evaluar la permeabilidad de los vasos sanguíneos después de un traumatismo, enfermedad o cirugía [13].
Densitómetro óseo	Diagnóstica	Utiliza una fuente de rayos X de energía dual para evaluar la densidad mineral ósea y el contenido mineral óseo en el esqueleto axial. El propósito principal de estas mediciones no invasivas es detectar disminuciones cuantitativas en la masa ósea relacionadas con enfermedades óseas metabólicas como la osteoporosis y evaluar la eficacia del tratamiento [14].
Unidades radiológicas dentales	Diagnóstica	Se utilizan para obtener imágenes de la dentición, la anatomía dental individual y los problemas dentales en pacientes adultos y pediátricos, así como para la planificación y evaluación de ortodoncia [15].
Acelerador lineal (LINACS)	Terapéutica	Se utilizan en la radioterapia de haz externo para tratar el cáncer. Los Linacs emiten un haz bien definido de radiación de fotones de rayos X uniformemente intensos a diferentes energías, dependiendo del acelerador. Las unidades de cobalto y los linacs de baja energía se utilizan principalmente para tratar el cáncer de huesos y los tumores de cabeza, cuello y mama. Los linacs de alta energía se utilizan para tratar neoplasias profundas y tumores de la pelvis y el tórax [16].

Fuente: Base de datos Invima

Aplicaciones

Unidades radiográficas de tórax: Son utilizadas para obtener imágenes radiográficas del tórax, permite el diagnóstico previo de enfermedades pulmonares como infecciones agudas y neoplasias malignas crónicas, para indicar si es necesario realizar pruebas de diagnóstico adicionales como la tomografía. Por lo tanto, es uno de los procedimientos de diagnóstico realizado con más frecuencia en el mundo [5].



Registros sanitarios otorgados por INVIMA

Registro sanitario (RS)	Vencimiento	Titular	DM
INVIMA 2019EBC-0003260-R1	2029-07-16	GE HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X ARCOS MOVILES EN "C" GENERAL ELECTRIC.
INVIMA 2020EBC-0004580-R1	2030-04-03	RAYOS X TECNOLOGÍA RADIOLÓGICA S.A.S	SISTEMA CONVENCIONAL DE RAYOS X - SISTEMA DE RAYOS X, PARTES Y ACCESORIOS RTR
INVIMA 2019EBC-0005021-R1	2029-10-15	PHILIPS MEDICAL SYSTEMS NEDERLAND B.V.	SISTEMA DE RAYOS X DIGITAL DIGITAL DIAGNOST PHILIPS
INVIMA 2011EBC-0008306	2021-12-20	GILMEDICA S.A.	SISTEMA DE RAYOS X ARCO EN C WANDONG MEDICAL,
INVIMA 2011EBC-0008115	2021-11-17	GILMEDICA S.A.	SISTEMA DE RAYOS X DIGITAL WANDONG MEDICAL, ACCESORIOS Y REPUESTO
INVIMA 2011EBC-0008352	2021-12-23	C.R. EQUIPOS S. A	SISTEMA DE RAYOS X MÓVIL, ACCESORIOS Y REPUESTOS. POSKOM
INVIMA 2013EBC-0009841	2023-05-06	INTELNET MEDICA S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X ARCO EN C - FLUOROSCOPIA
INVIMA 2013EBC-0010436	2023-10-07	DENTAL GROUP INC S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X FLUOROSCOPIA, DE USO GENERAL, PORTABLE, DIGITAL, SOFTWARE (ACTUALIZACIONES), ACCESORIOS Y REPUESTOS
INVIMA 2014EBC-0011484	2024-07-09	RAYOS X TECNOLOGÍA RADIOLÓGICA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X JPI
INVIMA 2014EBC-0011277	2024-05-20	INNOVAMED LTDA.	SISTEMA DE RAYOS X DIAGNÓSTICO
INVIMA 2014EBC-0011673	2024-08-14	AGFA GEVAERT COLOMBIA LTDA	INSTRUMENTOS MÉDICOS CON RAYOS -X Y SOFTWARE ASOCIADOS - D2RS, DIAGNÓSTICO-D800 - SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2014EBC-0011658	2024-08-08	GONZALEZ ZULUAGA JAIME ALBERTO /EQUIMEDICOS	SISTEMA DE RAYOS X, DIAGNOSTICO, MÓVIL, ANÁLOGO
INVIMA 2014EBC-0012010	2024-10-31	SOLUCIONES MÉDICAS COMERCIAL S.A. DE C.V.	SISTEMA DRX ASCEND/ SISTEMA DE RAYOS X DIGITAL DIRECTO PARA TOMAS DE



Registro sanitario (RS)	Vencimiento	Titular	DM
			ESTUDIOS RADIOLOGICOS
INVIMA 2015EBC-0013101	2025-06-12	SOPORTE VITAL S.A.	SISTEMA MÓVIL DE X-RAYO/ SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2015EBC-0013408	2025-08-19	ECO AMERICA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2015EBC-0013794	2025-10-19	SOLUCIONES MÉDICAS COMERCIAL S.A. DE C.V.	SISTEMA DE RAYOS X CARESTREAM DRX - EVOLUTION / SISTEMA ESTACIONARIO DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-0014851	2026-06-21	QUIRURGIL S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X DIAGNOSTICO, TOMÓGRAFO COMPUTARIZADO HDIAGNÓSTICO
INVIMA 2016EBC-0014902	2026-07-07	SOLUCIONES MÉDICAS COMERCIAL S.A DE C.V.,	SISTEMA DE RAYOS X - MOTION MOBILE X-RAY SYSTEM - SISTEMA DE RAYOS X MOVIL
INVIMA 2016EBC-0014905	2026-07-07	QUIRURGIL S.A.S.	CLINODIGIT OMEGA SYSTEM - ITALRAY / SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-0015486	2026-11-16	QUIRURGIL S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X, X- FRAME/ SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2017EBC-0015827	2027-01-24	SG HEALTHCARE CO; LTD	SISTEMA DE RAYOS X, DE DIAGNÓSTICO, DE USO GENERAL, ANÁLOGO
INVIMA 2017EBC-0016335	2027-05-24	BMK OPTICAL EQUIPMENT LTDA.	SISTEMA DE RAYOS X CONVENCIONAL
INVIMA 2017EBC-0016459	2027-06-21	VATECH CO, LTD.	SISTEMA DE RAYOS X, DIAGNOSTICO, PORTATIL ANÁLOGO
INVIMA 2017EBC-0017397	2027-12-27	SG HEALTHCARE CO., LTD	SISTEMA DE RAYOS X, DIAGNOSTICO, PROPÓSITOS GENERALES, PORTATIL, ANALOGO /
INVIMA 2018EBC-0017476	2028-01-17	ANDES MED S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X FLUOROSCOPIA DE PROPÓSITO GENERAL, MÓVIL, DIGITAL
INVIMA 2018EBC-0017455	2028-01-02	ANDES MED S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X PARA DIAGNÓSTICO, PORTÁTIL, ANÁLOGO
INVIMA 2018EBC-0017705	2028-03-07	ANDES MED S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X MAMOGRAFICO
INVIMA 2018EBC-	2028-06-06	M&D MEDICAL	SISTEMA DE RAYOS X



Registro sanitario (RS)	Vencimiento	Titular	DM
0018122		DEVICES S.A.	FLUOROSCOPIO DE USO GENERAL, MÓVIL, DIGITAL
INVIMA 2018EBC-0017900	2028-04-17	ET SERVICES S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2019EBC-0020047	2029-07-05	TECNICA ELECTRO MEDICA S.A.	SISTEMA DE RAYOS X
INVIMA 2020EBC-0021915	2030-08-04	OG INGENIERIA MEDICA S.A.S	SISTEMA DE RAYOS X, ABSORCIÓN MÉTRICA ÓSEA
INVIMA 2020EBC-0021535	2030-04-20	RAYOS X TECNOLOGÍA RADIOLÓGICA S.A.S.	SISTEMA DE RAYOS X DE DIAGNÓSTICO
INVIMA2019EBC-0002444-R1	2029-11-13	SIEMENS HEALTHCARE S.A.S	EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL SIEMENS/ EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL
INVIMA 2019EBC-0003588-R1	2029-11-07	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A	EQUIPO DE RAYOS X CONVENCIONAL
INVIMA 2010EBC-0005667	2020-10-01	L.A.S. ELECTROMEDICINA S.A.S.	EQUIPO DE RAYOS X FIJO MODELOS AM1 Y AM2
INVIMA 2010EBC-0006200	2020-10-01	C.R. EQUIPOS SA	EQUIPO MÓVIL DE RAYOS X DE ALTA FRECUENCIA,
INVIMA 2010EBC-0006304	2020-09-15	SOPORTE VITAL S.A.	EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL PERLONG MEDICAL
INVIMA 2011EBC-0006884	2021-02-15	ARIBEX INC.	EQUIPO DE RAYOS X ARIBEX
INVIMA 2011EBC-0007552	2021-07-15	JOMEDICAL S.A.S	EQUIPO DE RAYOS X PORTATIL INTERMEDICAL
INVIMA 2011EBC-0008353	2021-12-23	LIBCOM DE COLOMBIA SAS	SISTEMA RADIOGRÁFICO UNIVERSAL MOTORIZADO PARA APLICACIONES GENERALES - EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2012EBC-0008864	2022-06-28	REPRESANDER S.A.	EQUIPO DE RAYOS X MÓVIL GMM
INVIMA 2013EBC-0009710	2023-04-03	PARAMEDICOS S.A.	EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2013EBC-0010234	2023-08-20	SHIMADZU LATIN AMERICA S. A	EQUIPO DE RAYOS X, ACCESORIOS Y REPUESTOS
INVIMA 2015EBC-0013602	2025-09-08	PROMED COLOMBIA SAS	EQUIPO RADIOGRÁFICO DE ALTA FRECUENCIA DE RADIO-X / EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-0015130	2026-08-31	SONOCARE SAS	SISTEMA DE RADIOGRAFÍA DIGITAL/ EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2016EBC-	2026-07-25	INTECMEDICS S.A.S.	EQUIPO DE RAYOS X DIGITAL



Registro sanitario (RS)	Vencimiento	Titular	DM
0014967		INGENIERIA Y SISTEMAS MÉDICOS	DE ALTA FRECUENCIA SISTEMA DE ARCO EN C
INVIMA 2018EBC-0019153	2028-12-26	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A	EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2019EBC-0020440	2029-09-17	TOP MEDICAL SYSTEMS S.A.	EQUIPO DE RAYOS X
INVIMA 2020EBC-0021517	2030-04-14	DE GOTZEN S.R. L	EQUIPO DE RAYOS X X-MIND PRIME, ACCESORIOS Y REPUESTOS

Fuente: Registros sanitarios Invima

Referencias

- [1] S. C. Bushong, *Manual de Radiología Para Técnicos: Física, Biología Y Protección Radiológica*. Elsevier Health Sciences, 2017.
- [2] "Radiographic Systems, General-Purpose." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Systems,-General-Purpose.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]
- [3] M. Salud, "Decreto 4725 de 2005," *Ministerio de Salud y Protección Social*, 2005.
- [4] "Radiographic Units, Mobile." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Units,-Mobile.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
- [5] "Log In." [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Units,-Chest.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
- [6] Mora Frenk Julio, Barajas Ruelas Enrique, Berumen Velazquez Adriana, "Guía tecnológica N° 32 Rayos X, sistema," *CENETEC SALUD*, Apr. 2006 [Online]. Available: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/biomedica/guias_tecnologicas/32gt_rayosX.pdf
- [7] "Unidades radiográficas móviles." [Online]. Available: <http://www.elhospital.com/temas/Unidades-radiograficas-moviles+8087747?pagina=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
- [8] I. Fleitas Estevez, R. de la Mora Machado, and H. J. González Correa, "Guía de gestión e incorporación de tecnología: radiología de propósitos generales: guía de gestión e incorporación de tecnología," in *Guía de gestión e incorporación de tecnología: radiología de propósitos generales: guía de gestión e incorporación*



de tecnología, 2009, pp. 50–50.

- [9] “Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección.” [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures>. [Accessed: 21-Aug-2020]
- [10] “Scanning Systems, Ultrasonic, Mammographic.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Scanning-Systems,-Ultrasonic,-Mammographic.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
- [11] “CT Scanners.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/CT%20Scanners.aspx>. [Accessed: 20-Aug-2020]
- [12] “Log In.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Fluoroscopic-Systems,-General-Purpose.aspx?tab=2>. [Accessed: 20-Aug-2020]
- [13] “Radiographic/Fluoroscopic Systems, Angiography/Interventional; Cardiovascular.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Fluoroscopic-Systems,-Angiography.aspx>. [Accessed: 21-Aug-2020]
- [14] “Densitometers, Bone, Dual-Energy Absorptiometry; Ultrasonometers, Bone.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Densitometers,-Bone.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]
- [15] “Radiographic Units, Dental; Radiographic Systems, Digital, Dental.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Radiographic-Units,-Dental;-Radiographic-Systems,-Digital,-Dental.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]
- [16] “Linear Accelerators; Radiotherapy Units, Cobalt.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Linear-Accelerators;-Radiotherapy-Units,-Cobalt.aspx?tab=2>. [Accessed: 21-Aug-2020]

- **Analizador de gases arteriales y electrolitos**

Equipo destinado al estudio e interpretación del estado de la función primaria del aparato respiratorio, brindando información importante del aporte de oxígeno al organismo y la eliminación del anhídrido carbónico del mismo[1]. Además, indican la interacción de los pulmones y los riñones para mantener el PH normal en la sangre (equilibrio ácido-base).

La gasometría es una prueba que se realiza en sangre arterial, venosa, mezcla o capilar y que se usa para determinar las presiones parciales de gases en sangre: pCO₂ (dióxido de carbono) y pO₂ (oxígeno), el pH de la sangre y la concentración de bicarbonato: HCO₃⁻. El análisis de electrolitos y metabolitos se puede realizar



con sangre arterial, venosa, mezcla o capilar y se miden para garantizar y evaluar si estos están en equilibrio[2].

El análisis de gases arteriales permite, conocer las respuestas a tratamientos farmacológicos o intervenciones terapéuticas, además, brinda información de la evolución de patologías relacionadas con problemas en el intercambio gaseoso. [3]. Comprende la medición del pH y los gases sanguíneos, siendo una práctica habitual para el diagnóstico y monitoreo de los pacientes en estado crítico, que abarcan diversas patologías, como son las de origen respiratorio y/o metabólicas

Clasificación:

El sistema universal de nomenclatura para dispositivos médicos, del instituto ECRI, UMDNS (Universal Medical Device Nomenclature System) clasifica los analizadores de gases arteriales con la siguiente codificación[4]

- Analizadores, punto de atención, sangre total, gases / pH [18-510]
- Analizadores, en el lugar de atención, sangre total, gases / pH / electrolitos [18-511]
- Analizadores, punto de atención, sangre total, gases / pH / electrolitos / metabolitos [18-853]
- Analizadores, punto de atención, sangre total, multianalito [18-509]

En Colombia actualmente no se cuenta con estándar semántico para dispositivos médicos (DM); conforme al decreto 4725 del 2005, los analizadores de gases arteriales y electrolito están clasificados como DM de apoyo diagnóstico y de riesgo moderado IIA[5]

Principio de funcionamiento:

Los analizadores de gases arteriales se basan en la determinación de:

- pH: Electrodo de vidrio compuesto, por dos compartimentos independientes. El primero de ellos, la cámara de medición, tiene una membrana de vidrio únicamente permeable para los H⁺. La segunda contiene un electrodo de referencia estable, generalmente de mercurio (calomel). Es lineal, relativamente estable y fácil de calibrar [1].
- Po₂: Electrodo de Clark, formado por un cátodo de platino y un ánodo de cloruro argéntico unidos mediante puente electrolítico de cloruro potásico y con voltaje polarizante de 0,5-0,6 voltios [1].



- PCO₂: Electrodo de severinghaus, electrodo de pH estándar sumergido en una solución tamponada de bicarbonato sódico y separado de la muestra sanguínea por una membrana que únicamente permite el paso de CO₂ [1].

Con el desarrollo completo de los electrodos de medida, las cámaras de mediciones de los gasómetros albergan en su interior los electrodos básicos con sus respectivos ánodos y cátodos a excepción del electrodo de PH, se encuentran sumergidos en un líquido electrolito a una temperatura constante de 37°C y separados por una membrana de espesor y material adecuado. En la actualidad los equipos de gasometría realizan la medida de electrolitos a través de electrodos de ion selectivo (ISE) que además permiten determinar los niveles de hemoglobina total, hematocritos, glucosa y lactato, con información completa, y sobre todo rápida de la oxigenación, ventilación, estado ácido base, y metabolismo electrolítico del paciente grave [3].

Parámetros de los gases arteriales

- pH: Los valores normales se encuentran entre 7.35 a 7.45, expresa numéricamente su mayor o menor grado de acidez. Equivale a la concentración de hidrogeniones (H⁺) existente en sangre[1].
- PCO₂: Presión ejercida por el CO₂ libre en plasma. Se expresa en mmHg, torr o kPa, su valor normal está entre 35-45 mmHg [1].
- PO₂: Valor de presión parcial de oxígeno en sangre, su valor normal es superior a 80 mmHg depende a la edad, hace referencia a la presión ejercida por el oxígeno disuelto en el plasma, se expresa en mmHg, torr o kPa[1].
- Saturación de oxihemoglobina: porcentaje de hemoglobina que se halla unida reversiblemente al Oxígeno, en un individuo sano su valor normal es superior a 90%[1].
- P50: Permite conocer la semejanza de la hemoglobina con el O₂, esta definida como la que corresponde a un valor de S02% del 50%, a 37 °C, con PCO₂ de 40 mmHg y pH de 7,4. Los valores normales en un adulto sano se encuentran en los rangos entre 26 y 28 mmHg. Su disminución implica un aumento de la afinidad de la hemoglobina por el O₂ y viceversa [1].
- Contenido de O₂: Refleja el porcentaje de O₂ presente en la sangre por unidad de volumen y equivale a la suma de la cantidad disuelta en plasma (P02) y de la unidad a la hemoglobina (S02%). Se expresa en volúmenes por cien (vols%). En el individuo sano, su valor en sangre arterial oscila alrededor de los 20 vols%[1].



Condiciones especiales y precauciones de uso:

Control de calidad y calibración de los gasómetros: La exactitud y calidad del equipo depende de los electrodos, su mantenimiento y del profesional que lo utiliza. Es necesario realizar un estricto y correcto control de calidad, mediante la verificación de la exactitud del aparato de medición a través de la comparación de muestras-patrón de valor conocido con los resultados obtenidos, comparar resultados entre diferentes aparatos y realizar un mantenimiento regular de los demás instrumentos que intervienen en el proceso. El proceso de calibración es diferente al control de calidad, cuando se realiza calibración consiste en ajustar el resultado de un instrumento determinado con un estándar conocido, al objeto de su exactitud[1]..

Analizadores con permiso de comercialización en Colombia: después de realizar la búsqueda en la base de datos del INVIMA de registros sanitarios, se encontraron 5 Analizadores con permiso de comercialización en Colombia (ver anexo 1.), es importante mencionar que la búsqueda se realiza con las palabras “Analizador de gases sanguíneo” y “gases arteriales”, filtrando por grupo, médico quirúrgico; se excluyen los dispositivos de US con fines estéticos, terapéuticos y odontológicos.

sanitarios otorgados por INVIMA

Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
ANALIZADOR DE GASES SANGUÍNEOS Y ELECTROLITOS	INVIMA 2017DM-0016437	2027-06-20	METROTEK / JULIAN RUEDA
ANALIZADOR DE GASES SANGUÍNEOS	INVIMA 2018DM-0018868	2028-11-01	METROTEK / JULIAN RUEDA
ANALIZADOR DE GASES ARTERIALES RADIOMETER MEDICAL APS	INVIMA 2018DM-0002370-R1	2028-07-23	INSTRUMENTACION S.A.
ANALIZADOR GASES ARTERIALES /POTENCIOMETRÍA, AMPEROMETRÍA, CONDUCTIMETRÍA	INVIMA 2016DM-0014976	2026-07-27	SIEMENS HEALTHCARE S.A.S
ANALIZADOR DE GASES ARTERIALES Y ELECTROLITOS PARA LABORATORIO CLÍNICO	INVIMA 2018DM-0018673	2028-09-26	ROCHEM BIOCARE COLOMBIA S.A.S

Referencias

- [1] R. Rodríguez-Roisin, “Normativa sobre la gasometría arterial,” *Archivos de Bronconeumología*, vol. 34, no. 3, pp. 142–153, Mar. 1998.
- [2] E. Agudelo and M. C. Zapata, “MANUAL DE ESPECIFICACIONES TÉCNICAS



DE EQUIPOS BIOMÉDICOS PARA INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN 2018,” *Gobernación de Antioquia. Colombia*, 2018.

- [3] A. Cortés-Telles, L. G. Gochicoa-Rangel, R. Pérez-Padilla, and L. Torre-Bouscoulet, “Gasometría arterial ambulatoria. Recomendaciones y procedimiento,” *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, vol. 78, no. S2. pp. 157–163, 2019 [Online]. Available: <http://diagnostico.doi.org/10.35366/nts192i>
- [4] “Point-of-Care Analyzers, Blood Gas/pH; Chemistry; Electrolyte.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Point-of-Care-Analyzers,-Blood-Gas-pH;-Chemistry;-Electrolyte.aspx>. [Accessed: 30-Aug-2020]
- [5] M. Salud, “Decreto 4725 de 2005,” *Ministerio de Salud y Protección Social*, 2005.

- **Ultrasonido**

La ultrasonografía es una técnica de diagnóstico médico basada en la acción de ondas de ultrasonido (US). Las imágenes se obtienen mediante el procesamiento de los haces ultrasónicos (ecos) reflejados por las estructuras corporales [1]. Los sistemas de escaneo ultrasónico de uso general proporcionan imágenes bidimensionales (2D) en modo B de tejidos blandos sin someter a los pacientes a radiación ionizante, son usados para complementar otras modalidades de imagen[2].

Algunos sistemas incluyen transductores adicionales para facilitar el diagnóstico de procedimientos más especializados como los cardíacos, vasculares, endovaginales, endotraqueales o de partes pequeñas.

Clasificación Biomédica de la tecnología: el sistema universal de nomenclatura para dispositivos médicos, del instituto ECRI, UMDNS (Universal Medical Device Nomenclature System) clasifica los dispositivos de Ultrasonido con la siguiente codificación [2].

- Sistemas de escaneo, ultrasónicos, de uso general [15-976]
- Sistemas de escaneo, ultrasónico, abdominal [16-241]
- Sistemas de exploración, ultrasónicos, obstétricos / ginecológicos [15-657]
- Sistemas de escaneo, ultrasónicos, piezas pequeñas [18-052]
- Sistemas de exploración, ultrasónicos, vasculares [15-957]
- Sistemas de escaneo, ultrasónico, cardíaco [17-422]
- Sistemas de exploración, ultrasónicos, intravasculares [17-746]



En Colombia actualmente no se cuenta con estándar semántico para dispositivos médicos (DM); conforme al decreto 4725 del 2005, los equipos de ultrasonido están clasificados como DM de apoyo diagnóstico y de riesgo moderado IIA [3].

Principio de funcionamiento

El ultrasonido utiliza la técnica del eco pulsado; al pulsar eléctricamente un cristal y emitir un haz ultrasónico[1]. Para obtener imágenes de diagnóstico se utilizan frecuencias alrededor de 2-15 megahertz (MHz), para el escaneo vascular las frecuencias utilizadas van de los 5 a los 15 MHz y para el caso de escaneo intravascular las frecuencias van de los 15 a los 30 MHz [4].

Las ondas de ultrasonido son producidas por una sonda ultrasónica o transductor compuesto por materiales piezoeléctricos (materiales que convierten la energía eléctrica en energía acústica y viceversa), el cual puede emitir ondas de ultrasonido, así como detectar los ecos y convertirlos en señales eléctricas. Cuando el transductor envía un haz de ondas sonoras dentro del cuerpo, estas regresan y se reflejan (ecos) en el tejido, el transductor recibe algunas de estas ondas y genera señales eléctricas que son enviadas al escáner de ultrasonido. Estas señales se procesan y convierten en una imagen (sonograma)[2].

Utilizando la velocidad del sonido y el tiempo que tarda en regresar cada eco, el escáner puede calcular la distancia existente entre el transductor y el límite de los tejidos. Estas distancias son utilizadas para lograr imágenes bidimensionales de los tejidos y órganos [2].

Suministros para utilizar la tecnología: un sistema de escaneo ultrasónico típico consiste en:

- Formador de haz
- Unidad de procesamiento central
- Interfaz de usuario (por ejemplo, teclado, panel de control, trackball)
- Transductores o cabezales de escaneo
- Una o varias pantallas de video
- Dispositivo de almacenamiento de datos
- Fuente de poder o sistema de alimentación eléctrica.

Tipos de transductores

Dependiendo el tipo de examen a realizar los transductores emplean despliegues diferentes, ya sea para exámenes cardiovasculares, como para el tipo general, pueden lograr formas diferentes de despliegue, entre las que se encuentran: el despliegue rectangular para los lineales y en forma de cuña para los sectoriales[2].



Para el caso de los ultrasonidos de tipo intravascular, la imagen generada tiene forma de anillo, de dona o radial.

Tipos de transductores

Transductor	Característica
Convexos y Lineales	<ul style="list-style-type: none">• Formato de imagen rectangular.• Lineales: ideales para estudiar estructuras superficiales como la de la mama, la glándula tiroides o los vasos sanguíneos de las extremidades o el cuello, entre otras.• Convexos: Gracias a su forma de despliegue y su ángulo de emisión son ideales para estudiar zonas de difícil acceso y partes blandas del cuerpo. El gran ángulo de emisión ofrece una gran anchura de la imagen en zonas situadas a mayor profundidad [4].
Sectoriales	<ul style="list-style-type: none">• Su despliegue en forma de abanico permite explorar órganos de difícil acceso anatómico, por ejemplo, el corazón o las partes del hígado situadas detrás de las costillas.
Transesofágicos cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none">• Este transductor es introducido en el esófago del paciente, logrando señales bidimensionales de Doppler y de flujo de color casi libres de ruido gracias a la proximidad de éste con respecto al corazón.

Fuente IETS a partir de [4].

Tipos de Ultrasonido

Dispositivo	Descripción
US de uso general	<ul style="list-style-type: none">• Ultrasonido de propósito general: Principalmente estudios radiológicos, vasculares, cardiológicos y gineco-obstétricos, no tiene programas especializados para cada modalidad.• Ultrasonido Gineco-obstétrico: permite realizar procedimientos diagnósticos específicos en ginecología y obstetricia.• Ultrasonido Doppler color. Permite imágenes a color para abdomen, vascular periférico, gineco-obstétrico, partes pequeñas y músculo esquelético y en pacientes adultos como pediátricos.
US cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">• Ecocardiógrafo: Permite especialmente analizar en tiempo real, las estructuras y funcionalidad del corazón. permite detectar defectos congénitos y de funcionalidad.• Ultrasonido vascular: Permite conocer y valorar el estado funcional de venas y arterias de todo el cuerpo. Se pueden obtener diagnósticos y tratamientos claros y específicos sin realizar procedimientos invasivos.• Ultrasonido intravascular. Mediante un diminuto transductor inmerso en un catéter que utiliza alta frecuencia se producen señales de 360 grados en forma transversal de los vasos sanguíneos, lo que permite aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas.

Fuente IETS a partir de ECRI [4].



Condiciones especiales y precauciones de uso

El principal riesgo del ultrasonido radica en emitir un diagnóstico equivocado debido a limitaciones propias del equipo o del operador, por lo tanto, es importante tener ciertos aspectos en cuenta:[1].

- Se debe ajustar continua y cuidadosamente la posición del transductor y los controles del instrumento para evitar artefactos en las imágenes de ultrasonido, que pueden degradar significativamente la calidad de la imagen y posiblemente conducir a un diagnóstico incompleto o incorrecto.
- Además de los procedimientos de control de calidad de rutina, el US debe recibir un mantenimiento adecuado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante[2].
- Los transductores de ultrasonido deben manipularse con cuidado para evitar daños. Un programa de control de calidad debe incluir pruebas frecuentes de los transductores y el rendimiento del sistema con simuladores de ultrasonido estándar para evaluar la resolución lateral y axial, la precisión de la distancia, la sensibilidad, la uniformidad y la calidad y consistencia de las imágenes exportadas [2].
- Los problemas electromecánicos, como las grietas en los elementos piezoeléctricos, pueden alterar el ancho del haz y / o la longitud del pulso espacial, afectando así la resolución lateral y axial. El daño a un transductor también puede resultar en artefactos en la imagen, como caída o descarga eléctrica al paciente o al operador [2].
- Los errores en las mediciones de distancia pueden provocar cálculos incorrectos. Un margen de error de +/- 5% o menos medido sobre 10 cm se considera aceptable para la mayoría de los sistemas de ultrasonido. La apariencia de la imagen exportada debe ser la misma que la de la imagen en la pantalla de video[2].

Incidentes y eventos adversos: después de realizar la búsqueda en la base de datos del INVIMA, se encuentran las siguientes alertas sanitarias y eventos o incidentes asociados a US desde el año 2015-2019 en Colombia

- **Alertas sanitarias**

Las alertas sanitarias tienen como propósito informar cualquier situación de riesgo potencial que pueda conllevar a que se presenten potenciales eventos adversos serios sobre los pacientes o usuarios.

Alertas sanitarias

Informe de Seguridad	DM	Descripción
----------------------	----	-------------



DI1902-104	Sistema de ultrasonido Siemens	Bajo ciertas condiciones de captura de imágenes al utilizar Doppler de onda pulsada, existe la posibilidad que los transductores excedan los valores de la potencia de salida acústica durante el uso clínico de rutina, resultando en la probabilidad una quemadura o daño del tejido por cavitación.
DI1905-518	Ultrasonógrafos óseos General Electric	Algunos sistemas se enviaron con cables de alimentación europeos a países en los que se requiere otro tipo de conexión. Generando la posibilidad que el flujo de corriente eléctrica del chasis no esté aterrizado.
DI1905-526	Sistemas de Ultrasonido para diagnóstico Philips	Cuando el usuario utiliza la funcionalidad “editar” en la pantalla de entrada de datos del paciente (PDE), existe la posibilidad que las imágenes de un paciente se muevan inesperadamente a la carpeta de otro.
DI1905-584	Ecógrafo Canon	Algunos kits opcionales fueron enviados con partes vencidas.
DI1909-983	Sistema de ultrasonido Philips	Algunos transductores no fueron programados correctamente ocasionando que el sistema no pueda medir de forma adecuada la temperatura en la punta distal del dispositivo y que el enfriamiento automático (una vez la temperatura alcanza los 41.0 °C) se vea impedido; esta situación podría ocasionar quemaduras del tejido esofágico.
DI1912-1443	Sistema de ultrasonido Site Rite 8 Bard	Falla relacionada con el indicador del estado de la batería en el dispositivo referenciado, que podría generar que el equipo se apague abruptamente sin previo aviso, cuando se opera solo con la batería interna.

- **Eventos adversos**

Se encontraron 3 incidentes adversos no serios relacionados con US para diagnóstico de acuerdo a la información reportada en la base de datos de Tecnovigilancia por el Invima.

Ultrasonido con permiso de comercialización en Colombia

Después de realizar la búsqueda en la base de datos del INVIMA de registros sanitarios, se encontraron 66 US con permiso de comercialización en Colombia (ver anexo 1), es importante mencionar que la búsqueda se realiza con la palabra “ULTRASONIDO”, filtrando por grupo, médico quirúrgico; se excluyen los dispositivos de US con fines estéticos, terapéuticos y odontológicos.

Aplicaciones avanzadas

El uso de los dispositivos de US ha permitido grandes beneficios y avances en el campo de la medicina, gracias a la variedad de aplicaciones y métodos adoptados hasta ahora y que aún se encuentran en desarrollo, como el Doppler, la elastosonografía y la ecografía 3D y 4D, permiten que la ecografía continúe avanzando y tenga un lugar estratégico en el diagnóstico clínico[6].

Elastografía: la elastografía basada en ultrasonido se encuentra en una etapa de desarrollo relativamente temprana, pero tiene valor clínico para una amplia gama de indicaciones. Permite determinar la rigidez del tejido mediante compresión



manual o mediante la transmisión de pulsos de presión desde el transductor de ultrasonido y evaluando cómo se propaga la onda de presión a través del tejido (conocido como elastografía de onda de corte). El método de compresión manual depende más del usuario que la técnica de onda de corte. Actualmente, las aplicaciones más comunes de la elastografía son para identificar cambios en la rigidez del hígado que pueden resultar de una serie de enfermedades (por ejemplo, hepatitis C), así como para caracterizar masas focales de mama y tiroides[2][7].

La combinación de imágenes de ultrasonido con conjuntos de datos de imágenes adquiridos mediante otras modalidades (p. Ej., Tomografía computarizada o resonancia magnética), conocida como imágenes de fusión, se ha investigado para una variedad de aplicaciones, incluida la evaluación de la glándula prostática, la guía quirúrgica de resecciones de tumores y la ecografía transcutánea -Biopsias guiadas. Los conjuntos de datos de imágenes adquiridos con la otra modalidad se importan al escáner de ultrasonido y se registran conjuntamente con las imágenes de ultrasonido adquiridas y se superponen sobre ellas[2][7].

Evaluación del sistema esquelético: La reflexión del ultrasonido sobre del tejido óseo con las partes blandas, favorece enormemente los sistemas de ecografía dado que serán herramientas diagnósticas fundamentales que brinden información valiosa referente a la superficie ósea. Los nuevos transductores de alta frecuencia (10-15 MHz) son más efectivos por ejemplo para exámenes de las estructuras anatómicas musculoesqueléticas y en casos en los que la lesión se ubica en la profundidad o en pacientes con musculatura muy desarrollada, se dispone de transductores de baja frecuencia (3-5 MHz).

Medicina materno fetal: Con el uso de transductores de ultrasonido volumétricos en medicina materno fetal se pueden obtener diferentes imágenes 3D/4D con una calidad cada vez más definida y óptima que permiten establecer un diagnóstico más detallado.

Cardiología: las imágenes en 4D y en tiempo real generadas con Doppler favorece el análisis de pequeños detalles en la morfología de la válvula mitral y sus posibles funciones anormales, permitiendo realizar diagnósticos sin tener que usar métodos invasivos como, sondas transesofágicas. Adicional a esto, las imágenes en 4D son ideales para la planeación de cirugías de válvula mitral.

Registros sanitarios otorgados por INVIMA

Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
SISTEMA DE IMAGEN POR ULTRASONIDO BOSTON SCIENTIFIC	INVIMA 2018DM-0002157-R1	2028-05-24	BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION



Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
GENERADORES ULTRASONICOS (SONOCA 400, SONOCA 300 Y SONOCA 185) / EQUIPO DE CIRUGIA POR ULTRASONIDO	INVIMA 2019EBC-0003714-R1	2029-08-20	SORING LTDA
SISTEMA DE DIAGNÓSTICO ULTRASONIDO	INVIMA 2018DM-0003383-R1	2028-11-28	SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO.,LTD
SISTEMA DE ULTRASONIDOS PHILIPS CX50 COMPACT EXTREME	INVIMA 2019DM-0004842-R1	Vigente	PHILIPS MEDICAL SYSTEMS NEDERLAND B.V
SISTEMAS DIGITALES DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE ULTRASONIDO (ECOGRAFOS)	INVIMA 2010DM-0005968	2020-10-01	HENZEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO.,LTDA
EQUIPO DE ULTRASONIDO PARA DIAGNOSTICO OFTALMOLÓGICO / REPUESTOS Y ACCESORIOS - EYECUBE / OTISCAN	INVIMA 2011DM-0007077	2021-03-22	OPIMED S.A.S
SISTEMA DE ULTRASONIDO DIGITAL B-K MEDICAL - REPUESTOS Y ACCESORIOS - B-K MEDICAL	INVIMA 2011DM-0007080	2021-03-23	HORBER LAURO INTERNATIONAL S. A
ULTRASONIDO - BIOCARE	INVIMA 2011DM-0007128	2021-04-04	BIOSISTEMAS INGENIERIA MEDICA SAS
EQUIPO DE ULTRASONIDO - EQUIPO DE ULTRASONIDO PARA DIAGNÓSTICO - TERASON, SONONE, SONOCUBIC-GOLDHEALTH.	INVIMA 2011DM-0007510	2021-07-08	GOLDHEALTH S.A.S.
SISTEMA DE IMÁGENES POR ULTRASONIDO ALPINION, ACCESORIOS Y REPUESTOS - ALPINION	INVIMA 2011DM-0007701	2021-08-18	GILMEDICA S.A.
SISTEMA DIGITAL DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO - ECOGRAFO - LANDWIND, TRANSDUCTORES REPUESTOS Y ACCESORIOS EN GENERAL - LANDWIND	INVIMA 2011DM-0007840	2021-09-23	SHENZHEN LANDWIND INDUSTRY CO.LTD
SISTEMA PORTÁTIL DIGITAL DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO - SONOSCAPE	INVIMA 2011DM-0007855	2021-09-15	SONOSCAPE CO LTD



Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
EQUIPOS DE ULTRASONIDO PAQUÍMETRO-BIÓMETRO-ECÓGRAFO - TOMEY CORPORATION	INVIMA 2011DM-0008012	2021-10-18	MANUEL SALAMANCA Y CIA. S.A. - SIGLA: MANSAL S.A.
SISTEMA DE ULTRASONIDO INTRACARDÍACO VIEWMATE Z Y ACCESORIOS - VIEWMATE Z®	INVIMA 2011DM-0008203	2021-12-02	ST JUDE MEDICAL COLOMBIA LTDA
SISTEMAS DIGITALES DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE ULTRASONIDO (ECOGRAFOS) MINDRAY, TRANSDUCTORES REPUESTOS Y ACCESORIOS	INVIMA 2012DM-0008430	2020-01-26	SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO.LTDA
SISTEMAS DIGITALES DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE ULTRASONIDO (ECOGRAFOS) MINDRAY, TRANSDUCTORES REPUESTOS Y ACCESORIOS - SISTEMA DIGITAL DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE ULTRASONIDO - MINDRAY	INVIMA 2012DM-0008769	2022-05-31	SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO.LTDA
ECOGRAFO PORTATIL DE DIAGNOSTICO POR ULTRASONIDO EXAGYNE - ECOGRAFO PORTATIL - EXAGYNE	INVIMA 2012DM-0008977	2022-08-01	REPRESANDER S.A.
SISTEMA DE ULTRASONIDO DIGITAL DOPPLER - SISTEMA DE ULTRASONIDO DIGITAL DOPPLER - SONOSCAPE	INVIMA 2012DM-0009426	2022-12-28	INTECMEDICS S.A.S. INGENIERIA Y SISTEMAS MÉDICOS
ECÓGRAFO. SISTEMA DE IMÁGENES POR ULTRASONIDO DOPPLER	INVIMA 2013DM-0009661	2023-03-20	ALLIANCE INGENIERIA LTDA
ECÓGRAFO. SISTEMA DE IMÁGENES POR ULTRASONIDO ULTRASONIX	INVIMA 2013DM-0009660	2023-03-18	ALLIANCE INGENIERIA LTDA
SISTEMA DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO (ECOGRAFO) MINDRAY,	INVIMA 2013DM-0009873	2023-05-20	SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD
SISTEMA DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO (ECOGRAFO) MINDRAY	INVIMA 2013DM-0010462	2023-10-28	SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD



Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
SISTEMA PARA DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO EDGE - SONOSITE EDGE	INVIMA 2013DM-0010605	2023-11-27	MEDES ARGENTINA SRL
SISTEMA PARA DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO M-TURBO - SONOSITE M-TURBO	INVIMA 2013DM-0010604	2023-11-27	MEDES ARGENTINA SRL
EQUIPO DE ULTRASONIDO PARA DIAGNÓSTICO - ALPINION, E CUBE, DIAMOND	INVIMA 2013DM-0010603	2023-11-26	GOLDHEALTH SAS
SISTEMA DE ULTRASONIDO - SONOSITE S SERIES	INVIMA 2013DM-0010705	2023-12-23	MEDES ARGENTINA SRL
VIDEO GASTROSCOPIO POR ULTRASONIDO - PENTAX	INVIMA 2014DM-0011763	2024-09-08	TECNOLOGÍAS MÉDICAS COLOMBIA S.A.S.
SISTEMA TERAPÉUTICO DE ULTRASONIDO FOCALIZADO DE TUMORES	INVIMA 2015EBC-0013012	2025-06-02	LUXO MEDICA S.A.S.
SISTEMA ULTRASONIDO SITE RITE 5 - BARD	INVIMA 2014DM-0012064	2024-11-10	BECTON DICKINSON DE COLOMBIA LTDA.
SISTEMA DE ULTRASONIDO - PHILIPS	INVIMA 2014DM-0012083	2024-11-11	PHILIPS MEDICAL SYSTEM, A DIVISION OF ROYAL PHILIPS ELECTRONICS
SISTEMA DE ULTRASONIDO DE DIAGNÓSTICO - SIUI	INVIMA 2014DM-0012194	2024-12-09	QM PROVEEDORES Y CONSULTORIA LTDA
SISTEMA DE IMÁGENES POR ULTRASONIDO DIGITAL DOPPLER COLOR - DOPPLER COLOR - SIUI	INVIMA 2014DM-0012288	2024-12-19	INGENIERIA TECNOLÓGICA & MEDICA LTDA. I T & M LTDA.
SISTEMA DE ULTRASONIDO QUIRÚRGICO CON INSTRUMENTAL ASOCIADO.	INVIMA 2015EBC-0012618	2025-02-26	BOWA-ELECTRONIC GMBH & CO.KG
SISTEMA DE ULTRASONIDO DIAGNÓSTICO DC-70 - SISTEMA DE DIAGNÓSTICO DE ULTRASONIDO - MINDRAY	INVIMA 2015DM-0012622	2025-04-15	SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO.,LTD
DENSITOMETRO OSEO DE ULTRASONIDO - MEDILINK SARL	INVIMA 2015DM-0012809	2025-04-21	ITS MEDICAL S.A.S.
SISTEMA DE ULTRASONIDO COLOR DOPPLER	INVIMA 2015DM-0012813	2025-04-08	BIOCLINICOS DE COLOMBIA S.A.S
SISTEMA DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO - VINNO	INVIMA 2015DM-0013310	2025-07-29	M&D MEDICAL DEVICES S. A



Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
SISTEMA DE ULTRASONIDO - SONIMAGE P3, SIGNOSRT, KONICA MINOLTA	INVIMA 2015DM-0013595	2025-09-07	KONICA MINOLTA MEDICAL IMAGING USA, INC.
EVIS EUS ENDOSCOPIC ULTRASOUND CENTER OLYMPUS EU-ME2 PREMIER PLUS, EVIS EUS ENDOSCOPIC ULTRASOUND CENTER OLYMPUS EU-ME2 PREMIER, EVIS EUS ENDOSCOPIC ULTRASOUND CENTER OLYMPUS EU-ME2 - PROCESADOR ENDOSCOPICO DE ULTRASONIDO EVIS EUS OLYMPUS EU-ME2 PREMIER PLUS, OLYMPUS EU-ME2 PREMIER, OLYMPUS EU-ME2 - OLYMPUS, EVIS EUS	INVIMA 2015DM-0013653	2025-09-18	OLYMPUS LATIN AMERICA, INC
ULTRASONIDO OFTALMICO (A-SCAN/B-SCAN/B DE ALTA FRECUENCIA.	INVIMA 2015DM-0013779	2025-10-16	GRUPO COLORS EQUIPOS S.A.S
SISTEMA DIGITAL DE IMÁGENES DE ULTRASONIDO - SIUI	INVIMA 2015DM-0013864	2025-10-28	QUIRURGIL S.A.S.
SISTEMAS DE ULTRASONIDO (ECOGRAFOS) PARA DIAGNÓSTICO - SONOSCAPE	INVIMA 2015DM-0014018	2025-11-26	INTECMEDICS S.A.S. INGENIERIA Y SISTEMAS MÉDICOS
SISTEMAS DE ULTRASONIDO (ECOGRAFOS) PARA DIAGNÓSTICO - SONOSCAPE	INVIMA 2015DM-0014037	2025-12-01	BIOCLINICOS DE COLOMBIA LTDA
SISTEMA DE IMÁGENES DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO E-CUBE	INVIMA 2015DM-0014081	2025-12-11	DIAGNOSONIC SISTEMAS MEDICOS S.A.S.
ULTRASONIDO DE NUEVA GENERACIÓN ELLEX EYECUBED Y ACCESORIOS	INVIMA 2015DM-0014138	2025-12-17	ELLEX MEDICAL PTY LYD
SISTEMA DE ULTRASONIDO DOPPLER A COLOR	INVIMA 2016DM-0014647	2026-05-06	MINDRAY MEDICAL COLOMBIA S.A.S.
SISTEMA DE DIAGNOSTICO DE ULTRASONIDO DIGITAL DE COLOR DOPPLER	INVIMA 2016DM-0014936	2026-07-15	MINDRAY MEDICAL COLOMBIA S.A.S.



Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
SISTEMAS DE ULTRASONIDO (ECOGRAFOS) PARA DIAGNÓSTICO	INVIMA 2016DM-0015119	2026-08-29	SONOSCAPE MEDICAL CORP
SISTEMAS DE DIAGNÓSTICOS DIGITALES DE ULTRASONIDO - ECÓGRAFO	INVIMA 2017DM-0015884	2027-02-13	PROMED COLOMBIA SAS
SISTEMA DE ULTRASONIDO PARA DIAGNÓSTICO	INVIMA 2017DM-0016293	2027-05-17	GE HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.
SISTEMAS DIAGNÓSTICOS DIGITALES DE ULTRASONIDO	INVIMA 2017DM-0016391	2027-06-06	INGENIERIA TECNOLOGICA & MEDICA LTDA.
SISTEMA DE ULTRASONIDO PARA DIAGNÓSTICO	INVIMA 2017DM-0016495	2027-06-28	GE HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.
SISTEMA DE DIAGNÓSTICO DE ULTRASONIDO - SISTEMA ECOGRÁFICO	INVIMA 2017DM-0016878	2027-09-21	SOPORTE VITAL S.A.
SISTEMA DE ULTRASONIDO QUIRÚRGICO CON INSTRUMENTAL ASOCIADO	INVIMA 2018EBC-0017504	2028-01-26	REACH SURGICAL, INC
DENSITÓMETRO ÓSEO POR ULTRASONIDO	INVIMA 2017DM-0016994	2027-10-17	ANDES MED S.A.S.
SISTEMA DE ULTRASONIDO	INVIMA 2018DM-0018343	2028-07-31	LIGHTMED CORPORATION
SISTEMA DE DIAGNÓSTICO DE ULTRASONIDO	INVIMA 2018DM-0018897	2028-11-06	BIOCLINICOS DE COLOMBIA LTDA.
SISTEMA CUANTIFICACIONAL DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO DE ONDA DE CORTE - FIBROTOUCH	INVIMA 2018DM-0018904	2028-11-08	WUXI HISKY MEDICAL TECHNOLOGIES CO, LTD
SISTEMAS DE ULTRASONIDO	INVIMA 2019DM-0019218	2029-01-08	TECNOLOGIAS MEDICAS COLOMBIA S.A.S
SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO MÉDICO ULTRASÓNICOS	INVIMA 2019DM-0019579	2029-03-29	INVERSIONES M.D.ING S.A.S - M.D.ING SAS
SISTEMA DE ULTRASONIDO PARA DIAGNÓSTICO	INVIMA 2019DM-0020050	2029-07-08	2029-07-08
ULTRASONIDO QUIRÚRGICO	INVIMA 2020EBC-0021521	2030-04-15	GILMEDICA S.A.
EQUIPO DE ULTRASONIDO OFTÁLMICO	INVIMA 2019DM-0020868	2029-12-10	BIOTECH HEALTH CARE COLOMBIA SAS
EQUIPO DE SISTEMA	INVIMA 2020EBC-	2030-06-03	2030-06-03



Dispositivo	Registro sanitario	Fecha de vencimiento	Titular
QUIRÚRGICO CON ULTRASONIDO PARA CIRUGÍA	0021695		
SISTEMA DE ULTRASONIDO, ABSORCIÓN MÉTRICA ÓSEA.	INVIMA 2020DM-0021210	2030-02-17	OG INGENIERIA MEDICA S.A.S
EQUIPO DE ULTRASONIDO DIGITAL PARA DIAGNOSTICO	INVIMA 2020DM-0021754	2030-06-16	ALPINION MEDICAL SYSTEMS CO., LTD.

Referencias

- [1] A. Vargas, L. M. Amescua-Guerra, M. A. Bernal, and C. Pineda, “Principios físicos básicos del ultrasonido, sonoanatomía del sistema musculoesquelético y artefactos ecográficos,” *Acta Ortop. Mex.*, vol. 22, no. 6, pp. 361–373, 2008.
- [2] “Scanning Systems, Ultrasonic, General-Purpose.” [Online]. Available: <https://www.ecri.org/components/HPCS/Pages/Scanning-Systems,-Ultrasonic,-General-Purpose.aspx?tab=2>. [Accessed: 27-Aug-2020]
- [3] M. Salud, “Decreto 4725 de 2005,” *Ministerio de Salud y Protección Social*, 2005.
- [4] E. D. N. O. P. C. Oficial, “Secretaría de Salud Subsecretaría de Innovación y Calidad Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud” [Online]. Available: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/telemedicina/Tele-ultrasonido.pdf>
- [5] “Sistemas de Escaneo, Ultrasónico, Uso General.” [Online]. Available: <http://www.elhospital.com/temas/Sistemas-de-Escaneo,-Ultrasonico,-Uso-General-Parte-1+111989?pagina=2>. [Accessed: 27-Aug-2020]
- [6] J. Camacho, “Actualizaciones en sistemas de ultrasonido” [Online]. Available: <http://www.elhospital.com/temas/Actualizaciones-en-sistemas-de-ultrasonido+118842?pagina=2>
- [7] “Elastografía por ultrasonido, una técnica diagnóstica con potencial.” [Online]. Available: <http://www.elhospital.com/temas/Elastografia-por-ultrasonido,-una-tecnica-diagnostica-con-mucho-potencial+107984>. [Accessed: 27-Aug-2020]



Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda 1: Avanzada		
Base de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	24 de agosto de 2020		
Rango de fecha de búsqueda	Sin rango		
Restricciones de lenguaje	Sin restricción		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	#1	Specificity"[tiab]	468.931
	#2	"sensitivity and specificity"[mh]	587.102
	#3	"positive predictive"	48.419
	#4	"negative predictive"	47.971
	#5	"predictive value"	267.276
	#6	"clinical diagnosis"	46.995
	#7	"diagnostic testing"	8.863
	#8	"diagnostic performance"	16.835
	#9	"diagnostic utility".	5.790
	#10	"differential diagnosis"	507.927
	#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #9 OR #10	529.285
	#12.	"PPHN" [tw]	688
	#13.	"Persistent pulmonary hypertension of Newborn" [tw].	40
	#14	"Persistent fetal circulation syndrome" [tw])	1.175
	#15	#12 OR #13 OR #14.	1.532
	#16.	#11 and #15	98
Referencias identificadas	98		

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda #2: Avanzada		
Base de datos	Embase		
Plataforma			
Fecha de búsqueda	24 de agosto de 2020		
Rango de fecha de búsqueda	Sin rango		
Restricciones de lenguaje	Sin restricción		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	#1	'diagnostic utility'/exp	320.754
	#2	'differential diagnosis'/exp.	376.166
	#3	'differential diagnosis'	443.853
	#4	'differential diagnosis'	8.972
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	752. 597
	#6	'pphn'	967
	#7	'persistent pulmonary hypertension of newborn'	97
	#8	'persistent fetal circulation syndrome'/exp.	1.856
	#9	#5 OR #6 OR #7	2.363
	#10	#8 AND #9	74
Referencias identificadas	74		



Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda #3: General
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	25 de agosto de 2020
Rango de fecha de búsqueda	2015 a 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	RSL y ECAs
Estrategia de búsqueda	#1 PPHN:ti,ab,kw 101 #2 (Persistent NEAR/5 pulmonary NEAR/5 hypertension NEAR/5 Newborn):ti,ab,kw 125 #3 (Persistent NEAR/5 fetal NEAR/5 circulation NEAR/5 syndrome):ti,ab,kw 62 #4 MeSH descriptor: [Persistent Fetal Circulation Syndrome] explode all trees 61 #5 #1 or #2 or #3 or #4 165 #6 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees 15264 #7 Sensitivity:ti,ab,kw 55657 #8 Specificity:ti,ab,kw 19298 #9 (positive NEAR/5 predictive):ti,ab,kw 2979 #10 (negative NEAR/5 predictive):ti,ab,kw 2411 #11 (clinical NEAR/5 diagnosis):ti,ab,kw 18871 #12 (diagnostic NEAR/5 testing):ti,ab,kw 619 #13 (diagnostic NEAR/5 performance):ti,ab,kw 963 #14 (diagnostic NEAR/5 testing):ti,ab,kw 619 #15 (differential NEAR/5 diagnosis):ti,ab,kw 2204 #16 MeSH descriptor: [Diagnosis, Differential] explode all trees 1382 #17 MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees 329063 #18 #17 or #16 or #15 or #13 or #12 or #11 or #10 or #9 or #8 or #7 or 6 823640 #19 "accuracy measures":ti,ab,kw 40 #20 "accuracy measures" 80 #21 (accuracy NEAR/5 measures):ti,ab,kw 331 #22 #18 or #19 or #20 or #21 823755 #23 #5 and #22 79
Referencias identificadas	0 asociadas a diagnóstico solo tratamiento

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda #4: General
Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	25 de agosto de 2020
Rango de fecha de búsqueda	2015 a 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ordenadas por relevancia
Estrategia de búsqueda	("PPHN" OR "Persistent pulmonary hypertension of Newborn" OR "Persistent fetal circulation syndrome") + diagnostic. 2.310
Referencias identificadas	Se seleccionan los primeros 100 registros



Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participant es (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
			N: 21 H (%): 10 M (%): 11 Edad: Edad: 5 - 28 d (14,97 +/- 2,19)	Grupo severo: :(n=21) Sexo: H/M: 10/11 neonatos a término Edad: 5 - 28 d (14,97 +/- 2,19) Peso: 3,00 - 5,03 (3,12 +/-0,33)	Cianosis PASP >70 mmHG BNP (ng/ml): 955.18 ± 22.08 LA (mm): 11.12 ± 1.84 LV (mm): 15.97 ± 1.69 RA (mm): 21. 53 ± 1.14 RV (mm): 16.62 ± 1.13 VTR (m/s): 4.53 ± 0.28								
			N: 30 H(%): 16 M (%): 14 Edad: 5 - 28 d 14,16+/- 2,08)	Grupo control: (n=30) Sexo: H/M: 16/14 neonatos a término Edad: 5 - 28 d (14,16 +/- 2,08) Peso: 7 - 28 (3,16 +/-0,37)	BNP (ng/ml): 404.42 ± 25.13 LA (mm): 10.92 ± 1.96 LV (mm): 15.96 ± 1.68 RA (mm): 11.28 ± 1.07 RV (mm): 7.38 ± 0.87								
G. Fatima Shirly Anitha (48)2016 India	Descriptivo retrospectivo	HPPRN Neonatos a término historia clínica sugestiva (SAM, asfisia perinatal, retardo de crecimiento uterino, hernia diafragmática congénita) examen clínico Diferencia SpO2 pre y postductal (oximetría de pulso) Con o sin ECO	N:592 total / 26 con HPPRN H (%): 57,7% de los 26 con HPPRN M (%): 15% de los 26 con HPPRN Edad: 3 días post nacimiento desarrollaron HPPRN	Neonatos admitidos en UCIN Prevalencia: 0,044	Falla respiratoria (taquipnea, retracciones, gruñidos) Labilidad al oxígeno Aumento de los requerimientos de la FIO2 en CPAP y ventilación mecánica Impulso VD prominente, S2 único, regurgitación tricúspide Ausencia de los rasgos que favorecen la cardiopatía cianótica como soplo grado 3 +, pulsos débiles, precordio activo, cardiomegalia en la radiografía de tórax.	Oximetría de pulso: SpO2 tomada en 4 extremidades énfasis en Preductal (mano derecha) y postductal (cualquier pie)	Ecocardiograma Realizado tan pronto hubo disponibilidad (mañanas/entre semana)	Diferencia ≥ a 10% entre SpO2 Pre y Postductal	SAM: 53,8% Asfisia perinatal (líquido claro): 30,8% Hipoxia intrauterina /IUGR (retardo crecimiento uterino):7,7% Hernia diafragmática: 7,7%	VP: * 16 (61,5,5 %): Diagnóstico con HC, examen clínico y SpO2 (pre y postductal) * 10 (38,5%): Diagnóstico con oximetría de pulso y ECO * 19 (75%): Diagnóstico confirmatorio con ECO FP: 10	HPPRN puede ser diagnosticada con base en HC, evaluación clínica y oximetría de pulso en entorno con recursos limitados.	*Neonatos con HPPRN con derivación al FO no tienen diferencia en la saturación * anormalidades cardiovasculares estructurales	Potencial riesgo de sesgo
Ziba Mosayebi (49)2020 Irán	Transversal	Enfermedades cardíacas y no cardíacas * Algún síntoma inmediatamente post nacimiento * anomalías congénitas * tamizaje prenatal positivo * edad gestacional < 34 semanas * no firma del consentimiento informado	N: 473 RN sanos H (%):209 (49%) M (%): 218 (51%) Edad: 19,5 h	Recién nacidos a término o cerca del término sanos	* en caso de HPPRN: SpO2 55% (preductal). * se hizo ECO, pero no dan resultados.	Oximetría de Pulso (POX): Oxímetro de pulso portátil tomada por clínico entrenado SPO2 Preductal (mano derecha) Postductal extremidad inferior 24 horas después de nacidos o antes de la salida de sala de RN La POX se leyó después de la observación de ondas pulsátiles	SD	SpO2 ≥ 95%	Se diagnosticó: * 6 RN (problemas cardiovasculares (TGA, HP/DVS y AP/DSV) * Enfermedades no cardíacas (atresia esofágica, hipoglicemia, HPPRN debida a sepsis) * antecedentes maternos: 45,5%, presentaron hipertensión gestacional, diabetes o hipotiroidismo	VP:6 FP: 4 FN: 0 VN: 375 S:1 E: 0,98 VPP: 0,6 VPN:1	POX puede ser propuesta como una herramienta diagnóstica efectiva, no invasiva, económica y con bajo requerimiento de tiempo, para la detección de enfermedades cardíacas y no cardíacas que podrían poner la vida en peligro.	* El alta de neonatos antes de las 24 horas, por lo cual realizaron POX antes de las 24 horas de vida y puede dar falsos positivos.	Potencial riesgo de sesgo



Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participant es (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
						según monitorización cardíaca Test repetido a las 2 h si: SpO2 (92-92%) o diferencia mayor al 3%							
Sanjeev Aggarwal (50)2020 Estados Unidos	Descriptivo retrospectivo	HPPRN * Neonatos a pre término o término > 34 semanas * con diagnóstico de HPPRN * ECO en primera semana de vida * Recibieron ventilación mecánica y * RN con ECO realizado en la primera semana de vida * con murmullo * ECO con anatomía normal	N: 117 H:73 (63%) M: 44(37%) Edad: 1,1 +/- 1	Grupo HPPRN: Edad al ECO (días):1 ± 1 Peso (kg):3.3 ± 0.65 Género (hombres):73 (63%)	Heart rate (bpm): 156 ± 26 LVO (l/m2/min):2.5 ± 0.98 RVO(l/m2/min): 4.0 ± 1.6 SF: 38.5 ± 8.9 LV MPI:0.48 ± 0.17 RV MPI: 0.49 ± 0.41 Right S: 23.5 ± 4.5 Right D: 15.8 ± 3.8 RV S/D: 1.5 ± 0.38 (n = 97) RVSP (mm Hg:) 49.5 ± 19.8 (n = 71) PDA 84: (72%) Els : 0.7 ± 0.13 Eld: 0.9 ± 0.68 Tricúspide:mitral diameter ratio 1.17 ± 0.15	Mediciones en ECO: * LVO (LV output) * RVO (RV output) * VTI (Velocity time integral) * SF(shortening fraction) * MPI (myocardial performance index) * Ratio (S/D): ratio of systolic duration * RVSP (RV systolic pressure) * Dirección de la derivación a través del DA * Els - Eld (Índice de excentricidad en sístole y en diástole) * Radio de válvula tricúspide y mitral Características * Prueba realizada en la primera semana de edad. * Primer ECO revisado por un solo lector * las otras mediciones se realizaron offline empleando técnicas de medición previamente validadas.	SD	SD	Etiologías SAM 41% SFR 24% Neumonía /Sepsis 6% Encefalopatía isquémica hipóxica 20% idiopática 9%	S: Ratio RV S/D: 93 (85 - 99) E: Ratio RV S/D: 42 (30 - 48) VPP: Ratio RV S/D: 68 (62 - 71) VPN: Ratio RV S/D: 81 (60 - 94) Area bajo la curva: Ratio RV S/D: 0.81 IC: (0,72 - 0,90)	Se validó el cutoff para Ratio RV S/D como un marcador objetivo de desenlaces clínicos adversos. El RV S/D index no es invasivo, fácil de medir y se puede realizar en corto tiempo, y puede ayudar a identificación temprana y estratificación del riesgo en infante con HPPRMN	Extensión se ventilación mecánica, el soporte de líquidos e inotrópico, moderada a severa HPPRN	Riesgo de sesgo poco claro



Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participant es (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
			N:61 H: 39 (64%) M: 22 (36%) Edad: 1 +/- 1	Muerte / ECMO Peso al nacer (kg) 3.3 ± 0.71 Género (hombres), n (%) 39 (64%) C-sección, n (%) 38 (62%) Estancia (días) 27.4 (17.2) Ventilación mecánica (días) 19.2 (14.3) iNO, n (%) 60 (98.4%) Duración de iNO (días) 3.7 (3.7) Oscilador de alta frecuencia, n (%) 53 (86.9%) Duración del oscilador (días) 3.5 (3.5) Duración infusión sedativa (días) 20 (15.3) Duración of pressors (días) 9.2 (8.1)	Age at ECHO (days) 1 ± 1 Weight (kg) 3.3 ± 0.71 Heart rate (bpm) 153 ± 25 LVO (l/m2/min) 2.4 ± 0.92 RVO (l/m2/min) 3.9 ± 1.5 SF 38.5 ± 10 LV MPI 0.51 ± 0.19 RV MPI 0.52 ± 0.47 Right S 24.4 ± 4.3 Right D 14.9 ± 3.5 RV S/D (n = 97) 1.7 ± 0.39 RVSP 50.1 ± 18.5 (n = 41) PDA 48 (79%) Els 0.7 ± 0.12 Eld 0.98 ± 0.93 relación diámetro tricúspide: 1,3mitral 1.17 ± 0.16			SD	SD				
			N:56 H: 34 (61%) M:22 (39%) Edad: 1 +/- 1	Supervivencia sin ECMO Raza afroamericana, n (%): 20 (35.7%) Peso al nacer (kg): 3.4 ± 0.58 Género (hombres), n (%): 34 (62%) C-sección, n (%): 28 (50%) Estancia (días): 23.7 (14.3) Ventilación mecánica (días): 15.1 (10.1) iNO, n (%) 43 (76.8%) Duración de iNO (días): 9.1 (5.0) Oscilador de alta frecuencia, n (%): 33 (58.9%) Duración del oscilador (días): 6.7 (5.4) Duración de infusión sedativa (días): 16.1 (12.8) Duración of pressors (días):10.7 (5.5)	Age at ECHO (days) 1 ± 1 Weight: (kg) 3.4 ± 0.58 Heart rate: (bpm) 158 ± 26 LVO: (l/m2/min) 2.6 ± 1.1 RVO: (l/m2/min) 4.1 ± 1.6 SF: 38.4 ± 7.5 LV MPI: 0.45 ± 0.14 RV MPI: 0.044 ± 0.32 Right S: 22.3 ± 4.6 Right D: 17.0 ± 3.9 RV S/D: (n = 97) 1.3 ± 0.25 RVSP: 47.9 ± 21.7 (n = 30) PDA 3:5 (63%) Els: 0.71 ± 0.15 Eld 0.87 ± 0.10 relación diámetro Tricúspide:mitral 1.17 ± 0.14			Ratio RV S/D: 1,3	SD				



Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participant es (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
			N: 35 H: 17 (49%) M: 18(51%) Edad: 1,4 +/-1	Grupo Sanos Edad al eco (días): 1.4 ± 1 Peso (kg): 3.1 ± 0.64 0.075 Género (hombres): 17 (49%) ritmo cardiaco (bpm): 137 ± 17 0.0001 LVO (l/m2/min): 6.0 ± 1.6 RVO (l/m2/min): 5.3 ± 1.8 SF: 3 38.2 ± 6.5 0 LV MPI: 0.29 ± 0.06 RV MPI:0.25 ± 0.08 Right S: 23.8 ± 3.3 Right D: 21.9 ± 2.8 RV S/D: 1.09 ± 0.14 RVSP (mm Hg): 25.8 ± 10.7 (n = 16) PDA : 8 12 (34%) EIs: 0.87 ± 0.16 EId: 0.9 ± 0.08 0.83 relación diámetro tricúspide:mitral: 1.10 ± 0.10	Heart rate (bpm): 137 ± 17 0.0001 LVO (l/m2/min): 6.0 ± 1.6 RVO (l/m2/min): . 5.3 ± 1.8 SF: 3 38.2 ± 6.5 0 LV MPI: 0.29 ± 0.06 RV MPI:0.25 ± 0.08 Right S: 23.8 ± 3.3 Right D: 21.9 ± 2.8 RV S/D: 1.09 ± 0.14 RVSP (mm Hg): 25.8 ± 10.7 (n = 16) PDA : 8 12 (34%) EIs: 0.87 ± 0.16 EId: 0.9 ± 0.08 0.83 Relación diámetro Tricuspid:mitral: 1.10 ± 0.10			SD	SD				
Del Rey Hurtado de Mendoza B et al (56) 2019 España	Descriptivo prospectivo	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido con enfermedad pulmonar no parenquimatosas subyacente Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos para soporte ECMO debido a HPPN. Los criterios de ECMO incluyeron pacientes con un índice de oxigenación persistentemente superior a 40. El diagnóstico de HPPN se basó en datos clínicos y ecocardiográficos.	17	Pacientes con HPPRN admitidos para terapia ECMO	Saturación de oxígeno de hemoglobina variable; insuficiencia respiratoria grave poco después del nacimiento, definida como la necesidad de intubación y ventilación mecánica.	Ecocardiograma pulmonar: Normal: pulmón deslizante con líneas A. - Síndrome de dificultad respiratoria (SDR): líneas B coalescentes del ápice a las bases sin áreas libres y una línea pleural irregular engrosada. - Neumonía (NP): zona hipoecoica con el signo desgarrado, aire broncogramas que rodean las líneas B. - Síndrome de aspiración de meconio: líneas B coalescentes con consolidaciones subpleurales con áreas libres. - Neumotórax: líneas A sin	Radiografía de tórax: Normal: sin enfermedad parenquimatosas. - Síndrome de dificultad respiratoria: pulmones mal inflados con sombrias de vidrio esmerilado y broncogramas aéreos generalizados. - Neumonía: infiltrados pulmonares confluentes en parches o bilaterales o aumento de la sombra intersticial con o sin derrame pleural. - Síndrome de aspiración de meconio: atelectasia parcheada generalizada e	• Derivaciones pulmonares a sistémicas a través del foramen permeable oval y / o conducto arterioso persistente (CAP). • Hipertensión pulmonar suprasistémica, estimada mediante la medición de la velocidad Doppler de onda continua del tricúspide chorro de regurgitación (> 4 m / s). • Aplanamiento o desviación a la izquierda del tabique	Solo 1 participante tenía un diagnóstico prenatal de ureterohidronefro sis bilateral y polihidramnios	S: Ecografía pulmonar: 88,9 (69,9–97,2) Radiografía de tórax: 55,6 (38,0– 70,2) E: Ecografía pulmonar: 85,0 (74,3–91,6). Radiografía de tórax: 77,5 (67,3– 85,4) VPP: Ecografía pulmonar: 83,0 (76,2–88,2). Radiografía de tórax: 80,0 (71,2– 88,3). VPN: Ecografía pulmonar: 85,7 (74,9–92,2). Radiografía de	El ecocardiograma pulmonar puede proporcionar información esencial para ayudar a diagnosticar la causa subyacente de la HPPRN de una manera más temprana y eficaz que la radiografía de tórax.	El estudio fue unicéntrico, el tamaño de la muestra fue pequeño y, aunque fueron descritas varias causas de HPPRN, no fue posible incluirlas todas.	Potencial riesgo de sesgo



Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participant es (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
						líneas B con punta pulmonar y ausencia de deslizamiento pulmonar.	infiltrados con hiperinsuflación o consolidación periférica. - Neumotórax: borde del pulmón visible con una acumulación de aire.	interventricula r.		tórax: 63,6 (44,9– 78,6			
Reynolds EW et al (51) 2004 Estados Unidos	Cohorte prospectiva	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido Un grupo incluyó recién nacidos a término y casi a término con dificultad respiratoria (DR) pero sin evidencia clínica o ecocardiográfica de HPPRN. Un segundo grupo de lactantes no tenía DR y respiraban aire ambiente (RA). Un tercer grupo incluyó a niños con HPPRN diagnosticados por tener hipoxemia y evidencia de presión arterial pulmonar elevada por ecocardiografía.	N: Grupo RD: 17 Grupo RA: 15 Grupo HPPRN: 15 H: Grupo RD: 14 Grupo RA: 12 Grupo HPPRN: 13 M: Grupo RD: 3 Grupo RA: 3 Grupo HPPRN: 2 Edad gestacional (semana) Grupo RD: 38,0 ± 0,5 Grupo RA: 38,1 ± 0,4 Grupo HPPRN: 37,8 ± 0,4	Un grupo incluyó recién nacidos a término y casi a término con dificultad respiratoria (DR) pero sin evidencia clínica o ecocardiográfica de HPPRN. Un segundo grupo de lactantes no tenía DR y respiraban aire ambiente (RA). Un tercer grupo incluyó a niños con HPPRN diagnosticados por tener hipoxemia y evidencia de presión arterial pulmonar elevada por ecocardiografía.	Un grupo incluyó recién nacidos a término y casi a término con dificultad respiratoria (DR) pero sin evidencia clínica o ecocardiográfica de HPPRN. Un segundo grupo de lactantes no tenía DR y respiraban aire ambiente (RA). Un tercer grupo incluyó a niños con HPPRN diagnosticados por tener hipoxemia y evidencia de presión arterial pulmonar elevada por ecocardiografía.	El péptido natriurético de tipo cerebral (BNP): Los niveles de BNP se midieron con un inmunoensayo de fluorescencia en el punto de atención (Triage Meter Plus, Biosite Inc, San Diego CA) en la UCIN. Se recolectaron muestras de catéteres arteriales o venosos o mediante muestras capilares mixtas (punción en el talón).	Ecocardiografía : Hallazgos ecocardiográficos de presión ventricular derecha sistémica o más alta y / o derivación de derecha a izquierda en un foramen oval permeable o un conducto arterioso persistente (CAP).	Los niveles de BNP de 400 pg / ml se consideran diagnósticos de insuficiencia cardíaca en adultos.	S: 83% E: 100%	Los diagnósticos en el grupo de RD incluyen taquipnea transitoria del recién nacido (7), síndrome de RD (3), neumotórax (3), posible sepsis (2) y aspiración de meconio (2). Los diagnósticos en el grupo de AR incluyen transición retardada (6), hipoglucemia / hiperglucemia (2), hiperbilirrubinemia (2), sepsis (2), intolerancia alimentaria (1), vólvulo (1) y heces con sangre (1). Del grupo de HPPN, 4 bebés tenían síndrome de aspiración de meconio, 3 tenían asfixia al nacer y 2 tenían hemocultivos positivos durante las evaluaciones de sepsis.	Los niveles de BNP están elevados en los lactantes con HPPRN, pero no en los lactantes con otras formas de dificultad respiratoria no asociadas con esta enfermedad. Los niveles elevados de BNP en recién nacidos a término o casi a término con dificultad respiratoria deben aumentar la sospecha de HPPRN.	El investigador no estaba cegado a la asignación de grupo o el nivel de BNP. Asimismo, el técnico en ecocardiografía a y el cardiólogo pediátrico no siempre estaban cegados al nivel de BNP o la asignación de grupo. Cabe señalar también que la población de nuestro estudio tiene un número abrumador de hombres blancos y, por lo tanto, los resultados pueden no ser apropiados para todas las poblaciones.	Potencial riesgo de sesgo
Palmsten K et al (52) 2014 Estados Unidos	Estudio descriptivo retrospectivo	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido Pacientes ingresado o remitidos a la institución con diagnóstico relacionado con HPPRN	N:43	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	Nuestra mejor estimación del VPP para la HPPRN está entre el 70 y el 90%. Estos VPP se pueden utilizar para realizar la corrección de errores de medición en estudios epidemiológicos.	Los registros no se seleccionaron al azar para su validación (tuvimos que seleccionar casos de aquellos con información de contacto hospitalaria disponible), y la proporción de registros solicitados que se publicaron	Potencial riesgo de sesgo



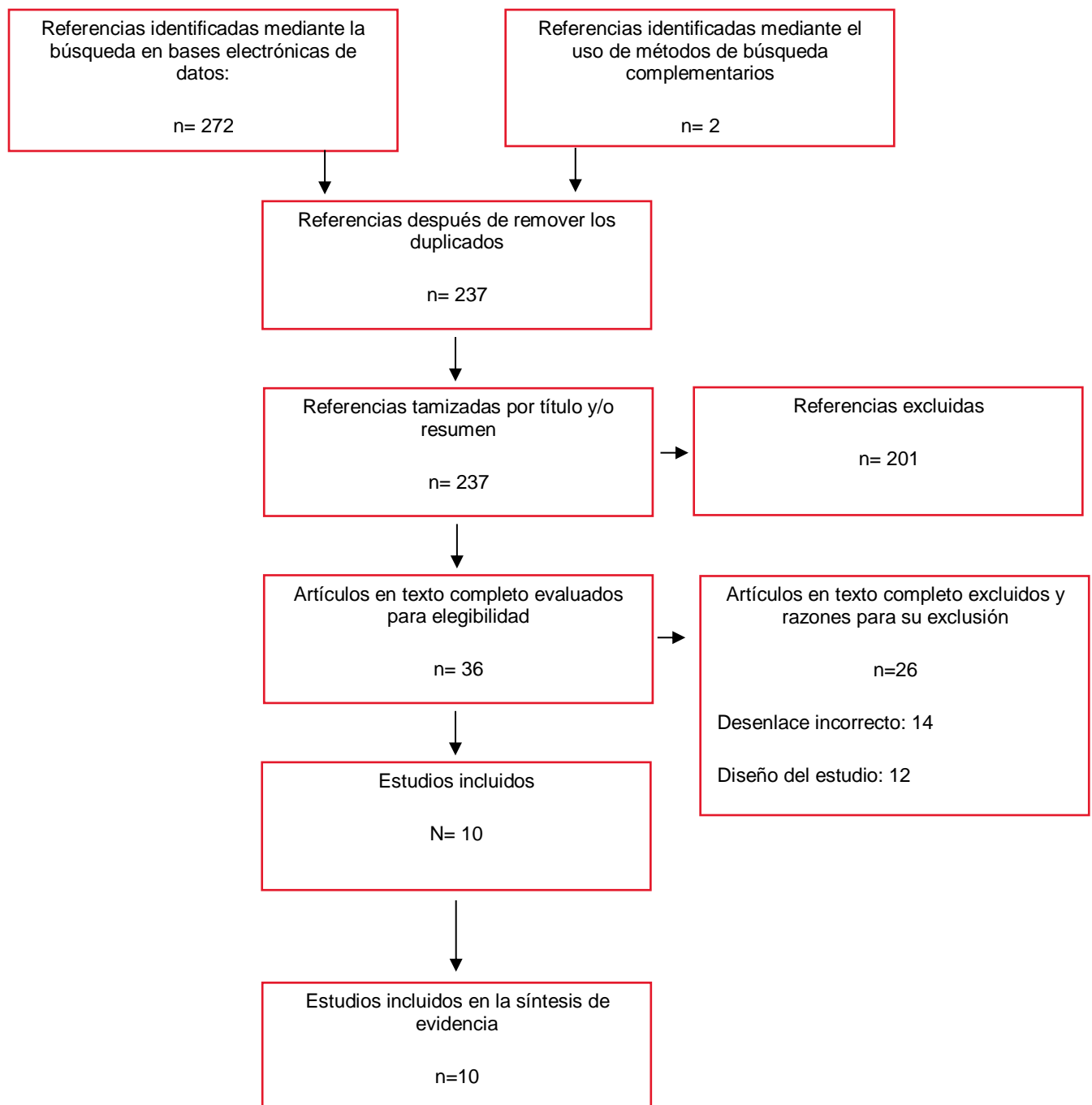
Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participant es (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
												para su revisión fue de entre 24 y 43%. Se estimaron los VPP para multiparidad, inducción del trabajo de parto, parto por cesárea y parto premature entre las mujeres identificadas como casos potenciales. La prevalencia de estos factores difiere en la cohorte completa y entre las mujeres identificadas con preeclampsia; por lo tanto, estos VPP pueden no generalizarse a la cohorte completa.	
Lindsay LA et al (49) 1983 Estados Unidos	Descriptivo prospectivo	Circulación fetal persistente Pacientes hospitalizados en el Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del institucionales. Todos tenían colocados los conductos arteriales o venosos adecuados. Además, todos los sujetos tenían una presión parcial de oxígeno en sangre arterial periférica (PaO2) que no respondió apropiadamente a un aumento en la fracción de oxígeno inspirado y otros tratamientos respiratorios indicados, o tenía una PaO2 que era desproporcionadame nte baja para el grado de enfermedad pulmonar aparente.	N: 15	El protocolo clínico incluyó antecedentes, exploración física, electrocardiogra ma de 12 derivaciones, radiografía de tórax y gases arteriales al lactante al aire ambiente, seguido de una fracción de oxígeno inspirado mayor o igual de 0,9 en las muestras pre y postductal. Una PaO2 preductal mayor o igual a 9 mm Hg más que la PaO2 postductal tomada simultáneamente , se consideró evidencia de derivación ductal de derecha- izquierda.	Todos los sujetos tenían una presión parcial de oxígeno en sangre arterial periférica (PaO2) que no respondió apropiadamente a un aumento en la fracción de oxígeno inspirado y otros tratamientos respiratorios indicados, o tenía una PaO2 que era desproporcionadame nte baja para el grado de enfermedad pulmonar aparente.	Electrocardiogra ma Ecocardiograma pulmonar Se realizaron ecocardiogramas bidimensionales con un controlador de escaneo digital en tiempo real de Advanced Technology Laboratories (ATL) 850A y un transductor de MHZ.	Cateterismo cardíaco: Visualización de anomalías cardiovasculares	SD	SD	S: Electrocardiogra ma: 100% para detectar anomalías cardíacas mayores. Ecocardiograma: 75%. E: Electrocardiogra ma: 90% para detectar anomalías cardíacas mayores. Ecocardiograma: 100%.	Se encontró que el electrocardiogra ma es la prueba no invasiva más sensible y el eco 2-D más específica para el diagnóstico de anomalías cardiovasculares estructurales importantes en el lactante con sospecha de HPPNR.	No reportado	Potencial riesgo de sesgo



Autor/ Año/ país	Diseño del estudio	Condición de salud a diagnosticar y criterios de inclusión	Participantes (N)	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Signos y síntomas descritos en el grupo y participantes del estudio	Prueba índice y característica	Estándar de referencia y características	Punto de corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	Comorbilidades	Resultados de exactitud diagnóstica	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad metodológica
Jawin V et al(54) 2015 Malasia	Descriptivo prospectivo	Enfermedad cardíaca congénita crítica y enfermedades no cardíacas	N=5247 n= 5247 completaron el estudio	Recién nacidos aparentemente sanos al nacer. Evaluados antes de la salida del hospital	Ninguno	Oximetría de pulso: la medición de SpO2 se realizó en las primeras 24 h de vida antes de la salida del hospital La prueba fue realizada por un técnico en cardiología previamente entrenado. Se empleó el oxímetro de pulso Masimo Radical-7TM SET El pulso M- LNCSTM. La sonda M- LNCSTM del oxímetro de pulso se limpió con un hisopo con alcohol antes de cada uso para evitar infecciones cruzadas. y se colocó en el pie izquierdo durante 30 s antes de registrar la lectura.	Se realizó ecocardiogram a a los RN con SpO2 > 95% el mismo día.	SpO2 normal: > 95%. SpO2 anormal: < 95% en dos lecturas con 1 hora de diferencia.	De los dos RN que fueron diagnosticados con HPPRN (primaria o secundaria) * 1 Caso tuvo Sind. Down * 1 caso tuvo policitemia	VP: total: 15 Enfermedad Cardíaca: 2 Enfermedad no cardíaca: 13 FN de los 5247 (total): 18 (0,34%) VN: 5211 S: enfermedades no cardíacas: 42% E: enfermedades no cardíacas: 99%	La oximetría de pulso fue un test efectivo en identificar RN con enfermedad cardíaca congénita crítica y otras enfermedades hipoxémicas. Este estudio muestra la importancia del seguimiento post tamizaje. La prueba fue altamente precisa y aceptable para los padre y profesionales de la salud La prueba es capaz de conferir beneficios adicionales para detectar enfermedades hipoxémicas no cardíacas tales como sepsis y enfermedades respiratorias	No reportado	Riesgo de sesgo poco claro
Munirama n HK et al(55) 2019 Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	Insuficiencia respiratoria hipóxica	220	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva por insuficiencia respiratoria hipóxica	Dificultad respiratoria que requirió ventilación mecánica invasiva con catéteres arteriales permanentes y tratamiento continuo	No reportado	No reportado	No reportado	Extremadamente prematureo [<28 semanas], moderadamente prematureo [28-33 semanas], pretérmino tardío [34-36 semanas]	Índice de oxigenación: de 5, 10, 15, 20 y 25. S: 85%, 74%, 77%, 84%, 72%. E: 91%, 96%, 98%, 98%, 98%. VPP: 88, 80, 79, 78, 71. VPN: 89, 95, 97, 99, 98.	Este estudio mostró una fuerte correlación de índice de oxigenación (IO) con índice de saturación de oxígeno (ISO). La OI derivada de OSI estuvo de acuerdo y fue fuertemente predictiva de límites de OI clínicamente relevantes de 5 a 25. El índice de oxigenación derivado de una fuente no invasiva, como ISO, puede ser útil para evaluar de manera confiable la severidad de la insuficiencia respiratoria y la respuesta a la terapia de forma continua.	Los gases en sangre arterial se midieron a criterio del médico. los resultados no mostraron asociaciones de P co 2, pH y temperatura con OI y ISO, probablemente porque la mayoría de los participantes de nuestro estudio eran bebés prematureos con Pco2, pH y temperatura relativamente estables.	Potencial riesgo de sesgo



Anexo 4. Diagrama PRISMA





Anexo 5. Listado de estudios incluidos

1. Fu L, Zhang X. Correlation between changes in brain natriuretic peptide and echocardiographic features in persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Matern Neonatal Med* 2020;33:2176–80. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1543392>
2. Anitha G, Lakshmi S, Darlington C. Pulse oximetry as a simple diagnostic test for persistent pulmonary hypertension of newborn in limited resource settings. *Int J Contemp Pediatr* 2016;3:452–5. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20161027>
3. Mosayebi Z, Movahedian AH, Amini E, Asbagh PA, GhorbanSabagh V, Shariat M, et al. Evaluation of pulse oximetry in the early diagnosis of cardiac and noncardiac diseases in healthy newborns. *Iran J Neonatol* 2020;11:43–50. <https://doi.org/10.22038/ijn.2019.38511.1608>
4. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Hum Dev* 2015;91:285–9. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.02.008>
5. Jawin V, Ang HL, Omar A, Thong MK. Beyond critical congenital heart disease: Newborn screening using pulse oximetry for neonatal sepsis and respiratory diseases in a Middle-Income Country. *PLoS One* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137580>
6. Del Rey Hurtado De Mendoza B, Sánchez-De-Toledo J, Bobillo Perez S, Girona M, Balaguer Gargallo M, Rodríguez-Fanjul J. Lung Ultrasound to Assess the Etiology of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (LUPPHYN Study): A Pilot Study. *Neonatology* 2019;116:140–6. <https://doi.org/10.1159/000499047>
7. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:1297–304. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0525>
8. Palmsten K, Huybrechts KF, Kowal MK, Mogun H, Hernández-Díaz S. Validity of maternal and infant outcomes within nationwide Medicaid data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:646–55. <https://doi.org/10.1002/pds.3627>



9. Linday LA, Ehlers KH, O'Loughlin JE, LaGamma EF, Engle MA. Noninvasive diagnosis of persistent fetal circulation versus congenital cardiovascular defects. *Am J Cardiol* 1983;52:847–51. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90426-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90426-5)
10. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open* 2019;2:e191179. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1179>



Anexo 6. Listado de estudios excluidos y razones de exclusión

Estudios excluidos por diseño de estudio incorrecto

1. Baptista MJ, Correia-Pinto J, Rocha G, Guimarães H, Areias JC. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn [7]. *Pediatrics* 2005;115:1111. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2780>
2. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:157–61. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.02.001>
3. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:262–71. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.03.001>
4. Nakwan N. The Practical Challenges of Diagnosis and Treatment Options in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Developing Country's Perspective. *Am J Perinatol* 2018;35:1366–75. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660462>
5. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 2018;84:68–77. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0082-0>
6. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *J Matern Neonatal Med* 2020;33:2032–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1536740>
7. Singh Y, Katheria A, Tissot C. Functional Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit. *Indian Pediatr* 2018;55:417–24.
8. Steurer MA, Oltman S, Baer RJ, Feuer S, Liang L, Paynter RA, et al. Altered metabolites in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 2018;84:272–8. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0023-y>
9. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary



Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Hear Lung Transplant* 2019;38:879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>

10. Nash P. Brain Type Natriuretic Peptide. *Neonatal Netw* 2008;27:343–6. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.27.5.343>
11. Rosenzweig EB, Abman SH, Adataia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
12. Mei M, Cheng G, Sun B, Yang L, Wang H, Sun J, et al. EDN1 gene variant is associated with neonatal persistent pulmonary hypertension. *Sci Rep* 2016;6. <https://doi.org/10.1038/srep29877>
13. AbdelMassih AF, Hassan FA, El-Gammal A, Tawfik M, Nabil D. The overlooked left ventricle in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI:10.1080/14767058.2019.1598363
14. Manzar S. Relationship of nucleated erythrocyte count at birth with the severity and outcome of persistent pulmonary hypertension in neonates. *J Trop Pediatr*. 1999;45(3):178-179.

Estudios excluidos por resultado incorrecto

1. Sardar S, Pal S, Mishra R. A Retrospective study on the profile of persistent pulmonary hypertension of newborn in a tertiary care unit of Eastern India. *J Clin Neonatol* 2020;9:18. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_68_19
2. Harish S et al. Clinical profile of persistent pulmonary hypertension in newborn: experience in an extramural institution. *Int J Contemp Pediatr* 2018;5:2193. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20184279>
3. Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: An epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017;7:126–36. <https://doi.org/10.1086/690007>
4. Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-Type Natriuretic Peptide: Biomarker of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn? *Am J Perinatol* 2015;32:1045–9. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548540>



5. Kimball TR, Weiss RG, Meyer RA, Daniels SR, Ryckman FC, Schwartz DC. Color flow mapping to document normal pulmonary venous return in neonates with persistent pulmonary hypertension being considered for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1989;114:433–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80566-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80566-9)
6. Evans N, Kluckow M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term neonates with high oxygen requirements. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F105. <https://doi.org/10.1136/fn.78.2.F105>
7. Lemus-Varela M de L, Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Torres-Mendoza BM, Golombek SG, Beas-Zárate C. Gene expression profile in persistent pulmonary hypertension of newborn, preliminary report. *J Pediatr Neonatal Individ Med* 2020;9:90107. <https://doi.org/10.7363/090107>
8. Liu X, Mei M, Chen X, Lu Y, Dong X, Hu L, et al. Identification of genetic factors underlying persistent pulmonary hypertension of newborns in a cohort of Chinese neonates. *Respir Res* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1148-1>
9. Aggarwal S, Agarwal P, Natarajan G. Echocardiographic prediction of severe pulmonary hypertension in neonates undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J of Perinatol* 2019; 39:1656–1662. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0442-6>
10. Jonathan R. Malowitz, Daniel E. Forsha, P. Brian Smith, C. Michael Cotten, Piers C. Barker, Gregory H. Tatum. Right ventricular echocardiographic indices predict poor outcomes in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. ***European Heart Journal - Cardiovascular Imaging***, Volume 16, Issue 11, November 2015, Pages 1224–1231, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev071>
11. Valdes-Cruz LM, Dudell GG, Ferrara A. Utility of M-mode echocardiography for early identification of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 1981;68(4):515-525.
12. Nakwan N, Jain S, Kumar K, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(12):2032-2037. doi:10.1080/14767058.2018.1536740

Anexo 7.Calidad metodológica de los estudios de validez diagnóstica incluidos (herramienta QUADAS-2)

Dominio		Criterio	Del Rey Mendoza et al 2020 (56)	Reynolds et al 2004 (51)	Palmstein et al 2014 (52)	Lindsay et al 1983 (53)	Munirama n HK et al 2019(55)
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	No	No	No	No	No
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No	No	No	No	No
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	No	No	No	No	No
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	No	No	No	No	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No	No	No	No	No
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	No	No	No	No	No
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Si	No	No	Si
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si	No	No	No	Si



		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	No	No	No	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	Si	No	No	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No

Dominio		Criterio	Lin Fu et al 2020 (47)	Anhita et al 2016 (48)	Mosayebi et al 2020 (49)	Aggarwal et al 2015(50)	Jawin V et al, 2015(54)
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Si	Si	Si	No	Si
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si	Si	Si	No	Si
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si	Si	Si	Si	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	No	No	No	No	No
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No claro	Si	Si	No claro	No claro
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	Si	Si	Si	No	Si
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	No	No	No	No	No
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si	Si	Si	No	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro	No claro	No claro	No Claro	No Claro
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	No	No	No	No	No
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si	Si	Si	No	Si
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si	No	Si	No	No
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si	Si	Si	No claro	Si

		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si	No	Si	Si	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	No	No	No	No	No



Anexo 8. Calidad metodológica de las guías de práctica clínica (herramienta AGREE II)

Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial pulmonar en niños, 2010. [Acceso 29 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3jk7ETH>.

DOMINIO	ITEM	PREGUNTA	SJEC	CAPD
Alcance y objetivo	1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5
	2	Lo(s) aspectos(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5
	3	La población (pacientes, público, etc.) a quien se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	3	3
Participación de los implicados	4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	4	6
	5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.).	2	2
	6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	2	3
Rigor en la elaboración	7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	3	3
	8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	3	3
	9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	1	1
	10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	2	1
	11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	1	1
	12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	1	1
	13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	1	2
	14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1	1
Claridad de la presentación	15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	4	4
	16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	6	6
	17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	5
Aplicabilidad	18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1	1
	19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1	1
	20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1	1
	21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1	1
Independencia editorial	22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	1	1
	23	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	1	1
Calificación global: No.				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia				SJEC	CAPD
Nombre de la guía	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial pulmonar en niños, 2010. [Acceso 29 de octubre del 2020]. Disponible en: https://bit.ly/3jk7ETH .			No	No.
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios		
¿Los alcances y objetivos de nuestros lineamientos están incluidos en la guía evaluada?	Si				
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	Dentro de la metodología no se encuentra estructurada la pregunta de investigación, ni la bitácora de la búsqueda de la evidencia.		
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si				
¿Establece recomendaciones?	Si				
¿Año de publicación ≤ 4 años?		No	Publicada en 2010.		

Royal Cornwall Hospitals NHS Trust. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) Neonatal Clinical Guideline V2.0, 2019. [Acceso 29 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/36nrt8G>.



DOMINIO	ITEM	PREGUNTA	SJEC	CAPD
Alcance y objetivo	1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
	2	Lo(s) aspectos(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
	3	La población (pacientes, público, etc.) a quien se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7	7
Participación de los implicados	4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	6	6
	5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.).	2	2
	6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	5
Rigor en la elaboración	7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	1	1
	8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1	1
	9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	1	1
	10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	1	1
	11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	1	1
	12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	1	1
	13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	3	2
	14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1	1
Claridad de la presentación	15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	5	5
	16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	5	5
	17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	5
Aplicabilidad	18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1	1
	19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1	1
	20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1	1
	21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	3	1
Independencia editorial	22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	5
	23	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	5	5

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia				SJEC	CAPD		
Nombre de la guía		Royal Cornwall Hospitals NHS Trust. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) Neonatal Clinical Guideline V2.0, 2019. [Acceso 29 de octubre del 2020]. Disponible en: https://bit.ly/36nrt8G .		No	No.		
Criterios de una GPC		Si	No			Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestros lineamientos están incluidos en la guía evaluada?		Si					
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?			No			Dentro de la metodología no se encuentra estructurada la pregunta de investigación, ni la bitácora de la búsqueda de la evidencia.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		Si					
¿Establece recomendaciones?		Si					
¿Año de publicación ≤ 4 años?		Si				Publicada en agosto del 2019.	

Auckland District Health Board. Newborn Services Clinical Guideline, 2013. [Acceso 29 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2HEJO6M>.

DOMINIO	ITEM	PREGUNTA	SJEC	CAPD
Alcance y objetivo	1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	1	1
	2	Lo(s) aspectos(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	1	1



	3	La población (pacientes, público, etc.) a quien se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	1	1
Participación de los implicados	4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	1	1
	5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.).	1	1
	6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	1	1
Rigor en la elaboración	7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	1	1
	8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1	1
	9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	1	1
	10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	1	1
	11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	1	1
	12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	1	1
	13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	1	1
	14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1	1
Claridad de la presentación	15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	5	5
	16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	4	4
	17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	5
Aplicabilidad	18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1	1
	19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1	1
	20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1	1
	21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	1	1
Independencia editorial	22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	1	1
	23	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	1	1
Calificación global: No.				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia				SJEC	CAPD
Nombre de la guía		Auckland District Health Board. Newborn Services Clinical Guideline, 2013. [Acceso 29 de octubre del 2020]. Disponible en: https://bit.ly/2HEJO6M .		No	No.
Criterios de una GPC		Si	No		
¿Los alcances y objetivos de nuestros lineamientos están incluidos en la guía evaluada?		Si			
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?			No		
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		Si			
¿Establece recomendaciones?		Si			
¿Año de publicación ≤ 4 años?			No		
		Publicada en diciembre del 2013.			

Arias D, Narváez C. Atención Al recién Nacido Con hipertensión Pulmonar Persistente. *Repert. Med. Cir.* 2016, 25, 219-227.

DOMINIO	ITEM	PREGUNTA	SJEC	CAPD
Alcance y objetivo	1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	4
	2	Lo(s) aspectos(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	4
	3	La población (pacientes, público, etc.) a quien se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	4	5
Participación de los implicados	4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	3	5
	5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.).	4	3
	6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	5	6
Rigor en la elaboración	7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	3	2
	8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	2	3
	9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	2	1



	10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	3	2
	11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	5	3
	12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	3	2
	13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	1	1
Claridad de la presentación	14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1	1
	15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	5	6
	16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	5	6
	17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	6
Aplicabilidad	18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1	1
	19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1	1
	20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1	1
	21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1	1
Independencia editorial	22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	1	5
	23	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	6	7
Calificación global: Sí, con modificaciones. Contiene información importante sobre aspectos de diagnóstico y manejo de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. No se evidencia rigor metodológico en la elaboración de la guía.				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia				SJEC	CAPD
Nombre de la guía	Guía de práctica clínica Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente.			Sí, con modificaciones	Sí, con modificaciones
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios		
¿Los alcances y objetivos de nuestros lineamientos están incluidos en la guía evaluada?	Si				
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	En la guía se menciona que fue elaborada siguiendo una metodología basada en evidencia, pero no se detalla claramente la metodología con la cual se obtuvo y evaluó la evidencia. No hay una adecuada descripción de la pregunta PICO, ni los criterios de elegibilidad y selección de referencias.		
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si				
¿Establece recomendaciones?	Si				
¿ Año de publicación ≤ 4 años?	Si		Publicada en noviembre de 2016		

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio, 2013. [Acceso 29de octubre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3iySw3r>.

DOMINIO	ITEM	PREGUNTA	SJEC	CAPD
Alcance y objetivo	1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	6
	2	Lo(s) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	3	La población (pacientes, público, etc.) a quien se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7	6
Participación de los implicados	4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	6
	5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.).	6	7
	6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	7
Rigor en la elaboración	7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	6	7
	8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	6



	9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	6	6
	10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	6	6
	11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	6
	12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	6
	13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	6
	14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	4	2
Claridad de la presentación	15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	6	7
	16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	6	7
	17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	5	6
Aplicabilidad	18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	6	5
	19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	5
	20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	7	6
	21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	4	3
Independencia editorial	22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	1	3
	23	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	7	
Calificación global: Sí. Contiene información importante sobre aspectos de diagnóstico y manejo de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Se evidencia rigor metodológico en la elaboración de la guía.				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia				SJEC	CAPD
Nombre de la guía	Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio			Sí	Sí
Criterios de una GPC	Sí	No	Comentarios		
¿Los alcances y objetivos de nuestros lineamientos están incluidos en la guía evaluada?	Sí				
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Sí		Se encuentran las estrategias de búsqueda empleadas, los criterios de selección y las bases de datos consultadas.		
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Sí				
¿Establece recomendaciones?	Sí				
¿Año de publicación ≤ 4 años?	Sí		Publicada en 2013		

Anexo 9. Evaluación de certeza en la evidencia (herramienta GRADE)

Pregunta: ¿Debería usarse Radiografía de tórax vs. Ecografía pulmonar para diagnosticar HPPRN?

Referencia: Del Rey Hurtado De Mendoza B, Sánchez-De-Toledo J, Bobillo Perez S, Girona M, Balaguer Gargallo M, Rodríguez-Fanjul J. Lung Ultrasound to Assess the Etiology of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (LUPPHYN Study): A Pilot Study. Neonatology 2019;116:140–6. <https://doi.org/10.1159/000499047>(56).

Radiografía de tórax		Ecografía pulmonar								
Sensibilidad	0.56 (95% CI: 0.38 a 0.70)	Sensibilidad	0.89 (95% CI: 0.70 a 0.97)	<div>Prevalencias1%</div>						
Especificidad	0.78 (95% CI: 0.67 a 0.85)	Especificidad	0.85 (95% CI: 0.74 a 0.92)							

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza en la evidencia					Efecto per 1000 pacientes testeados		Certeza
								probabilidad pre-test de 1%		
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Radiografía de tórax	Ecografía pulmonar	
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio 15 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	6 (4 a 7)	9 (7 a 10)	⊕⊕○○ BAJA
								3 menos TP en Radiografía de tórax		
								4 (3 a 6)	1 (0 a 3)	
								3 más FN en Radiografía de tórax		
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)										
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio 2 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	767 (666 a 845)	842 (736 a 907)	⊕⊕○○ BAJA
								75 menos TN en Radiografía de tórax		
								223 (145 a 324)	148 (83 a 254)	
								75 más FP en Radiografía de tórax		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)										

Explicaciones

- a. los resultados de la prueba índice interpretados fueron interpretados con conocimiento de los resultados del estándar de referencia
- b. La población de interés del estudio difiere de la nuestra pues el estudio evalúa un subgrupo de HPPRN que tiene requerimiento de terapia de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).



Pregunta: ¿Debería usarse péptido natriurético cerebral vs. signos clínicos y ecocardiograma para diagnosticar hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en recién nacidos a término?

Referencia: Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn [published correction appears in Pediatrics. 2005 May;115(5):1454]. Pediatrics. 2004;114(5):1297-1304. doi:10.1542/peds.2004-0525(51).

Péptido natriurético cerebral		Signos clínicos y ecocardiograma					
Sensibilidad	0.83 (95% CI: -- a --)	Sensibilidad	-- (95% CI: -- a --)	Prevalencias	31.9%		
Especificidad	1.00 (95% CI: -- a --)	Especificidad	-- (95% CI: -- a --)				

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza en la evidencia					Efecto per 100pacientes testeados		Certeza
								probabilidad pre-test de 31.9%		
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	péptido natriurético cerebral	signos clínicos y ecocardiograma	
verdaderos positivos (pacientes con)	1 Estudios 15 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	26 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
								26 más TP en péptido natriurético cerebral		
								6 (32 a 32)	32 (32 a 32)	
								26 menos FN en péptido natriurético cerebral		
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)										
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 Estudios 32 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	68 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
								68 más TN en péptido natriurético cerebral		
								0 (68 a 68)	68 (68 a 68)	
								68 menos FP en péptido natriurético cerebral		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)										

Explicaciones

- a. No hubo cegamiento por parte del personal de salud que atendían los casos.
b. La mayoría de la población de estudio fueron de sexo masculino y de raza blanca.

Pregunta: ¿Debería usarse índice de saturación de oxígeno vs. índice de oxigenación para diagnosticar insuficiencia respiratoria hipoxémica en neonatos?

Referencia: Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, et al. Evaluación del índice de saturación de oxígeno en comparación con el índice de oxigenación en recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipoxémica. JAMA Netw Open. 2019; 2 (3): e191179. Publicado el 1 de marzo de 2019 doi: 10.1001 / jamanetworkopen.2019.1179(55).

índice de saturación de oxígeno		índice de oxigenación								
Sensibilidad	0.72 (95% CI: -- a --)	Sensibilidad	-- (95% CI: -- a --)	<div>Prevalencias0%</div>						
Especificidad	0.98 (95% CI: -- a --)	Especificidad	-- (95% CI: -- a --)							

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza en la evidencia					Efecto per 1000 pacientes testeados		Certeza
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0%		
								índice de saturación de oxígeno	índice de oxigenación	
verdaderos positivos (pacientes con)	1 Estudios 0 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA
								0 menos TP en índice de saturación de oxígeno		
								0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								0 menos FN en índice de saturación de oxígeno		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 Estudios 0 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	980 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA
								980 más TN en índice de saturación de oxígeno		
								20 (1000 a 1000)	1000 (1000 a 1000)	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								980 menos FP en índice de saturación de oxígeno		

Explicaciones

a. Los gases arteriales se midieron a criterio del médico. Por razones pragmáticas, solo se incluyeron a los bebés dentro de los primeros 3 días de vida porque se pensó que este período era cuando los bebés eran más propensos a desarrollar síndrome de dificultad respiratoria y / o hipertensión pulmonar persistente y requerían muestras frecuentes de sangre arterial.

b. No se declaran en los resultados el número de pacientes para los desenlaces obtenidos, ni se reportaron IC para los valores de sensibilidad y especificidad reportados.

Pregunta: ¿Debería usarse Pulsioximetría vs. Ecocardiografía para diagnosticar HPPRN?

Referencia: Anitha G, Lakshmi S, Darlington C. Pulse oximetry as a simple diagnostic test for persistent pulmonary hypertension of newborn in limited resource settings. Int J Contemp Pediatr 2016;3:452–5. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20161027>(48).

Pulsioximetría		Ecocardiografía									
Sensibilidad	0.51 (95% CI: -- to --)	Sensibilidad	0.75 (95% CI: -- to --)					Prevalencias	4.4%		
Especificidad	0.076 (95% CI: -- to --)	Especificidad	1.00 (95% CI: -- to --)								

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza en la evidencia					Efecto per 1000 pacientes testeados		Certeza
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 4.4%		
								Pulsioximetría	Ecocardiografía	
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio 19.5 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	22 (0 a 0)	33 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
11 menos TP en Pulsioximetría										
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								22 (44 a 44)	11 (44 a 44)	
11 más FN en Pulsioximetría										
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio 6.5 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	880 (0 a 0)	956 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
76 menos TN en Pulsioximetría										
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								76 (956 a 956)	0 (956 a 956)	
76 más FP en Pulsioximetría										

Explicaciones
a. Al ser un estudio retrospectivo, no hubo aleatorización, ni fue clara si la evaluación se aplicó conociendo los resultados de la prueba índice
b. los datos presentados no son claros, se presentan datos confusos que no permiten hacer una adecuada determinación de la confianza en estos, no hay reporte de IC.

Pregunta: ¿Debería usarse Pulsoximetría vs. ecocardiograma para diagnosticar enfermedades cardíacas y no cardíacas en recién nacidos a término?

Referencia: Mosayebi, Z., Movahedian, A., Amini, E., Akbari Asbagh, P., GhorbanSabagh, V., Shariat, M., Dalili, H., Saeedi, M. Evaluation of Pulse Oximetry in the Early Diagnosis of Cardiac and NonCardiac Diseases in Healthy Newborns. Iranian Journal of Neonatology IJN, 2020; 11(1): 43-50. doi: 10.22038/ijn.2019.38511.1608(49).

Pulsoximetría		Ecocardiograma					
Sensibilidad	1.00 (95% CI: 70,08 a 100)	Sensibilidad	-- (95% CI: -- a --)	Prevalencias2.1%			
Especificidad	0.98 (95% CI: 29,03 a 100)	Especificidad	-- (95% CI: -- a --)				

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza en la evidencia					Efecto per 100 pacientes testeados		Certeza
								probabilidad pre-test de 2.1%		
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Pulsoximetría	ecocardiograma	
verdaderos positivos (pacientes con)	1 Estudios 9 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADO
								2 más TP en Pulsoximetría		
								0 (2 a 2)	2 (2 a 2)	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								2 menos FN en Pulsoximetría		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 Estudios 405 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	96 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADO
								96 más TN en Pulsoximetría		
								2 (98 a 98)	98 (98 a 98)	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								96 menos FP en Pulsoximetría		

Explicaciones
a. En el estudio hubo algunas limitaciones, incluido el alta de neonatos antes de las 24 h de vida, lo cual puede inducir falsos positivos en la pulsioximetría.

Pregunta: ¿Debería la Pulsioximetría vs. Ecocardiograma se usada para tamizaje de enfermedades hipoxémicas no cardíacas in neonatos?

Referencia: Jawin V, Ang HL, Omar A, Thong MK. Beyond critical congenital heart disease: Newborn screening using pulse oximetry for neonatal sepsis and respiratory diseases in a Middle-Income Country. *PLoS One* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137580>(54).

Pulsioximetría		Ecocardiograma									
Sensibilidad	0.42 (95% CI: -- a --)	Sensibilidad	-- (95% CI: -- a --)								
Especificidad	0.99 (95% CI: -- a --)	Especificidad	-- (95% CI: -- a --)								

Prevalencias	0.24%		
--------------	-------	--	--

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza en la evidencia					Efecto per 1000 pacientes testeados		Certeza
								probabilidad pre-test de 0.24%		
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Pulsioximetría	Ecocardiograma	
verdaderos positivos (pacientes con)	1 Estudios 31 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 más TP en Pulsioximetría		
								1 (2 a 2)	2 (2 a 2)	
								1 menos FN en Pulsioximetría		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 Estudios 5216 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	988 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								988 más TN en Pulsioximetría		
								10 (998 a 998)	998 (998 a 998)	
								988 menos FP en Pulsioximetría		

Explicaciones
a. No se da claridad si fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia y si fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice. Adicionalmente no todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron el estándar de referencia (ecocardiograma).
b. No reportan IC para los valores de sensibilidad y especificidad reportados