

# 3

## Circulación fetal y posnatal: adaptación del corazón del recién nacido a la vida posnatal

Rosa Collell Hernández\*  
Cristina Marimón Blanch\*  
Begoña Muñoz Abellana\*\*

\* Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitari Sant Joan. Reus  
\*\* Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus

### OBJETIVOS

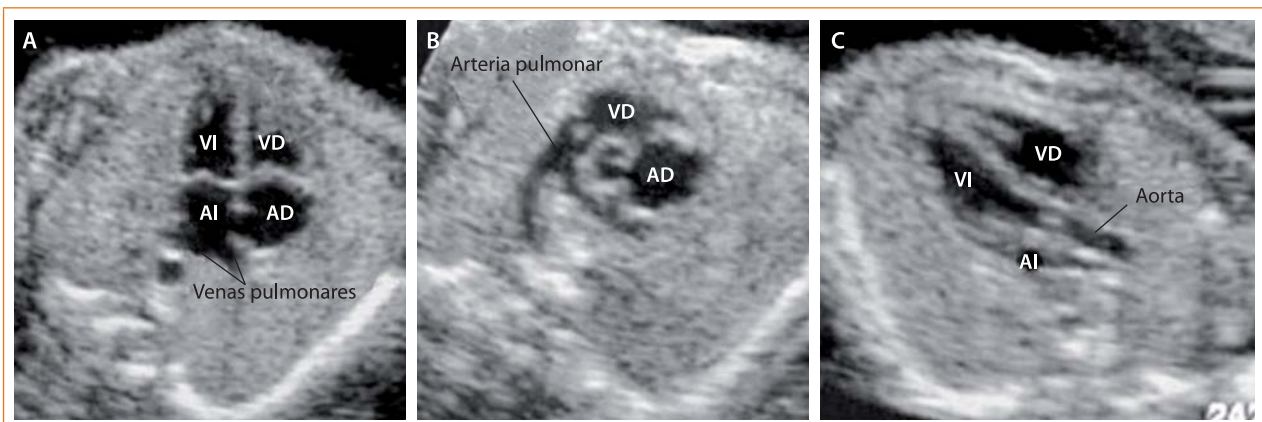
- Comprender la particular situación y adaptación circulatoria del feto a nivel intrauterino.
- Conocer los cambios circulatorios mayores que tienen lugar al nacimiento.
- Reconocer las alteraciones circulatorias que se producen en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

### 3.1. Circulación fetal

El corazón empieza a latir a finales de la tercera semana y los movimientos iniciales de la sangre son de vaivén, pero pronto adquieren un carácter unidireccional y actúan como una bomba a través de las cavidades. Después de completarse la tabicación de sus cámaras, el corazón funciona como dos bombas en paralelo (corazón derecho e izquierdo) (**Figura 3.1**).

El cordón umbilical comunica al feto con la placenta. Está formado por tres estructuras vasculares (una vena y dos arterias). De la placenta llegan al feto nutrientes y oxígeno a través de la vena umbilical.

La particular situación de la circulación fetal, en la que la sangre procedente del retorno venoso está más oxigenada que la que circula por la mayoría de las arterias, junto con la no utilización de los pulmones y la necesidad de derivar de forma preferente la sangre más oxigenada al cerebro y corazón, condicionan un sistema en el que



**Figura 3.1.** Ecocardiografía fetal de un corazón dentro de la normalidad. **A:** corte de cuatro cámaras. **B:** salida de arteria pulmonar de ventrículo derecho (VD). **C:** salida de aorta de ventrículo izquierdo (VI) (AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda)

el ventrículo predominante es el derecho, al contrario que en la vida posnatal, y en la que debe establecerse una serie de comunicaciones (*shunts*) vasculares derecha-izquierda que permitan salvar la circulación pulmonar y dirigir la sangre a las zonas de interés (Figura 3.2).

En este capítulo se van a desarrollar los puntos clave en la circulación fetal; el mantenimiento del foramen oval, la permeabilidad del conducto o *ductus* arterioso, el conducto venoso de Arancio (CVA), la alta resistencia de la circulación pulmonar y la comunicación con la placenta.

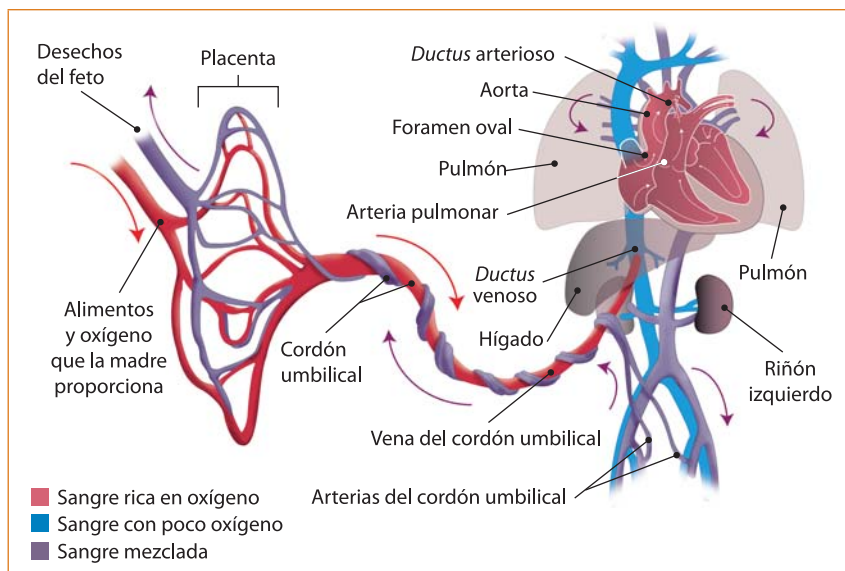


Figura 3.2. Circulación fetoplacentaria

### 3.2. Circulación fetal intrauterina

Durante la vida fetal, la circulación tiene lugar de tal forma que permite que el mayor débito de oxígeno alcance los tejidos más nobles del organismo (cerebro y miocardio). La sangre más oxigenada dentro del organismo del feto se encuentra en la vena umbilical (presión parcial de oxígeno de 35-40 mmHg). La mitad de esta sangre se dirige al hígado y la otra mitad evita desaturarse al unirse con la sangre hepática alcanzando la VCI a través del **CVA** mediante una serie de sistemas de flujo preferencial. El diámetro del conducto venoso se reduce bajo influjos adrenérgicos y aumentos de presión en la vena umbilical y se incrementa al relajarse su musculatura por efecto de las prostaglandinas, del óxido nítrico y de la hipoxia (Figura 3.3).

El primero de los flujos preferenciales hace que la sangre que entra en la VCI (procedente del CVA) circule por la zona posterolateral izquierda sin mezclarse prácticamente con la que vuelve procedente del hígado y de la mitad inferior del cuerpo (menos

oxigenada). El segundo de los flujos preferenciales se produce en la desembocadura de la VCI en la AD, debido a la existencia de una estructura, llamada *cristadivdens*, que dirige el flujo ascendente proveniente a través del CVA hacia el tabique interauricular. A esta altura existe un orificio llamado agujero o **foramen oval** que permite que la sangre alcance la aurícula izquierda (AI). La mayor parte de sangre que alcanza la AI llega bien oxigenada a través del foramen oval y sólo llega una pequeña cantidad pobre en oxígeno a través de las venas pulmonares. Existen prostaglandinas fetales intraútero que contribuyen a que el foramen oval permanezca abierto (Figura 3.4).

La sangre de la AI alcanza el VI y tras la sístole se dirige por la aorta ascendente hacia las arterias coronarias y el cayado aórtico, desde donde se distribuye por el cuello, la cabeza, el tórax y las extremidades superiores, garantizando una buena irrigación y oxigenación de los órganos principales (corazón y cerebro). Tan sólo un 10% de la sangre del VI llega a la aorta

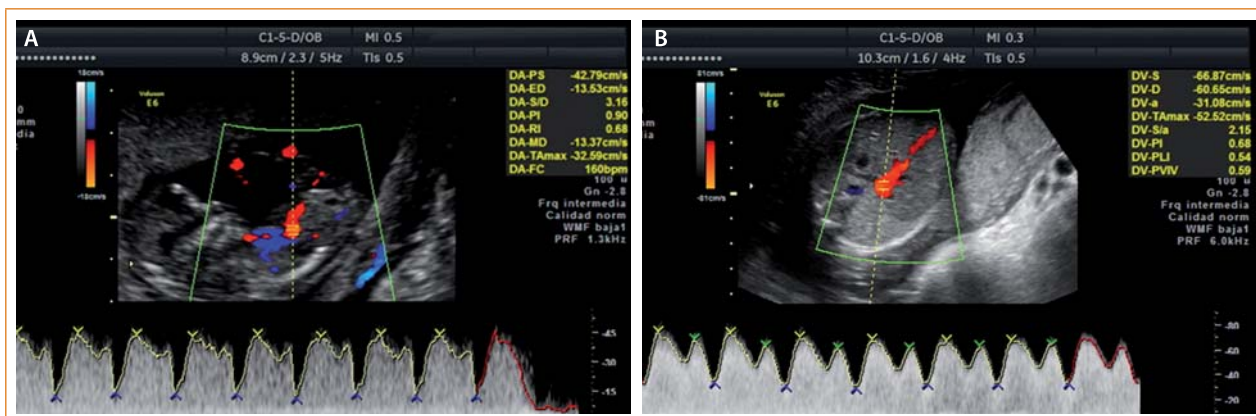


Figura 3.3. A: *ductus* venoso en el primer trimestre. B: *ductus* venoso en el tercer trimestre

descendente, debido a la restricción que representa la presencia del istmo aórtico. Este pequeño volumen sanguíneo se mezcla en la aorta descendente con el procedente del *ductus* arterioso.

El resto de la sangre que llega a la AD (rica en oxígeno) choca contra el *septum secundum* y se mantiene en la AD, donde se mezcla con sangre peor oxigenada procedente también de la VCI, de la VCS y del seno coronario, alcanzando el VD. De este modo la sangre que llega al VD presenta un grado medio de saturación y se dirige a los pulmones a través de la arteria pulmonar, siendo ésta una pequeña parte del gasto del VD (10%), dado que los pulmones no tienen función respiratoria intraútero. Un 65% se dirigirá hacia la placenta a través de las arterias umbilicales tras acceder a la aorta por el *ductus arterioso*, que se mantiene permeable hasta el nacimiento por la relajación de su musculatura lisa y que es sensible a los cambios de la saturación de oxígeno sanguíneo y a los niveles de prostaglandinas endógenas. El resto de la sangre que desciende por la aorta sufre una desaturación, distribuyéndose por el tronco y por las extremidades inferiores, pero los órganos diana (cerebro y miocardio) ya se han irrigado previamente (véase **Figura 3.2**).

A nivel intrauterino existe una elevada resistencia vascular pulmonar (RVP) secundaria a la escasa producción de prostaciclina por parte del pulmón fetal, provocando vasoconstricción pulmonar y haciendo que la sangre de la arteria pulmonar se dirija hacia la aorta.

En el tercer trimestre disminuye ligeramente esa resistencia al ofrecer sus vasos mayor reactividad.

Existe predominio de las cavidades cardíacas derechas sobre las izquierdas en la vida fetal, lo que ocasiona que la musculatura del VD esté más desarrollada que la del VI debido a que se debe bombear contra una alta RVP y, por tanto, tener un funcionamiento más intenso.

La complejidad del sistema cardiovascular fetal permite modificaciones posteriores para alcanzar el patrón posnatal (**Figura 3.5**).

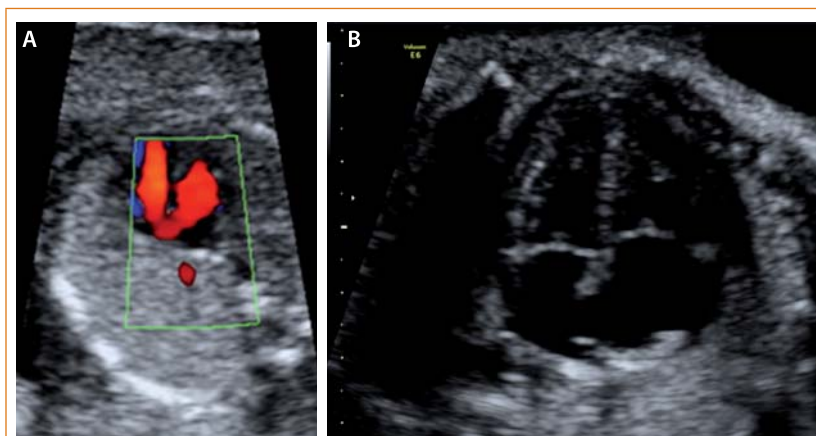


Figura 3.4. Shunts intrauterinos. A: Doppler color del foramen oval. B: foramen oval

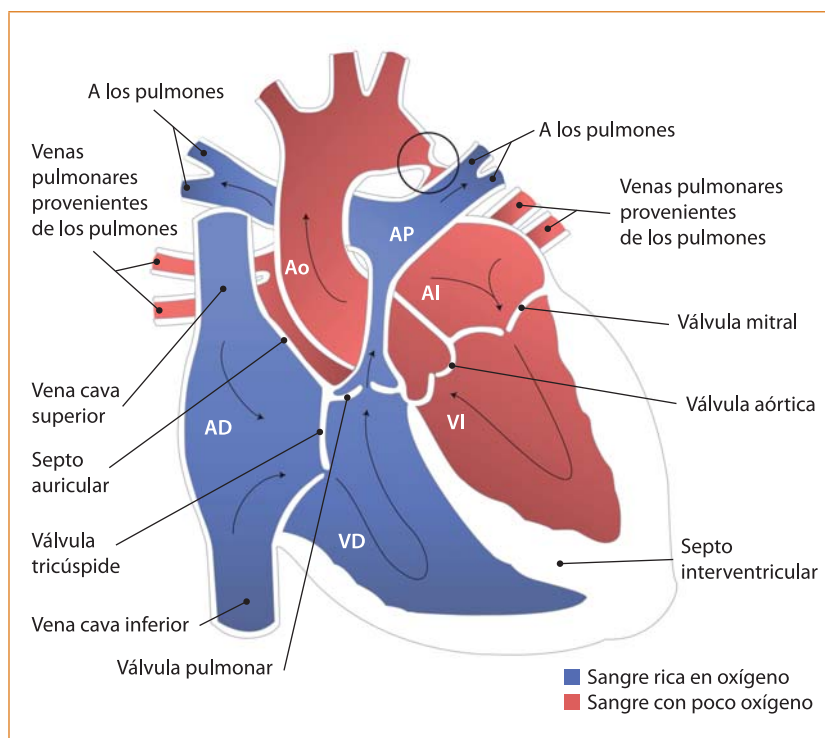


Figura 3.5. Circulación cardíaca (AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo)

### 3.3. Funcionamiento cardiovascular posnatal

#### Cambios circulatorios posnatales

Los cambios circulatorios posnatales más relevantes son:

- Disminución de las RVP.
- Cierre del foramen oval permeable (FOP).
- Cierre del *ductus* arterioso.
- Cierre del *ductus* venoso.

### Disminución de las resistencias vasculares pulmonares

En el nacimiento, tienen lugar una serie de cambios circulatorios sistémicos centrales que continúan durante las siguientes semanas de vida posnatal y que se deben principalmente a varios eventos externos. El más importante es el rápido y brusco descenso de las RVP y la separación de la circulación placentaria y umbilical. Inmediatamente después de nacer, las tareas de oxigenación pasan a formar parte de la circulación pulmonar, que se consigue gracias a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar (debida, principalmente, a la distensión pulmonar y a la oxigenación), que consigue un incremento de 10 veces el flujo pulmonar inicial.

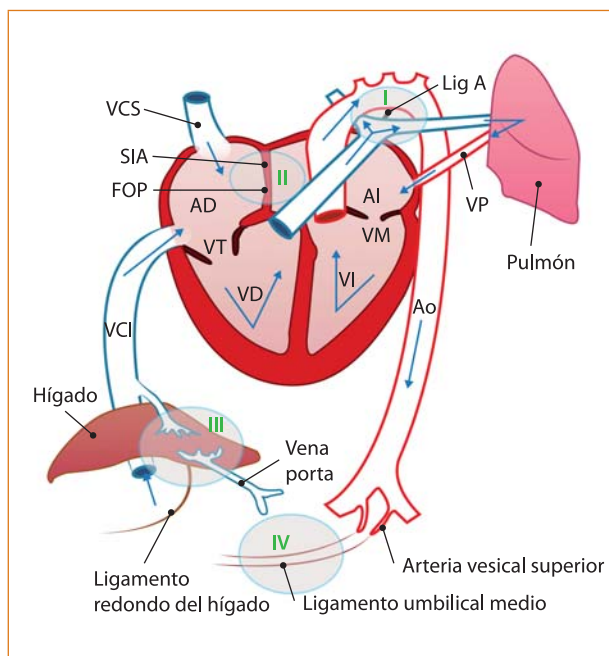
El principal factor asociado a las altas RVP fetales es el ambiente hipóxico prenatal, unido a otras sustancias que producen vasoconstricción pulmonar como son alfaagonistas, tromboxanos y leucotrienos. Con el inicio de la ventilación y la oxigenación tiene lugar el descenso de las RVP. En primer lugar, la vasodilatación pulmonar está causada por la expansión física de los pulmones y la producción de prostaglandinas (PGI<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>). Este componente, probablemente, es independiente de la oxigenación fetal y resulta en un incremento modesto del flujo pulmonar y una disminución de RVP. En segundo lugar, existe una vasodilatación pulmonar máxima asociada con la oxigenación y síntesis de óxido nítrico derivado del endotelio (EDNO) y que es independiente de la producción de prostaglandinas. Ambos componentes son necesarios para la transición con éxito a la vida extrauterina.

Después del periodo posnatal inmediato, los factores más importantes que afectan al tono vascular pulmonar y a las resistencias son la concentración de oxígeno, el pH, la producción basal de EDNO, los efectos de la distensión alveolar y, quizá, la producción de otros agentes vasoactivos como histamina, 5-hidroxitriptamina, ET-1, prostanoides, tromboxanos y leucotrienos. La interacción del oxígeno y el pH es especialmente importante (se observa que el descenso en la tensión de oxígeno y del pH se traduce en vasoconstricción pulmonar).

Los cambios circulatorios después del periodo neonatal inmediato son mucho más graduales y limitados. Las RVP continúan disminuyendo durante los siguientes 2-3 meses después de nacer y las resistencias vasculares sistémicas (RVS) muestran un incremento gradual durante los primeros años de vida.

### Cierre del foramen oval permeable

Como consecuencia del incremento del flujo pulmonar, se incrementa el retorno venoso pulmonar a la AI y se invierte la diferencia de presión entre las aurículas derecha e izquierda. Este aumento de presión en la AI cierra la valva del foramen oval evitando el *shunt* (Figura 3.6).



**Figura 3.6.** Cambios circulatorios posnatales. **I:** cierre del *ductus* arterioso. **II:** cierre del foramen oval permeable (FOP). **III:** cierre del *ductus* venoso. **IV:** desaparición de la circulación placentaria (AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; Lig A: ligamento arterioso; SIA: septo interauricular; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VM: válvula mitral; VP: vena pulmonar; VT: válvula tricúspide)

### Cierre del ductus arterioso

El *ductus* arterioso se cierra funcionalmente a las pocas horas después de nacer, en respuesta al incremento de oxígeno. Este cierre funcional se produce gracias a la contracción y migración celular de la musculatura lisa medial de la pared, que produce acortamiento, engrosamiento y protrusión interna de la íntima. Este proceso ocurre, habitualmente, durante las primeras 12 horas tras nacer en recién nacidos a término (RNT).

En un segundo tiempo, que se completa a las 2-3 semanas de vida, tienen lugar la disrupción y fragmentación de la lámina elástica interna, la proliferación de las capas subintimales y la hemorragia y necrosis de la región subíntima. Se forma tejido conjuntivo, que reemplaza a las fibras musculares con fibrosis y sellado permanente de la luz ductal, produciendo el ligamento arterioso (véase Figura 3.6).

Otras sustancias vasoactivas, como acetilcolina, bradiquinina o catecolaminas endógenas, pueden contribuir al cierre ductal posnatal en condiciones fisiológicas. Las prostaglandinas también juegan un papel importante; PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> se forman intramuralmente en el *ductus* y ejercen su acción de manera local sobre las células musculares, manteniendo el *ductus* arterioso permeable durante la vida fetal. El feto tiene altas concentra-

ciones de PG circulantes probablemente debido a su producción placentaria y al bajo catabolismo pulmonar (ocasionado por la disminución del flujo pulmonar). Al nacer, la producción placentaria desaparece y el marcado incremento en el flujo pulmonar permite la eliminación de las PG circulantes.

Todos estos eventos resultan en la separación efectiva de la circulación sistémica y pulmonar después de nacer.

#### Cierre del ductus venoso

Como ya se ha mencionado, el *ductus* venoso dirige el retorno venoso umbilical al corazón izquierdo. Al nacer, cuando la circulación umbilical-placentaria desaparece (véase **Figura 3.4**), el flujo venoso portal a través del *ductus* incrementa, de manera transitoria, de menos del 5% a más del 50% en 1 hora. A pesar de este incremento en el flujo venoso portal, el flujo hepático disminuye sustancialmente. El cierre funcional del *ductus* venoso es probablemente un fenómeno pasivo, aunque se ha demostrado su respuesta ante la estimulación adrenérgica y los prostanoïdes, lo que hace pensar que su cierre puede estar parcialmente inducido por cambios hormonales que ocurren al nacer (véase **Figura 3.6**).

#### Cambios posnatales en el mecanismo cardíaco

Al nacer, el corazón no sólo está expuesto a cambios circulatorios mayores, sino que también aumentan las demandas del corazón de manera gradual. En la vida fetal, el corazón se encuentra en un ambiente térmico neutral, sin las demandas de la respiración y recibiendo los sustratos y el oxígeno vía circulación placentaria. El consumo de oxígeno se triplica al nacer, el recién nacido debe utilizar energía para la termorregulación, la respiración y la alimentación y, por ello, el gasto cardíaco se incrementa hasta 3 veces en ese momento.

El incremento en el retorno venoso aumenta el volumen y la presión diastólica del VI; estos factores, añadidos a un aumento de la presión de eyección de este ventrículo, causan un cambio en la configuración septal, orientada y moviéndose en conjunción con la pared libre del VI. De esta manera, aumentan su distensibilidad y precarga de manera sustancial, lo que unido al aumento simultáneo de la frecuencia cardíaca (FC) produce un incremento del gasto cardíaco.

La orientación de las fibras cardíacas, la composición de la matriz extracelular y los miocitos de los recién nacidos son inmaduros y, a pesar de estas diferencias estructurales, el VI del recién nacido normal es capaz de generar gastos cardíacos muy superiores a los del corazón del adulto. Este gasto cardíaco elevado en reposo se asocia con un elevada contractilidad, por lo que la respuesta contráctil a la estimulación inotrópica del corazón

del recién nacido es muy limitada. En estos casos, cuando es necesario aumentar la contractilidad, los mecanismos dirigidos a aumentar el flujo de calcio al sarcolema obtienen mejores resultados.

### 3.4. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

La denominada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPRN) ocurre en 1-2 recién nacidos por cada 1.000 nacimientos. Este síndrome se caracteriza por una elevación de las RVP que produce *shunt* derecha-izquierda a través del foramen oval y del *ductus* arterioso, produciendo hipoxia grave. Este síndrome se asocia frecuentemente a hipotensión arterial sistémica y bajo gasto cardíaco debido al aumento de la poscarga del VD y disfunción miocárdica.

El control de la circulación pulmonar perinatal es el reflejo de un balance entre factores vasoconstrictores (leucotrienos, hipoxia y endotelina sobre receptor ET-A) y factores vasodilatadores (óxido nítrico, endotelina sobre receptor ET-B, bradiquinina y prostaglandinas). También está influenciado por la reabsorción del líquido pulmonar y por los movimientos rítmicos del pulmón con la respiración.

Después del periodo neonatal inmediato, hay diferentes factores que afectan al tono vascular pulmonar y a las RVP, entre ellas la concentración de oxígeno, el pH, la producción de óxido nítrico, la distensión alveolar y la producción de agentes vasoactivos como histamina, 45-hidroxitriptamina, endotelina-1, prostanoïdes, tromboxanos, y leucotrienos.

Cuando la adaptación de la vasculatura pulmonar al nacimiento no se produce de forma normal, se puede hablar de HTPRN.

#### Etiología

La HTPRN puede deberse a una de las siguientes tres causas:

- Alteración pulmonar con mala adaptación del lecho vascular a la vida extrauterina, como en el síndrome de aspiración meconial, neumonía o síndrome de distrés respiratorio.
- Hipoplasia pulmonar e hipodesarrollo de la vascularización pulmonar, como en la hernia diafragmática congénita.
- HTPRN idiopática, por remodelación de la vasculatura pulmonar, con parénquima pulmonar normal.

La HTPRN idiopática sólo representa el 10-20% de los casos de HTP, pero en casos graves de HTP asociada a patología pul-

monar parenquimatosa se puede observar cierto grado de remodelado vascular. El remodelado de los vasos pulmonares se caracteriza por aumento del grueso de la pared vascular e hiperplasia de la musculatura lisa, con extensión del músculo liso hasta las arterias intracinas, lo que, en circunstancias normales, no ocurre hasta más adelante en el periodo posnatal.

Una de las causas de HTPRN idiopática es el cierre intraútero del *ductus* arterioso, que puede ocurrir por la exposición a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante el tercer trimestre de la gestación. La constricción ductal *in utero* produce remodelado vascular pulmonar.

La alteración en la producción o en la función de los mediadores vasoactivos durante el nacimiento puede llevar también a HTPRN. Alteraciones de las vías del óxido nítrico-GMPc, prostaciclina-AMPC y endotelina tienen un papel muy importante en la HTPRN. El más importante y estudiado es el óxido nítrico, por la posibilidad de administrarlo inhalado como terapia. Menos estudiada está la prostaciclina y el tromboxano. La endotelina-1, que actúa como un potente vasoconstrictor, actúa sobre dos receptores, ET-A (que producen vasoconstricción en las células de la musculatura lisa) y ET-B (que producen vasodilatación en las células endoteliales). Aparte, la endotelina también puede afectar al tono vascular aumentando la producción de reactivos de oxígeno, que actúan como vasoconstrictores.

### Fisiopatología

El mantenimiento de las RVP elevadas produce hipertensión arterial pulmonar (HAP) y, secundariamente, elevación de la presión en el VD.

En el recién nacido el VD está adaptado a presiones elevadas, ya que intraútero tiene una poscarga elevada, por lo que generalmente no presenta dificultad para generar presiones elevadas. Durante la transición entre la circulación fetal y la circulación posnatal, se produce un cierre progresivo de los *shunts* presentes en el periodo neonatal. La presencia de *shunt* derecha-izquierda por el *ductus* arterioso y por el foramen oval es el sello de la enfermedad, lo que produce una hipoxemia desproporcionada al grado de afectación pulmonar.

### Foramen oval

Como ya se ha comentado, el *shunt* derecha-izquierda por el foramen oval

está promovido por la menor distensibilidad que presenta el VD en periodo neonatal respecto del VI. El retorno venoso que llega a la AD cruza el tabique interauricular por el FOP si la presión diastólica del VD es elevada. Este *shunt* derecha-izquierda a nivel auricular produce una desaturación a nivel de la AI, el VI y la aorta, produciendo desaturación sistémica sin gradiente entre extremidades.

La asfixia perinatal puede producir isquemia de los músculos papilares, produciendo insuficiencia tricuspídea, lo que aumenta la presión de la AD y produce *shunt* derecha-izquierda durante la sístole ventricular. En algunos recién nacidos se ha podido demostrar un *jet* de la insuficiencia tricuspídea que pasa directamente a través del FOP hacia la AI.

### Ductus arterioso

El *shunt* derecha-izquierda a nivel ductal se produce sobre todo durante la sístole ventricular. Durante la diástole hay *shunt* izquierda-derecha, aunque cuando las resistencias pulmonares son muy elevadas se puede producir también durante la diástole. Si el *shunt* derecha-izquierda está limitado al *ductus*, la desaturación se produce únicamente a nivel de la aorta descendente, manteniendo saturaciones normales a nivel del brazo derecho, la aorta ascendente y la circulación cerebral (Figura 3.7).

Las conexiones intraauriculares e intraarteriales son, de hecho, protectoras para el recién nacido. Si las RVP son significativamente más elevadas que las sistémicas, el VD puede no ser capaz de generar la presión necesaria para vencerlas, y sin el FOP y el DAP, el gasto cardíaco del VD disminuye, produciendo una inadecuada perfusión pulmonar. Esta disminución del gasto cardíaco derecho produce disminución del retorno venoso pulmonar y del llenado ventricular izquierdo, por lo que se encontrará una pre-

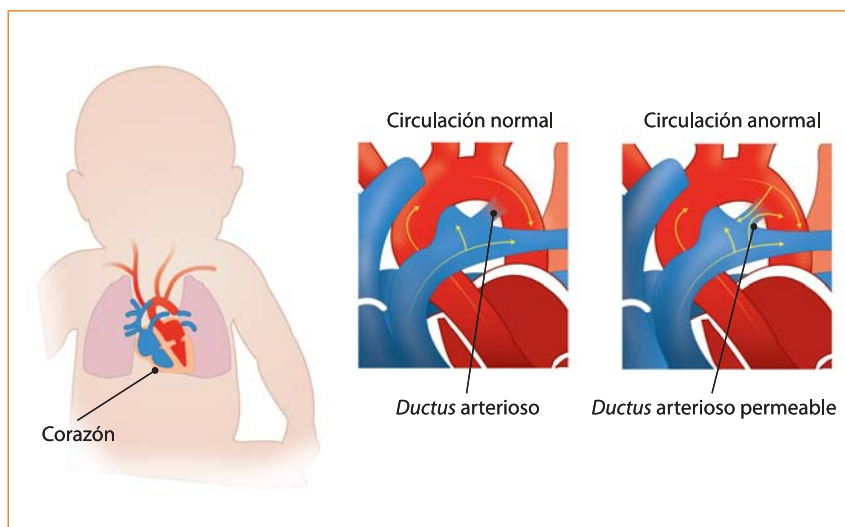


Figura 3.7. En la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se produce un cortocircuito a través del *ductus* arterioso, que lleva, junto con el *shunt* por el foramen oval, a hipoxemia sistémica

sión venosa sistémica elevada, con una disminución de la presión en AI, VI y disminución de la presión arterial sistémica.

La hipotensión arterial sistémica se evita cuando la AI se llena a través del foramen oval, o la aorta se llena a través del *ductus*. Aunque el resultado sea hipoxemia arterial sistémica, los *shunts* mantienen una presión y un flujo sistémico normales, manteniendo una buena perfusión sistémica.

### Diagnóstico

Lo más importante para el diagnóstico correcto de una HTPRN es el reconocimiento de los factores de riesgo asociados a esta patología. El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con las CC.

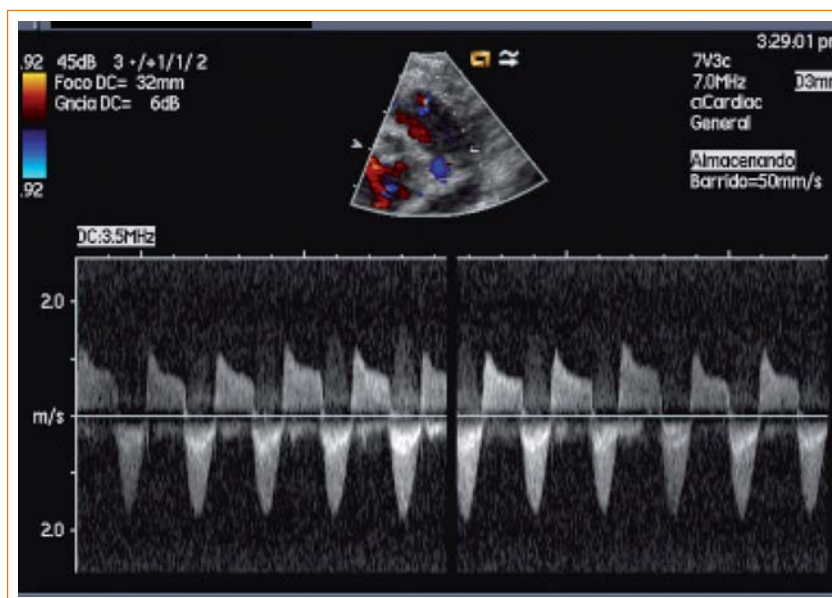


Figura 3.8. Doppler ductal en hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

La exploración física y la auscultación cardíaca no son de mucha ayuda para el diagnóstico, ya que un segundo ruido fuerte es normal en el periodo neonatal, la ausencia de soplos cardíacos no descarta la presencia de CC y la presencia de soplo cardíaco puede deberse a una insuficiencia tricuspídea secundaria a la HTP con un corazón estructuralmente normal.

La radiografía de tórax (Rx Tx) puede evidenciar la presencia de patología pulmonar que actúe como causa o desencadenante de la HTPRN.

La medición de saturaciones de oxígeno, tanto preductales como posductales, puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con HTPRN suelen tener saturaciones (SatO<sub>2</sub>) y PaO<sub>2</sub> en la extremidad superior derecha (preductal) normales, con disminución de la SatO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub> posductal, debido al *shunt* derecha-izquierda a nivel del *ductus*. Aunque esta aproximación diagnóstica tiene sus limitaciones, ya que si el *shunt* intraauricular es muy elevado, las saturaciones tanto preductales como posductales son bajas.

El diagnóstico definitivo se realiza con una ecocardiografía, con la que se descartarán cardiopatías estructurales y se podrán valorar las presiones pulmonares y los *shunts* intracardíacos y el *ductus* arterioso (Figura 3.8).

- ❖ Desde la placenta llegan nutrientes al feto y oxígeno a través de la vena umbilical. La sangre procedente del retorno venoso está más oxigenada que la que circula por la mayoría de las arterias.
- ❖ La no utilización de los pulmones y la necesidad de derivar de forma preferente la sangre más oxigenada al cerebro y corazón, condicionan un sistema en que el ventrículo predominante es el derecho, y en la que deben establecerse una serie de comunicaciones (*shunts*) vasculares derechas.
- ❖ Los puntos clave en la circulación fetal son el mantenimiento del foramen oval, la permeabilidad del *ductus* arterioso, el CVA, la alta resistencia de la circulación pulmonar y la comunicación con la placenta.
- ❖ Con el inicio de la ventilación y la oxigenación tiene lugar el descenso de las RVP.
- ❖ La vasodilatación pulmonar está causada por la expansión física de los pulmones y la producción de prostaglandinas, y por la oxigenación y síntesis de EDNO.
- ❖ Con el incremento del retorno venoso pulmonar a la AI, aumenta la presión en la AI y se produce el cierre del foramen oval.
- ❖ El *ductus* arterioso se cierra funcionalmente pocas horas después de nacer, en respuesta al incremento de oxígeno y a la disminución de PG circulantes.

### Ideas para recordar

- ❖ El corazón funciona como dos bombas en paralelo (corazón derecho e izquierdo) a nivel intrauterino.
- ❖ La HTPRN se produce cuando las resistencias pulmonares no disminuyen al nacimiento.

- Lo principal en esta patología es que se produce un *shunt* derecha-izquierda a nivel del foramen oval y a nivel del *ductus* arterioso.
- Lo más importante para su diagnóstico es el reconocimiento de los factores de riesgo y la principal prueba diagnóstica es la ecocardiografía.
- La medición de saturaciones preductales y posductales es de gran ayuda en la clínica para el diagnóstico, cuando hay diferencia de saturaciones a favor de las preductales.

## Bibliografía

- Fineman JR, Heymann MA, Morin FC. Fetal and postnatal circulations: pulmonary and persistent pulmonary hipertensión of the newborn. En: *Heart disease in infants, children and adolescents*. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 41-52.
- Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L. *Medicina Fetal*. Madrid. Ed. Médica Panamericana, 2007.
- Hakam Yaseen, *et al*. Is sildenafil an effective therapy in the management of persistent pulmonary hypertension? *J Clin Neonatol* 2012 Oct-Dec; 1(4): 171-175.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107-113.
- Kiserud T, Acharga G. The fetal circulation. *Prenat Diagnosis* 2004; 24: 1049-1059.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica*, 7.ª ed. Madrid. Elsevier, 2004.
- Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. En: *Heart disease in infants, children and adolescents*. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 652-669.
- Rudolph AM. The fetal circulation and postnatal adaptation. En: *Con-genital diseases of the heart*. New York. Futura Publishing Company, 2001; 3-44.
- Storme L, *et al*. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Archives of Cardiovascular Disease* 2013; 106: 169-177.
- Teitel DF, Cassidy SC. Fetal and postnatal circulations: systemic. En: *Heart disease in infants, children and adolescents*. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 53-63.
- Teitel DF. Developmental aspects of cardiac performance. En: *Pediatric Heart Failure*. Shaddy RE, Wernovsky G (ed.). Taylor & Francis Group, 2005; 31-63.
- Teng Ru-Jeng, *et al*. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc* 2013 April; 112(4): 177-184.