

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

RESPUESTA AL USO DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON
HIPERTENSION PULMONAR NEONATAL EN EL DEPARTAMENTO DE
NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DOCTOR ROBERT REID
CABRAL. ENERO 2016-FEBRERO 2017.



Trabajo de grado presentado por Manuel Elpidio Báez Ramírez para la obtención del grado de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2017

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	10
I.1. Antecedentes	11
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	16
III.1. General	16
III.2. Específicos	16
IV. Marco teórico	17
IV.1.2. Definición	17
IV.1.3. Epidemiología	20
IV.1.4. Factores de riesgo	20
IV.2.7. Etiología	22
IV.1.5. Fisiopatología	25
IV.1.6. Patogenia	26
IV.1.7. Manifestaciones clínicas	29
IV.1.8. Diagnóstico	30
IV.1.8.1 Medidas generales	31
IV.1.9. Exploración Física del RN	35
IV.1.9.1. Test de Apgar	35
IV.1.9. Diagnóstico diferencial	37
IV.1.10 Pronóstico	37
IV.1.11 Tratamiento	38
IV.1.10.1. Ventilación mecánica	40
IV.1.10.2. Relajación, sedación muscular	40
IV. 1.10.3. Agentes inotrópicos	40

IV.1.10.4. Inhalación de óxido nítrico (iNO)	41
IV.1.10.5. Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO)	41
IV.1.10.6 Vasodilatadores sistémicos: Inhibidores de la fosfodiesterasa	42
IV.2. Citrato de sildenafil	42
IV.2.1 Historia	44
IV.2.2 Definición	44
IV.2.3.Mecanismo de acción	45
IV.2.4. Características del citrato del sildenafil	45
IV.2.5. Efecto farmacológico	46
IV.2.6. Farmacocinética	46
IV.2.7. Desorden cardiovascular relacionado al uso del sildenafil	47
IV.2.8. Afectación ocular relacionado al uso de sildenafil	48
IV.2.9. Recomendación	49
IV.2.10. Tratamiento	50
IV.2.11. Contraindicaciones	50
IV.2.12. Advertencias y precauciones	50
IV.2.13. Complicaciones del sildenafil	51
IV.2.14. Mortalidad por uso prolongado de sildenafil	52
V. Variables	53
VI. Operacionalización de las variables	54
VII. Material y métodos	56
VII.1. Tipo de estudio	56
VII.2. Área de estudio	56
VII.3. Universo	57
VII.4. Muestra	57
VII.5. Criterios	57
VII.5.1. De inclusión	57
VII.5.2. De exclusión	57
VII.6. Instrumento de recolección de datos	57
VII.7. Procedimiento	58

VII.8. Tabulación	58
VII.9. Análisis	58
VII.10. Aspectos éticos	58
VIII. Resultados	60
IX. Discusión	73
X. Conclusión	75
XI. Recomendaciones	77
XII. Referencias	78
XIII. Anexos	86
XIII.1. Cronograma	86
XIII.2 Instrumento de recolección de datos	87
XIII.3.1. Humanos	89
XIII.3.2. Equipos y materiales	89
XIII.3.3. Información	89
XIII.3.4. Económicos	89
XIII.4. Evaluación	90

AGRADECIMIENTOS

A La Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Por ser mi matriz, ser el andamio de mi carrera. Gracias por darnos la oportunidad de adquirir los conocimientos básicos. Por ser fuente de apoyo y siempre tener las puertas abiertas para que mi formación haya concluido de manera exitosa.

A Rubén Darío Pimentel

Quien, gracias a su conocimiento en el área de la investigación de la medicina, nos brindó su tiempo, su ayuda y orientación para que este proyecto llegara a su etapa final.

A la Dra. Luz Mireya Jiménez

A quien considero una mujer valiosa, inteligente y excelente profesional. Gracias doctora por siempre estar presta a escucharme, por regalarme su tiempo y dedicación desde el primer día que se empezó este proyecto. Es usted para mí un ejemplo a seguir.

A la Dra. Maritza López Mateo

Por adoptarme como a un hijo, usted no sabe el agradecimiento y el cariño que yo le tengo. Gracias por ser como una madre para mí, y guiarme para ser mejor profesional y un verdadero hombre en un mañana. La adoro.

A mis Amigos

Arq. Adrián De Dios Guerrero, Dra. Nadia Guichardo, Dr. Carlos Méndez; Dra. Betsy Torres y demás por ser soportes en diferentes etapas de mi vida, sin ustedes este camino hubiese sido más difícil y aburrido. Han sido mi mayor apoyo durante toda esta travesía.

A mi mejor amiga Dra. Rosalía De Los Santos (la sobrina del tío Pablito) y su honorable abuela Ana Teresa

Durante todo este trayecto hemos reído y llorando juntos, hemos compartido todo y siempre podrás contar conmigo al igual que yo confié y cuento contigo, de verdad que es un placer y un honor el poderte llamar amiga y no hay palabras que puedan describir todo lo que significa para mí tu amistad, tu abuela me adopto como su nieto y su amor y enseñanzas me han hecho un hombre más educado.

A Carolina Pujols

Muchas gracias por darme una lección de vida, por enseñarme a diferencia un verdadero amigo de un simple conocido, gracias a ti aprendí a valorar la amistad de aquellas personas que siempre estuvieron ahí para mí y nunca dieron un paso atrás, al contrario, siempre me empujaron hacia adelante. Te agradezco fervientemente por embancarme en este proyecto de tesis que he culminado con éxito.

A todos aquellos que de una manera u otra nos apoyaron en la realización de esta meta, gracias por su cooperación.

DEDICATORIAS

A mi padre Lic. Elpidio Báez

Gracias por haberme dado el valor y la calma necesaria para alcanzar esta meta tan anhelada, darme esperanza y sabiduría para entender que, en la vida para alcanzar un objetivo, es necesario mucho sacrificio, y sobretodo que todo tiene su tiempo. Siempre serás mi ejemplo a seguir.

A mi madre Lic. Carmen Ramírez

Gracias por ser la madre que eres, te amo y no va a haber manera de devolverte todo lo que te has sacrificado por mí y me has dado desde que estaba en tu vientre.

A mi amada esposa Rosalid de Báez y mi hija Mayleen Sophie Báez

Gracias por ayudarme a estudiar, por desvelarte conmigo y sobretodo siempre empujarme para que no sea conformista y diera mi 100%. Y sobre todo, gracias por darme a nuestra hermosa hija, ustedes son mi fuente de inspiración, energías y fuerza para siempre seguir adelante.

A mi prima y segunda madre Florangel Del Carmen y mis hermanos Francis y Yolanda Báez, por su apoyo, amor y comprensión, durante todo el trayecto de este proyecto.

RESUMEN

El objetivo general del presente estudio es determinar la respuesta al uso del sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar neonatal en el departamento de neonatología del hospital infantil doctor Robert Reíd Cabral enero 2016-febrero 2017. Se trató de un estudio observacional, descriptivo y transversal de recolección de datos prospectivo. La muestra estuvo conformada por 5 neonatos con hipertensión pulmonar persistente.

El 60 por ciento es de sexo masculino. El 60 por ciento de los pacientes tienen de 0-3 días de edad. Se identificó el 40 por ciento con hipertensión arterial sistémica y un 40 por ciento con colonización vaginal. El 100 por ciento de los pacientes presento corazón estructuralmente sano y foramen oval permeable (normal para la edad).

En los hallazgos del eco cardiograma después del sildenafil, un 100 por ciento en los siguientes resultados: Hipertrofia septal, Hipertrofia de ventrículo derecho, Foramen oval permeable, Corazón estructuralmente sano, Presión Arterial pulmonar normal.

Palabras claves: Sildenafil, Hipertensión Pulmonar Neonatal, Neonatología

ABSTRACT

The general objective of the present study is to determine the response to the use of sildenafil in patients with neonatal pulmonary hypertension in the department of neonatology of the children's medical hospital Robert Reid Cabral January 2016-February 2017. This is an observational, descriptive and transversal study of collection of prospective data. The sample consisted of 5 infants with persistent pulmonary hypertension.

Sixty percent are male. Sixty percent of patients are 0-3 days old. 40 percent were identified with systemic arterial hypertension and 40 percent with vaginal colonization. 100 percent of patients had a structurally sound heart and patent foramen ovale (normal for age).

In the echocardiogram findings after sildenafil, 100 percent in the following results: septal hypertrophy, right ventricle hypertrophy, permeable oval perforation, structurally sound heart, normal pulmonary artery pressure.

Keywords: Sildenafil, Neonatal Pulmonary Hypertension, Neonatal

I.INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) es un síndrome caracterizado por cianosis central grave, debido a un shunt intracardiaco de derecha a izquierda a través de los canales fetales (ductus arterioso y foramen ovale), en ausencia de cardiopatía congénita subyacente. Por ello inicialmente se denominó persistencia de la circulación fetal.¹

El aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo ventricular derecho es lo que define la hipertensión arterial pulmonar. Los cambios histopatológicos que existen obstruyen la micro circulación pulmonar, por tanto, las enfermedades que cursan con Hipertensión Arterial Pulmonar comparten proceso fisiopatológico común.²

El eco cardiograma con Doppler confirma la hipertensión pulmonar y evidencia la existencia del cortocircuito a través del agujero oval y del conducto arterioso permeable, que permite el pasaje de sangre venosa hacia la circulación general favoreciendo la hipoxemia severa.

Gersony et al. 1969 describieron por primera vez <<La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) o persistencia de la circulación fetal>>, en recién nacidos a término sin condición cardiológica anormal.³

La incidencia de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a nivel mundial es de 1 por cada 1500 nacidos vivos, y según el doctor Figueras J. en el año 2000, estimó que este síndrome representa el uno por ciento de los ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal.⁴

En el último lustro se han realizado un sin número de estudios clínicos controlados sobre Hipertensión Arterial Pulmonar, permitiendo con ello cambiar la estrategia de primera línea pero obsoleta, que es una terapéutica basada en la clínica por la terapia basada en la evidencia que es un método modernista y a la vanguardia.

En el nuevo régimen terapéutico del HPPRN incluye nuevos fármacos, como los prostanoides, los antagonistas del receptor de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa V, entre otros.

I.1. Antecedentes

Se han realizados diversos estudios y artículos relacionado a la HPPN.

En el ámbito internacional, Bakheet M, en el año 2013, publicó un artículo sobre un caso en la ciudad de Egipto del norte en el cual define la HPPN como un complejo trastorno con vaso reactividad alterada.⁵

En Enero de 2016 fue publicado en el Seminars perinatology un artículo sobre estrategias farmacológicas en hipertensión pulmonar neonatal aparte del óxido nítrico, donde se observó que en algunos casos cuando el recién nacido crea una resistencia a la inhalación del óxido nítrico.⁶

Se pueden emplear otros métodos terapéuticos por vía endovenosa o por vía oral, con vasodilatadores pulmonares como antagonistas de los receptores de la endotelina, bosentan, e inhibidores de la 5-fosfodiesteras como el sildenafil y tadalafil. Ambos utilizados en las fases agudas como crónicas del HPPN.

En el ámbito regional, en el año 2005, Bonino et al publicaron en la ciudad de Uruguay un artículo sobre el sildenafil<< alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente>>, donde se presenta un caso clínico de un recién nacido grave, con hipertensión pulmonar severa, secundaria a un síndrome de aspiración meconial. Se realizó tratamiento con sildenafil vía oral, un vasodilatador pulmonar que actúa a través de la inhibición de la fosfodiesterasa.⁵

Se logró descenso rápido de parámetros ventilatorios, con mantenimiento de la presión arterial sistémica y posterior extubación. Se otorgó el alta hospitalaria a los 25 días de vida, con ecocardiograma normal.⁷

En el año 2006 en un estudio publicado Herrera Torres H, Concha GonzálezP. et al. Titulado sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente.⁸

El objetivo del mismo fue de comparar la respuesta en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPN) tratados con sildenafil oral versus el manejo terapéutico de rutina.

En este estudio, se escogió aleatoriamente un grupo de 13 neonatos con hipertensión pulmonar neonatal los cuales se les administró una dosis de citrato de sildenafil (Viagra®) vía oral además de la ventilación mecánica, la dosis

suministrada fue a razón de 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, y a otros 11 se le suministró agua bidestilada cada 6 horas; estos últimos fueron manejados con gases y manejo convencional.⁸

Luego de esto, se evaluaron los índices de oxigenación, gases arteriales y presión pulmonar de la vía aérea. Los resultados en el grupo manejado con sildenafil reportó una disminución del gradiente alvéolo-arterial y niveles de índice de oxigenación óptimos a partir de las 24h post-tratamiento; permitiendo disminución de los parámetros ventilatorios y la presión pulmonar de la vía aérea reduciendo el riesgo de neumotórax y mejorando la sobrevida.⁸

En el ámbito nacional, Defilló-Ricart M, en el año 2009 expone que hay una relación entre la disfunción endotelial con respecto a la fisiopatología de la hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y que esta ocurre en el ser humano por la alteración del ciclo metabólico de la L-arginina, mediante la síntesis del Óxido Nítrico.⁹

En el año 2014, Mena Canto R, reportó que el seis por ciento de los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos se diagnosticaron con hipertensión pulmonar, y existe una mayor probabilidad que se encuentre en recién nacidos prematuros tardíos y cuando se realizan cesáreas antes de las 39 semanas.

Esta patología puede ser producida por afectación o subdesarrollo pulmonar del neonato, condiciones cardíacas, depresión y uso de antidepresivos oral durante la gestación.

El parámetro diagnóstico para evaluar la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es mediante la medición de los niveles de saturación pre y postductal, nivel de oxigenación del recién nacido y además del cuadro de cianosis que presente.

De igual forma en el año 2015, Padilla Vergel D realizó un estudio sobre el comportamiento clínico de los recién nacidos con hipertensión pulmonar durante su estadía en un hospital de referencia en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana. Reportando que el 47.3 por ciento de los pacientes tenían entre 37-41 semanas de gestación, el 60 por ciento de sexo femenino, y el 74.5

por ciento de los casos las condiciones maternas durante la gestación se relacionaron a infecciones vaginales más frecuentemente. El cuadro clínico de los pacientes ingresados en este centro fue diagnosticado a través de ecocardiografía presentando un 38.2 por ciento con hipertensión pulmonar moderada y un 72.7 por ciento con cianosis. El tratamiento terapéutico implementado fue la ventilación mecánica con oxigenoterapia demostrando una mejoría de un 87.3 por ciento.

I.2. Justificación

Al observar de manera prospectiva el mejoramiento del cuadro clínico de HPPN, a través del tiempo, tras la implementación de inhibidores de la fosfodiesterasa V, como es el Sildenafil, nos incursiona a realizar una investigación científica en el cual se evidencia los cambios en la presión pulmonar neonatal mediante imágenes de ecocardiograma, al igual que el comportamiento clínico en respuesta al tratamiento.

La información sobre HPPN es escasa y se han realizados pocos estudios en la República Dominicana referente a esta.

El presente estudio impactara de manera positiva ya que los beneficios en conocimiento para el médico en formación, el profesional de atención primaria, el pediatra, al igual que el personal del departamento de neonatología son valiosos ya que podrán contar con este estudio como una fuente de información que oriente sobre el comportamiento clínico de la hipertensión pulmonar persistente en el departamento de neonatología del Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, el cual es considerado como el centro de referencia nacional de atención pediátrica, para la población neonatal dominicana en general.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) es un síndrome clínico multifactorial caracterizado principalmente por una falla en el descenso de la resistencia vascular pulmonar postnatal y a la persistencia de un shunt de derecha a izquierda a través del ductus arterioso y foramen ovale, comunicación típica en la vida intrauterina, y en ausencia de una cardiopatía congénita subyacente.¹²

Las diferencias hemodinámicas que ocurren en la circulación pulmonar del feto al nacer es debido a diversos factores y agentes vaso activos.

Cuando ocurre una alteración de una de estas vías, se verá afectada la remodelación vascular pulmonar, aumento de la vasoconstricción e HPPN.⁹

Esta entidad puede cursar con un cuadro de dificultad respiratoria moderado con respecto al grado de hipoxia acompañado de cianosis sin la aparición de apnea.

Una vez la hipertensión pulmonar se ha instaurado en el recién nacido, se incrementa su morbimortalidad, lo cual constituye un problema tanto para la familia, al igual que el centro de atención que lo recibe, en general.

Desde la década de los años setenta Gersony et al³, describieron la persistencia de la circulación pulmonar que se traduce a insuficiencia respiratoria debido al aumento de presión pulmonar. En la actualidad se ha descrito más detalladamente los cambios fisiopatológicos de este problema a través de métodos diagnósticos y los avances terapéuticos específicos para tratar las alteraciones a nivel pulmonar.

El Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral es de 3er nivel de atención en salud y numero uno como referente nacional de los hospitales pediátricos, este cuenta con un excelente y capacitado Departamento de Cardiología y una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, los cuales reciben numerosos casos de hipertensión pulmonar debido generalmente a causas cardiogénicas o por una enfermedad pulmonar de base, los cuales ameritan ingresos prolongados en ocasiones, necesitando métodos diagnósticos exhaustivos y tratamientos antes y después de su ingreso a la unidad de neonatología.

Estas razones y otras más hacen plantearnos el siguiente cuestionamiento:

¿Cuál es la respuesta al uso del sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar neonatal en el departamento de neonatología del hospital infantil doctor Robert Reíd Cabral enero 2016-febrero 2017?

II. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la respuesta al uso del sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar neonatal en el departamento de neonatología del hospital infantil doctor Robert Reíd Cabral enero 2016-febrero 2017

III.2. Específicos:

Determinar la respuesta al uso del sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar neonatal en el departamento de neonatología del hospital infantil doctor Robert Reíd Cabral enero 2016-febrero 2017; según:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Procedencia.
4. Hallazgos clínicos maternos
5. Diagnóstico clínico y sus métodos complementarios.
6. Complicaciones.
7. Tratamiento.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

IV.1.1. Historia

Uno de los primeros acontecimientos relacionado a HPPN, fue un caso de esclerosis vascular pulmonar detectado por el médico alemán Moritz Romberg en 1891,¹³ luego de practicar una autopsia, sin evidenciar causa alguna.

Gersony et al. 1969 describió <<La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) o persistencia de la circulación fetal>>. ³

Brown et al, en el año 1974 describe la persistencia de la circulación fetal a través del conducto arterioso con hipertensión pulmonar. En este estudio se analizaron 6 casos probables, los cuales se confirmaron con hallazgo clínico de presencia de cianosis en las primeras 24 horas de haber nacido, realizando estudios de cateterismo en cuatro neonatos.

El primer caso de persistencia de la circulación cardiopulmonar idiopática fue descrito en el año 1975 por Levin et al.¹⁵

Se han descrito en recién nacidos a término y pre término con niveles de gases arteriales que indican hipoxia, acidosis con o sin hipercapnia, a pesar de estos datos en la radiografía de tórax hay ausencia de enfermedad parenquimatosa del pulmón con niveles de hemoglobina y hematocrito normal. En ese tiempo se postulaban varias hipótesis de que las causas de esta enfermedad y se atribuían a estrés intrauterino anormal.

En el año 1977, Fox et al reportaron niveles de presión pulmonar supra sistémicas en un grupo de recién nacidos con síndrome de aspiración perinatal, en ausencia de una cardiopatía congénita de base, este hallazgo fue documentado mediante una prueba de cateterismo cardiaco.¹⁶

IV.1.2. Definición

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN) se puede definir como un síndrome caracterizado por una persistencia del flujo pulmonar debido a la resistencia vascular pulmonar aumentada y la presencia de un shunt

extrapulmonar de sangre desoxigenada que va en dirección derecha a izquierda a través el foramen oval y el ductus arterioso.^{1,2 1,2}

El profesor Mohammed A. Bakheet, en un artículo publicado en la Egyptian Pediatric Association Gazette titulado: La evaluación de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en Egipto del norte, en el año 2013, lo define como un trastorno complejo, caracterizado con hipertensión pulmonar marcada y vaso reactividad alterada, que conlleva a un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso y del foramen oval.⁵

La HPPN debe tener una presión arterial media mayor a 25 mmHg en reposo o en su defecto como una presión arterial mayor a 30 mmHg con el ejercicio para definirse.¹⁷

En la HPPRN la resistencia de la arteria pulmonar y sus vasos no disminuye y obliga a la sangre a desviarse por el agujero oval y algunas veces por el ducto arterioso hacia la circulación sistémica, debido a que tiene menor resistencia que la circulación pulmonar de la arteria pulmonar, produciéndose un cortocircuito de derecha a izquierda, por estas razones no se oxigena la sangre a nivel pulmonar y produce un cuadro de cianosis severo.

La gran mayoría de los casos de Hipertensión Pulmonar Neonatal ocurre en recién nacidos a término, grandes para edad gestacional o post- maduros que tienen bien desarrollada la musculatura lisa de la arteria pulmonar, aunque también ocurre en prematuros grandes especialmente asociado a membrana hialina.¹⁸

Hay que recordar que se trata de una enfermedad que en su forma más severa tiene una mortalidad de 40-60por ciento.¹⁴ (Ver Figura 1. Esquema gráfico del circuito sanguíneo)

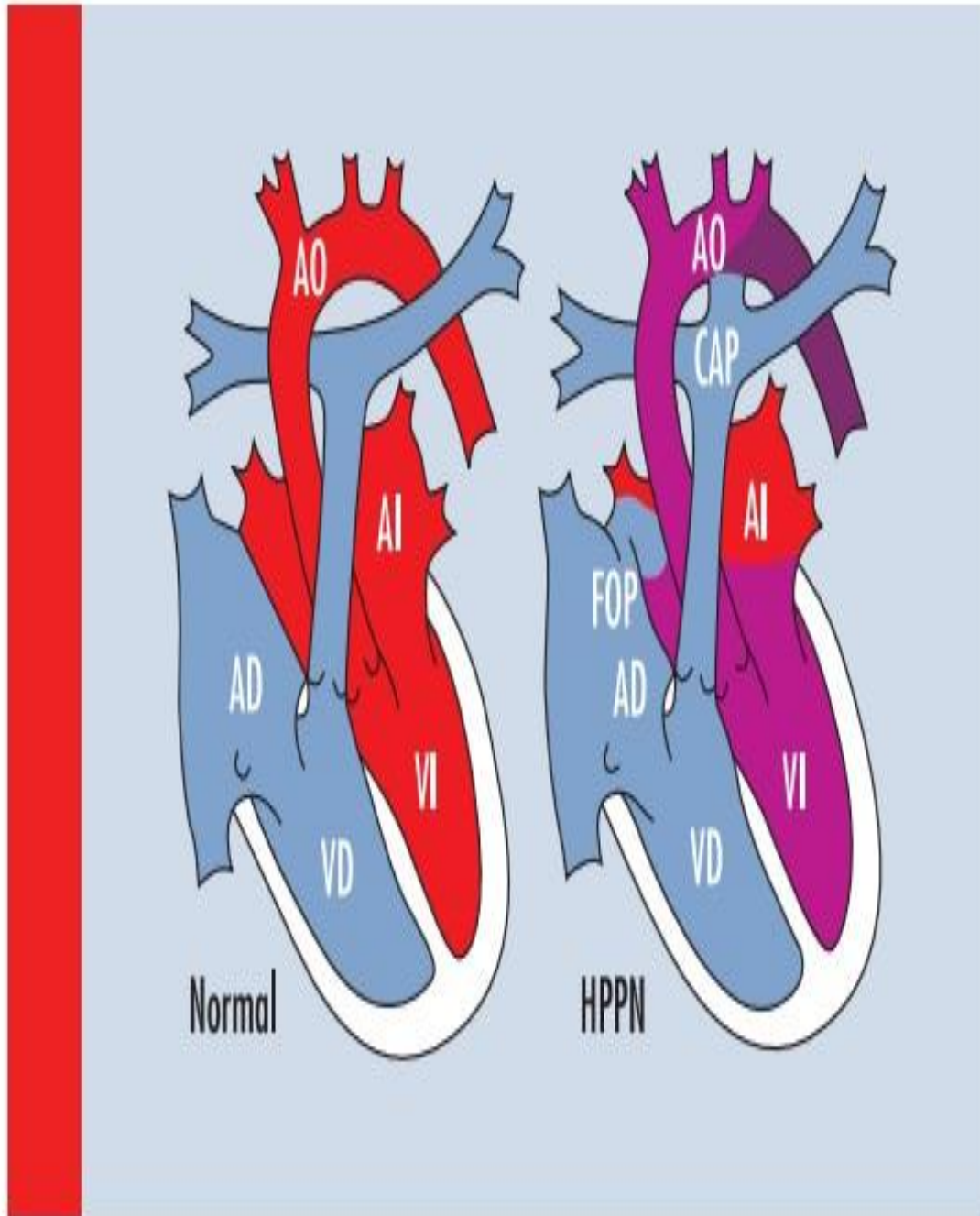


Figura 1. Esquema gráfico del circuito sanguíneo en un recién nacido a través de las cavidades cardíacas y los grandes vasos en condiciones fisiológicas (A) y en un cuadro de HPPN (B). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; AO: aorta; AP: arteria pulmonar, FOP: foramen oval permeable; CAP: conducto arterioso permeable.

IV.1.3. Epidemiología

En el diagnóstico clínico del recién nacido es importante tener en cuenta dentro de sus causas de dificultad respiratoria, los casos de hipertensión pulmonar persistente neonatal; aunque esté, no sea tan común. Se debe diferenciar entre la taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria entre otras enfermedades.

Se ha reportado una incidencia de HPPN de 1.9 por cada 1.000 nacidos vivos. En cifras de porcentaje es aproximadamente de 0,2 por ciento en el recién nacido a término¹⁹, y afecta el 10 por ciento de los neonatos con falla respiratoria.

Su mortalidad sin un tratamiento adecuado es aproximadamente de 5 a 10 por ciento y cerca de un 33 por ciento para los RN con hipertensión pulmonar moderada a severa.²⁰

Esto incluso puede afectar el neurodesarrollo entre los 12 a 24 meses de nacido.

La persistencia del ductus arterioso (DAP) es la cardiopatía más común en los neonatos; su frecuencia es inversamente proporcional a la edad gestacional (EG). Varía desde un 50-70 por ciento para los pretérminos menor de 34 semanas de gestación, hasta un 65 por ciento en los menores de 26 semanas.¹⁷

IV.1.4. Factores de riesgo

Los factores de riesgos asociados a la HPPN pueden ocurrir en la etapa del embarazo como, anormalidades en la frecuencia cardiaca fetal, ausencia de control prenatal, diabetes, residir en un ambiente a altas por encima del nivel del mar, el uso de drogas ilícitas, entre otras.

Existen ciertas condiciones que pueden afectar al recién nacido como, asfixia, hernia diafragmática congénita, síndrome de distrés respiratorio congénita, aspiración de meconio, síndrome de distrés respiratorio agudo del RN, hipoglucemia, y condiciones genéticas (síndrome de Down), entre otras.

La principal causa de hipertensión pulmonar en el recién nacido se debe una disminución o alteración en la dilatación de la circulación pulmonar.

Los métodos ginecológicos empleadas al momento del parto materno, ya sea de tipo cesárea o parto natural, puede influir en la salud del RN al nacer.

En un estudio realizado en una población militar de los Estados Unidos, los recién nacidos recibidos vía cesárea poseen una alta probabilidad de padecer de este síndrome, en relación a un grupo demográfico similar. En sus hallazgos reportan un incremento en las madres de raza negra e asiáticas y en las madres embarazadas con una masa corporal aumentada.

Entre los factores de riesgos también se encuentran los de impacto ambiental como son el uso de medicamentos, la exposición materna al humo del tabaco, el rol del estrés y el dolor, nutrición prenatal, oxigenación e hiperoxia.

En el año 1997, Bearer et al.²² publicaron un artículo sobre el efecto que causa la exposición materna al humo del tabaco y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Propuso que la exposición intrauterina a los contenidos del humo del tabaco pone en riesgo al recién nacido de padecer HPPN, esta hipótesis fue probado mediante la obtención de un alcaloide del tabaco denominado cotinina y mediante cuestionarios maternos. La cotinina es un marcador que es utilizado para medir la exposición al humo activo y pasivo.²²

Se encontró que las madres que fumen cigarrillos en la etapa prenatal con una edad gestacional inferior a 30 semanas aumenta considerablemente el riesgo para padecer de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; afectando de este modo el desarrollo vascular y maduración pulmonar.

Se ha evidenciado a través de varios estudios que las hormonas del estrés, catecolaminas y corticoesteroides, desempeñan un papel importante en la adaptación de la circulación pulmonar.

La estimulación nociceptiva a través de la activación de los receptores de alfa 1 adrenoreceptores aumenta el tono vascular pulmonar que conduce a un aumento de flujo de derecha a izquierda a través del foramen oval y conducto arterioso con hipoxemia grave.²³

La administración de fármacos durante el embarazo aumenta el riesgo de una mala adaptación pulmonar al nacer. Los medicamentos que afectan mayormente

a los recién nacidos de padecer de HPPN en la etapa prenatal, son las aspirinas y los anti-inflamatorios no esteroideos.

Estos dos grupos de fármacos bloquean la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. En la vida intrauterina esto puede significar un cierre prematuro del conducto arterioso, elevación de la presión sanguínea y la circulación pulmonar.

La exposición a los inhibidores selectivo de serotonina durante el segundo trimestre de gestación se ha asociado a incremento en la prevalencia de la persistencia de la hipertensión pulmonar neonatal.²⁴ Esto se debe al aumento de madres embarazadas en edad fértil que por una alguna razón debutan en episodios de depresión materna.

En un estudio realizado en el año 2006, por Chambers et al,²⁵ se evaluaron una serie de 20 casos de neonatos diagnosticados con HPPN; de estos solo 14 se habían expuesto a los inhibidores de receptación de serotonina después de las 20 semanas de gestación. La serotonina es un potente vasoconstrictor y su mecanismo es estimular la proliferación y crecimiento celular del tejido muscular liso.

IV.2.7. Etiología

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se caracteriza por una elevada resistencia vascular pulmonar con una resistencia vascular sistémica baja o normal, conduciendo a labilidad hipóxica. (Ver Cuadro No. 1 Etiología de la HPPRN)

CUADRO NO 1. ETIOLOGIA DE LA HPPRN

I. Muscularización excesiva de las arterias pulmonares (mortalidad mayor del 50%)

Hipoxia fetal o estrés intrauterino crónico

Toxemia, hipoxemia materna, gestación prolongada, disfunción placentaria, SAM.

Constricción intrauterina del ductus arterioso: aspirina, salicilatos, indometacina, ibuprofen, naproxen

Idiopática

Malformaciones: displasia alveolo capilar (mortalidad mayor del 90%)

II. Desarrollo vascular pulmonar normal con vasoconstricción pulmonar funcional condicionada por sustancias vasoactivas o Mala adaptación (80% buen pronóstico)

Asfixia perinatal (mal pronóstico en casos severos)

Enfermedades pulmonares (SAM, Neumonía, SDR, TTRN)

Infección por estreptococo del grupo B

Problemas metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica)

Sepsis, choque séptico (mal pronóstico en casos severos)

III. Disminución del número total de vasos pulmonares o hipodesarrollo (mortalidad del 40-60%)

Hernia diafragmática congénita

Hipoplasia pulmonar congénita o SDM de Potter

Quistes pulmonares

IV. Obstrucción al flujo pulmonar (buen pronóstico)

Policitemia

Hiperfibrinogenemia

La gran mayoría de las enfermedades pulmonares neonatales conllevan a la aparición secundaria de HPPN, pero existe un 10 por ciento de los casos de procedencia idiopática.

Las afecciones pulmonares asociadas a los recién nacidos son el síndrome de aspiración de meconio, la hernia diafragmática congénita, síndrome de dificultad respiratoria y taquipnea transitoria del recién nacido.²⁶

El síndrome de aspiración de meconio afecta a un 25 por ciento de la población neonatal.²⁶ El meconio puede obstruir las vías aéreas del recién nacido ya sea de forma completa o parcial. Este síndrome tiene una relación de perfusión y ventilación disminuida; esto resulta en un aumento del corto circuito de derecha a izquierda intrapulmonar, hipoxemia y aumento del espacio muerto fisiológico.

La neumonía intrauterina causada por la infección de *Streptococcus* del grupo B es frecuentemente asociada con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, sepsis y meningitis. Produce un 5 a 20 por ciento de mortalidad y de complicaciones severas.²⁷

Su incidencia es alrededor de 0.2 a 5.4 por 1000 recién nacidos vivos. Este porcentaje ha podido disminuir a través del tiempo después que Schuchat et al en el 1996,¹⁸ recomendaran el uso de antibióticos intraparto para prevenir la co-infección del neonato al nacer.

La HPPN en estos recién nacidos se refleja como un aumento en la resistencia vascular pulmonar, lo cual imposibilita el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, esta es mediada por el incremento en la síntesis de tromboxano alfa 2.

La hipertensión pulmonar persistente idiopática también referido como pulmón negro, ocurre en la ausencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar o hipoplasia pulmonar debido a una mala adaptación del músculo arteriolar pulmonar.

Existen otras patologías como la hiperviscosidad y la policitemia que contribuyen a su aparición. En esta condición hay un aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipoxemia.

La hernia diafragmática congénita se asocia a HPPN no tratable. Esta condición médica es caracterizada por la hipertensión arterial pulmonar más la hipoplasia del ventrículo izquierdo acompañado de hipertensión arterial venosa pulmonar severa, todo esto forma un conglomerado de factores que imposibilitan la adecuada respuesta al tratamiento convencional para manejar la HPPN.

Existen algunas enfermedades de origen cardíaca que son congénitas que se asocian a la hipertensión persistente del recién nacido, tales como la estenosis congénita de la válvula mitral, la estenosis supravalvular, el ventrículo único, entre otros. Por esta razón se debe utilizar pruebas diagnósticas para poder realizar un descarte adecuado.

Por último, existe una relación entre la HPPN y los recién nacidos prematuros, esta enfermedad se puede presentar en los primeros días de vida. El riesgo de padecer este síndrome incrementa aún más, si el neonato presenta restricción del crecimiento intrauterino acompañado de displasia broncopulmonar.

IV.1.5. Fisiopatología

Para poder entender la fisiopatología de la hipertensión persistente en el recién nacido, primero debemos de hablar de lo que ocurre normalmente en el recién nacido. In útero, la presión pulmonar y la resistencia vascular pulmonar están aumentadas debido a que la placenta es la que se encarga del intercambio gaseoso en el feto.

Embriológicamente la formación del aparato cardiovascular inicia a partir de la tercera semana de vida embrionaria, y ya para la cuarta semana se puede escuchar los latidos del corazón. En la sexta o séptima semana queda ya establecida la circulación fetal durante la vida prenatal y tras el nacimiento esto cambia drásticamente.

La circulación fetal consta de cuatro componentes esenciales para su buen funcionamiento. Entre estos, está la placenta (primer componente) que lleva un 80 por ciento de la sangre oxigenada y llega al feto por la vena umbilical.

Luego se aproxima al hígado por el conducto venoso (segundo componente), sólo un 10 por ciento de este flujo pasa al hígado, el restante es transportado

hacia la vena cava inferior, la sangre placentaria es mezclada con la sangre desoxigenada; este flujo desemboca en la aurícula derecha.

La sangre oxigenada a través del foramen oval (tercer componente) pasa a la aurícula izquierda, después se dirige al ventrículo izquierdo y aorta ascendente. Los primeros órganos en nutrirse de este flujo son el miocardio y el cerebro.

La sangre desoxigenada que regresa por la vena cava superior y desemboca en la aurícula derecha, pasa al ventrículo derecho y luego a la arteria pulmonar; donde continúa solo el 10% que llega a los pulmones. En el feto los pulmones no se encuentran funcionando, sólo un pequeño flujo de sangre pasa a través de los pulmones y el restante llega al cayado de la aorta por el conducto arterioso (cuarto componente).

La hipertensión pulmonar es un estado normal y necesario para el feto in útero, ya que la placenta es quien se encarga del intercambio gaseoso no los pulmones.

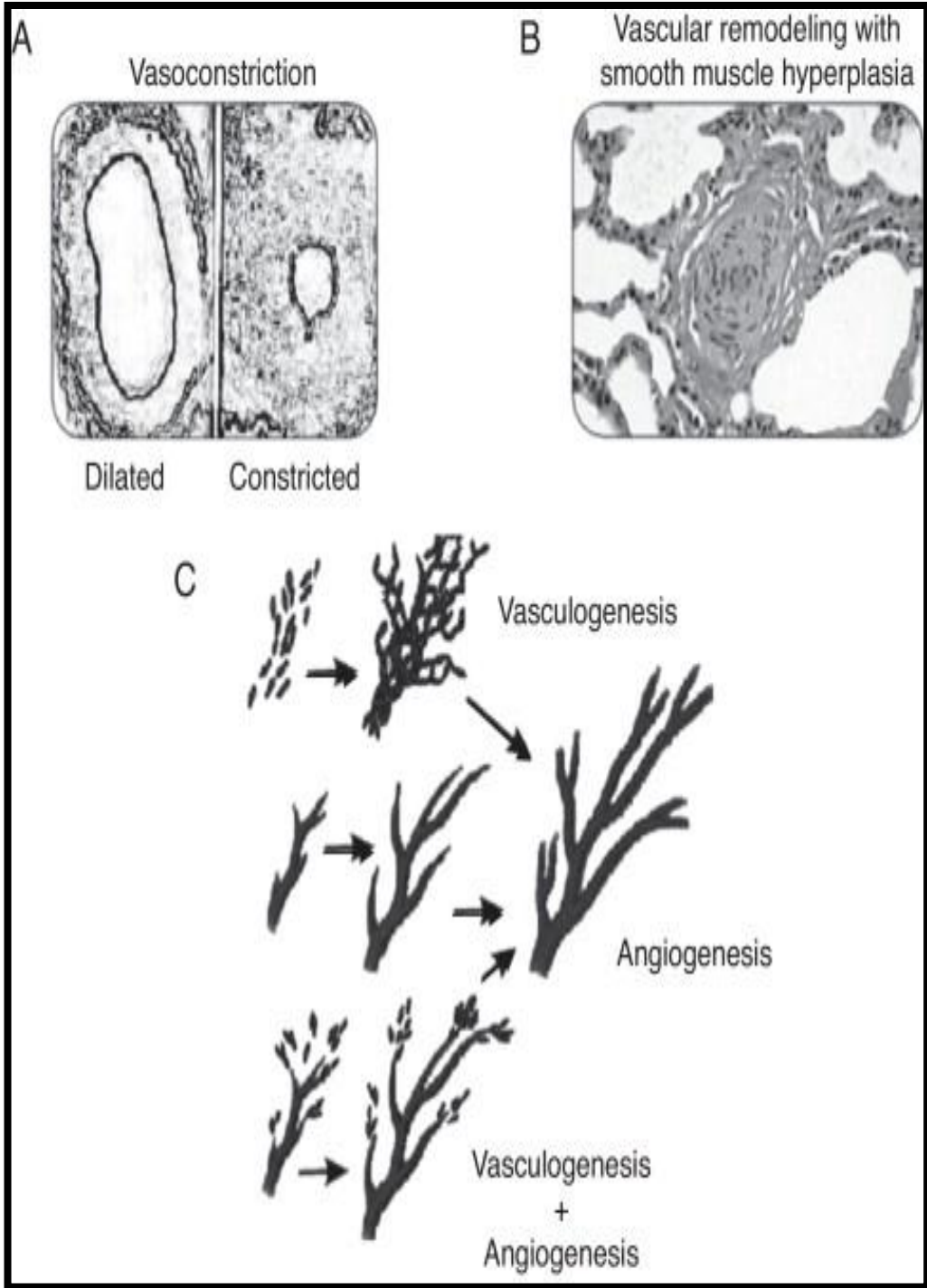
La presión pulmonar in útero se encuentra aumentada como consecuencia del aumento de la resistencia vascular pulmonar <<RVP>> dada por el marcado engrosamiento de la capa muscular arterial de la arteria pulmonar, además de bajo flujo pulmonar.

IV.1.6. Patogenia

Según los autores Geggel y Reid en el 1984 se definieron 4 grupos de causas que nos podrían producir una hipertensión pulmonar persistente del recién nacido:²⁸(Ver Figura Patogenia de HPPRN)

1. Mala adaptación: esto se caracteriza por una vasoconstricción pulmonar funcional mediada por agentes bioquímicos, entre los que destacan la endotelina 1, el óxido nítrico y su precursor es la L-arginina y las enzimas implicadas en sus vías metabólicas de síntesis y degradación, los eicosanoides y en particular el tromboxano A₂.¹⁹ Las causas que se agrupan dentro de este renglón son, la asfixia perinatal, hipoxemia y acidosis, entre otros.

2. Desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar: A través del tiempo se han realizado estudios anatomopatológicos en recién nacidos diagnosticados con hipertensión pulmonar persistente, la existencia de un aumento de la capa muscular de las arterias pulmonares, así como una extensión anómala de la misma a los vasos más distales.²⁹ Al encontrar una hipertrofia de la capa media, habrá una disminución de la luz y la respuesta vasodilatadora será mínima. Su pronóstico es sombrío. El diagnóstico solo se ha hecho en necropsias.
3. Micro trombos en los vasos pulmonares: En diversos análisis anatomopatológicos se han encontrado micro trombos en las venas pulmonares distales como puede ocurrir en la hipertensión pulmonar persistente neonatal primaria o secundaria, sepsis o síndrome de aspiración meconial. Existe una teoría de que estos micro trombos puedan ser producidos por una situación de hipoxia intrauterina tras la oclusión del cordón umbilical, así como la presencia de sustancias vasoactivas y proagregantes presentes en el líquido amniótico.¹⁹ En estas ocasiones es producido por la vía de activación del tromboxano A₂.
4. Hipertensión pulmonar persistente neonatal idiopática: este grupo está constituido por todos aquellos casos que no han sido identificados la causa. Algunos autores proponen que su origen sea debido a una situación de asfixia, situaciones de hipoxia crónica. Aunque no todas las hipoxias intrauterinas producen HPPN.



Fuente: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755713000594> 05 de mayo de 2016

IV.1.7. Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es variable y depende muchas veces de la patología asociada. La HPPN primaria se puede manifestar en niños a término o incluso post-término en las primeras 12 a 24 horas de vida.³⁰

Clínicamente el recién nacido tendrá un cuadro de dificultad respiratoria moderado con respecto a su grado de hipoxia, acompañado de cianosis, pero sin la aparición de episodios de apnea; este cuadro es similar al inicio de las manifestaciones clínicas encontradas en las cardiopatías congénita.

En las HPPN secundaria depende en gran medida de la enfermedad pulmonar de base, en estos casos puede ser debido a neonatos gravemente enfermos, refractarios al tratamiento, o bajo condiciones de asfixia o hipotensión que agraven mucho más el cuadro de la hipertensión pulmonar.

El signo clínico predominante en la HPPN es la cianosis de grados variables de dificultad respiratoria con taquipnea y taquicardia.³¹

La cianosis puede mejorar al administrarse concentraciones altas de oxígeno, y lo característico de la cianosis es que sea progresiva e intermitente.

En algunos casos se ha observado labilidad de la oxigenación caracterizado por cambios intermitentes de la coloración de piel de rosado a cianóticos, al igual que una oscilación entre los niveles de PaO₂ y SO₂ de forma espontánea al momento en que el recién nacido llora o sea estimulado mediante una sonda y hasta en el cambio postural.

El cuadro de dificultad respiratoria es mínimo en relación con la situación de hipoxemia grave que sufre el neonato: la polipnea por norma no sobrepasa las 80 respiraciones por minuto, el esfuerzo respiratorio por la escala de Silverman no suele ser importante y el test de hiperoxia es positiva. El recién nacido por lo general presentará la frecuencia cardiaca y pulsos periféricos normales.

A la auscultación cardiopulmonar se percibe precordio prominente o desdoblamiento del segundo componente pulmonar simple del 2do ruido cardiaco el cual puede ser intenso; este tiende a desaparecer al solucionarse la HPPN.

En un 50 por ciento de los casos puede existir un soplo de tipo sistólico eyectivo in crescendo que se ausculta mejor en la región infraclavicular izquierda

y en el borde paraesternal superior izquierdo que con frecuencia se irradia al dorso.

Puede estar acompañado de un precordiohiperdinámico, polipnea, cardiomegalia, acidosis metabólica, hepatomegalia, pulsos saltones, aumento de la presión diferencial >25-30mmHg, entre otras cosas.

En casos severos, podemos observar cuadros de mala perfusión e hipoperfusión que pueden llegar a producir isquemia miocárdicas, localizada en las regiones subendocárdicas de la pared posterior de ambos ventrículos.

Cuando aparece la falla cardiaca, probablemente debido a una necrosis de los músculos papilares que crean una insuficiencia valvular secundaria, a la auscultación aparece un segundo tono fuerte, asociado a un murmullo sistólico suave o soplo paraesternal derecho, propio de insuficiencia mitral o tricúspide y desciende la tensión arterial sistémica diastólica.

IV.1.8. Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es difícil de diferenciar de enfermedades parenquimatosas congénitas y cardiopatías congénitas cianógena. Es sumamente importante poder realizar el diagnóstico clínico antes de implementar el tratamiento adecuado.

El recién nacido debe ser ingresado en la unidad de neonatología si presenta un cuadro de cianosis, labilidad para la oxigenación, incapaz de mantener una saturación de oxígeno normal, dificultad respiratoria e hipoxemia marcada que no mejora con oxígeno al 100 por ciento y debemos pensar en un posible cuadro de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

La hipertensión pulmonar persistente neonatal es reconocida como una enfermedad que posee múltiples orígenes etiopatogénicos, debido a esta diversidad de factores debemos establecer criterios diagnósticos, gasométricos y ecográficos que permitan diferenciarla en la práctica clínica.

Lo primero que se analiza es la existencia de hipoxemia grave, definida como una presión arterial parcial de oxígeno menor a 37.5-45 mmHg,³² con una fracción inspiratoria de oxígeno al por ciento.

Segundo, se debe hacer exclusión de toda enfermedad parenquimatosa pulmonar como al igual que las cardiopatías congénitas, mediante hallazgos clínicos, gasométricos y radiografías.

Tercero, se establece la existencia de un shunt intracardiaco de derecha a izquierda, mediante la presencia de la permeabilidad del foramen oval, a través del cual atraviesa el flujo sanguíneo. Es frecuente que encontremos el conducto arterioso permeable, al medir la presión parcial de oxígeno arterial posductal, mediante un catéter introducido desde la arteria umbilical y que va hasta la aorta distal. Este valor será de 7.5 a 15 mmHg menor que la presión parcial de oxígeno arterial preductal, medida en la arteria radial derecha.¹⁹

Por último, se debe comprobar que la estructura cardiaca sea normal mediante técnicas ecocardiográficas.

IV.1.8.1 Medidas generales

Al inicio del manejo, es propicio constar con un ambiente relajado para evitar cualquier factor estresante que interfiera con la oxigenación. La temperatura del recién nacido debe ser mantenida entre 37.0 +/- 0.5, buena hidratación y niveles propicios de hematocrito, ya que una policitemia puede aumentar la viscosidad sanguínea y la resistencia vascular pulmonar.

La hipoglucemia e hipocalcemia provoca la reducción de la formación de adenosina trifosfato y este a su vez es agonista de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (Enos).

La prueba de gasometría arterial es el método con el cual medimos el oxígeno disuelto en el plasma. Es considerado el método gold estándar para medir la oxigenación (PaO_2), también nos ayuda a evaluar la ventilación del paciente (PaCO_2) y su estado ácido-base, es decir pH y HCO_3 .

Los valores gasométricos normales del aire ambiente a nivel del mar son los siguientes:³³

pH: 7.35 a 7.45

PaO_2 : 80 a 100 mmHg en RN a término; en prematuros entre 60 y 80 mmHg

PaCO_2 : 35 a 45 mmHg

HCO₃: 18 a 21 mEq/l

La saturación de oxígeno en el recién nacido a término comprende entre 94 a 98 por ciento; prematuros entre 88 a 92 por ciento.

Al nacer el recién nacido posee una presión parcial de oxígeno arterial entre 50 y 60 mmHg independientemente de su edad gestacional, este valor se normaliza posteriormente elevándose entre 10 a 20 mmHg.

Además, se puede emplear en el diagnóstico de la hipoxia progresiva que conlleva a hipoxemia persistente con un PaO₂ inferior a 50 mmHg, el cual puede disminuir en cualquier instante a pesar de poseer una FiO₂ al 100 por ciento.³³

Los niveles de pH disminuyen por debajo de 7.25 produciendo una acidosis mixta. Para evaluar el cuadro de severidad del neonato que cursa con HPPN se debe tomar en cuenta dos parámetros: el índice de oxigenación (OI) y el gradiente de oxígeno alveolo-arterial (AaDO₂).

En los casos en que el centro de salud no disponga de un ecocardiograma se ha implementado el uso de la prueba de hiperoxia para establecer un diagnóstico diferencial entre una enfermedad pulmonar de base y la cardiopatía congénita cianógeno.

La prueba de hiperoxia consiste en obtener una muestra de gases arterial basal de la arteria radial derecha cuando el recién nacido está respirando aire del medio ambiente y luego se debe repetir esta misma prueba 15 minutos más tarde, cuando el lactante está respirando oxígeno al 100 por ciento.³⁴ Para medir la PO₂, se debe realizar una punción arterial directamente.

La prueba de hiperoxia se debe realizar en todo neonato con una oximetría de pulso inferior a 95 por ciento en reposo, colapso circulatorio o cianosis. La oximetría de pulso no debe ser utilizado para interpretar la prueba de hiperoxia, ya que un lactante que reciba una fracción inspiratoria al 100 por ciento puede presentar una presión parcial de oxígeno arterial de 80 mmHg.³⁵

Sat O ₂ > 100, PO ₂ > 200	No cardiopatía
Sat O ₂ a 100, PO ₂ 100 a 200	Cardiopatía probable
Sat O ₂ < 100, PO ₂ < 70	Es una cardiopatía

Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr152f.pdf> 29 de Agosto 2016

El test de hiperoxia-hiperventilación es poco empleado debido a que no siempre descarta si hay o no HPP. Esta prueba se realiza mediante ventilación ya sea utilizando una mascarilla o intubación endotraqueal; con frecuencia es capaz de producir una disminución de la presión parcial del dióxido de carbono inferior a 25mmHg.

Estas cifras tan bajas podrían dilatar los vasos pulmonares y como resultado aumentar la presión parcial arterial de oxígeno. Si la PaO_2 aumenta, la cardiopatía cianógena será descartada.

Otra prueba que es utilizada a menudo es la medición de la presión parcial de oxígeno arterial en el área preductal y postductal. Se basa en comparar los niveles de oxigenación en la zona preductal, irrigada por la arteria radial derecha o temporal, en conjunto con la zona postductal, irrigada por la arteria radial izquierda, umbilical o miembros inferiores.

Como parámetros se utiliza la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno, a PaO_2 preductal mayor de 20 a 30 mmHg y la saturación de oxígeno menor de 10 por ciento, comparada con la PaO_2 postductal indican cortocircuitos de derecha a izquierda, esta prueba por sí sola no es un diagnóstico fidedigno para decir que es HPPN, ya que este gradiente de diferenciación se visualiza en otras patologías cardíacas.

La severidad y progreso de la HPPN, se evalúan con dos parámetros, índice de oxigenación (OI) y gradiente de oxígeno alveolo-arterial ($AaDO_2$), debido a que los cortocircuitos intrapulmonares predicen las zonas mal perfundidas y oxigenadas.

Para calcular el $AaDO_2$ utilizamos el valor de presión barométrica (PB), que es igual a 760 torr (5.7 Pascal) a nivel del mar; presión del vapor de agua (pH_2O). Este se forma cuando nuestro organismo calienta el aire inspirado; fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) en el aire inspirado procedente del ventilador; presión parcial de oxígeno (PaO_2); presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y el cociente respiratorio (RQ) que es igual a 1 si la fuente de energía es puramente azúcar y/o 0.8 si la fuente es proveniente de glucosa, proteínas y lípidos.¹⁵ Su

valor normal oscila ente 15 mmHg en jóvenes y 30 mmHg en edad avanzada. Su fórmula es la siguiente:

$$AaDO_2 = (PB - p_{H_2O}) \times FiO_2 - PaO_2 - PaCO_2/RQ$$

El índice de oxigenación es un indicador utilizado frecuentemente en la práctica médica. Está toma en consideración la relación entre la PaO_2 y FiO_2 , tomando en consideración variables ventilatorias de oxigenación y ventilación como es la fracción de tiempo inspiratoria, el volumen corriente y presión positiva al final de la expiración.³⁶

Un índice de oxigenación inferior a 10 mmHg nos sugiere una HPPN leve, 10-20 mmHg es considerada HPPN moderada y por encima de 20 mmHg HPPN severa. Su fórmula es la siguiente:

$$OI = (\text{presión media de la vía aérea}) \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$$

En la radiografía de tórax puede visualizarse un flujo vascular normal en los cuadros de HPP leve o moderados y suele mostrar una reducción del flujo cuando el cuadro de la hipertensión pulmonar suele ser más severo.

El diagnóstico goldstandard para identificar un cuadro de hipertensión pulmonar es mediante el ecocardiograma (ECO), en combinación con el Doppler pulsado a color.

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un ECO para descartar una cardiopatía congénita, y luego de haber terminado el tratamiento se debe realizar un ECO control para verificar la respuesta del fármaco. Entre los hallazgos eco cardiográfico que me brindan información acerca de lo que ocurre a nivel cardiaco y pulmonar, encontramos:

1. Presión de la arteria pulmonar (AP) mayor de 30 mmHg en un 80por ciento de los casos, en conjunto con una regurgitación en la válvula tricúspide.
2. Shunts de derecha a izquierda a través del foramen ovale, y en el conducto arterioso indicando una mayor presión en la arteria pulmonar que en la aorta.
3. Datos sugestivos de incremento de la presión de la arteria pulmonar, entre estos una prolongación del intervalo de tiempo sistólico del ventrículo y acortamiento de la velocidad del flujo pulmonar menor de 0.34

4. Se debe valorar la función y gasto cardíaco (GC) ventricular derecho e izquierdo, ya que si hay una disminución del GC biventricular refractaria al tratamiento esto se asocia a un pronóstico pobre.

IV.1.9. Exploración Física del RN

La primera exploración que se efectúa en el RN se hace en la sala de partos, y tiene como objetivo valorar los resultados obtenidos en el neonato en el test de Apgar, descartar malformaciones congénitas que puedan comprometer la vida y descubrir las lesiones producidas por traumatismos ocurridos durante el parto.³⁷

Posteriormente, se realiza una exploración más detallada (no antes de las 48 horas de vida) para una valoración más completa del RN.

En la inspección del recién nacido se ausculta un desdoblamiento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y un soplo sistólico de eyección en el borde esternal inferior en un 50 por ciento de los casos.

En algunos casos existe mala perfusión e hipotensión debido a la disminución del gasto cardíaco.³⁰

IV.1.9.1. Test de Apgar

El Score de Apgar³⁸ es una escala de puntuación utilizado en neonatología para comprobar el estado de salud del recién nacido.

Consiste en un examen físico breve, que evalúa algunos parámetros que muestran la vitalidad del Recién Nacido y la necesidad o no de algunas maniobras de reanimación en los primeros minutos de vida.

Es utilizado internacionalmente, y nos indica el estado de salud del RN al primer minuto y a los 5 minutos.

Se llama así en honor a su creadora, Virginia Apgar, una médica Norteamericana del Columbia University's Babies Hospital, que en 1952 propuso un medio para evaluar la condición física del neonato inmediatamente después de nacido.

Por ser de fácil realización y un excelente indicador de la condición del neonato, rápidamente se difundió por todo el mundo e incluso actualmente se sigue utilizando.

Los parámetros evaluados son 5, y son fácilmente identificables: (Ver cuadro de parámetros)³⁹

1. Frecuencia Cardíaca
2. Esfuerzo Respiratorio
3. Tono Muscular
4. Respuesta a estímulos
5. Color de la piel

La puntuación va de 0 a 10. A mayor puntuación mejor estado de salud del bebé. Una puntuación mayor o igual a ocho el RN se encuentra en buenas condiciones. Cuando esta puntuación está entre cinco y siete pueden ser necesarias algunas maniobras para ayudarlo a respirar.

Una puntuación inferior a cuatro, se considera como asfixia severa y necesita maniobras de reanimación o resucitación. Una puntuación inicialmente baja no indica que existan riesgos a largo plazo para el bebé, mientras que las maniobras de reanimación hayan sido las correctas y que la puntuación se normalice a los 5 o 10 minutos.

Parámetros	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	< 100 L/min	> 100 L/min
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Bradipnea irregular	Llanto vigoroso
Respuesta reflexógena al catéter	Sin respuesta	Muecas	Llanto y retirada de los pies
Tono muscular	Flaccidez	Semiflexión de extremidades	Flexión de extremidades
Coloración	Azul pálido	Rosado con extremidades azules	Rosado

Fuente: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0pediatra--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-0l--o11-es-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&cl=CL1&d=HASH01d6fcb95080db8bb2826a97.10.3. 06 de Mayo de 2016>

Un ejemplo: si tenemos un Recién Nacido con una FC > 100/min (2 puntos), la respiración es lenta (1 punto), el tono muscular es con movimientos activos (2 puntos), la respuesta a estímulos es escasa (1 punto), y el color de la piel es rosada (2 puntos), el puntaje según la tabla sería de 8, es decir un bebe en buenas condiciones.

IV.1.9. Diagnóstico diferencial

Al momento de realizar un diagnóstico diferencial debemos realizar una radiografía de tórax, prueba de saturación de oxígeno pre y postductal, gases arteriales, al igual que una ecografía para diferenciarla de una enfermedad pulmonar de bases. En relación a la cardiopatía congénita se evidencia signos cardiacos como cardiomegalia, pulsos débiles, edema pulmonar, presión parcial de oxígeno inferior a 40 mmhg.⁴⁰

IV.1.10. Pronóstico

La persistencia de la hipertensión pulmonar es un síndrome del neonato caracterizado por la presencia de una circulación supra-sistémica acompañado de cianosis e hipoxemia severa.

La mortalidad de este síndrome es aproximadamente de 10% y este por ciento aumenta cuando el recién nacido es asociado a una enfermedad congénita o enfermedad pulmonar.⁴¹

A pesar de las innovaciones en los métodos terapéuticos en la sociedad hoy en día, la mortalidad permanece ligeramente igual. La etiología y la patogénesis de este síndrome aún no están bien claro, debido a la falta de información congruente de sus factores de riesgo.

Se han realizado diversos estudios para determinar los factores de riesgo que en si provocan este síndrome neonatal, pero aún no se puede afirmar con totalidad que estos sean su causa principal, aunque se encuentren asociados a HPPN.

Las complicaciones a largo plazo que surgen en los neonatos que sobreviven al manejo terapéutico, suelen producir daños neurológicos atribuibles a asfixia perinatal y episodios hipóxicos post-natales.³⁸

Como manejo preventivo en la unidad de cuidado intensivo neonatal, el servicio de salud debe proporcionar un área propicia, sin factores estresantes que eleven la resistencia vascular pulmonar y la presión de la circulación pulmonar postnatal.

Al evaluar al RN ingresado en la unidad de cuidado intensivo, se debe realizar una evaluación general. Si el paciente presenta signos de asfixia, se debe implementar una buena técnica de reanimación y prevenir la aspiración de meconio.

Luego se evalúa los niveles de oxígeno en sangre para verificar la presencia de hipoxemia y acidosis, si la prueba es positiva se debe corregir inmediatamente.

Por último, evitar cualquier factor que aumente el gasto cardíaco y eleven el factor estresante como la hipoglicemia, hipocalcemia y la temperatura debe ser adecuada para el recién nacido.

IV.1.11. Tratamiento

En los últimos 40 años los conocimientos acerca de la HPPN ha ido adquiriendo más fuerza y cada día más investigaciones se están realizando para poder ofertar un mejor manejo a dicha entidad.

Actualmente las guías internacionales sobre los pacientes con hipertensión pulmonar sugieren que sea atendida por un grupo multi-profesional constituido por un perinatólogo, neonatólogo, cardiólogo pediatra, y de un ecografista con experiencia y apoyo apropiado para los niños y familiares, ya que su manejo es a largo plazo.

Cuadro 2. Tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos.

- General
 - Disminuir la estimulación táctil, el ruido, la luz ambiental y las aspiraciones innecesarias
 - Corregir la hipoglicemia, la hipocalcemia, la acidosis y la policitemia
 - Evitar la hipoxia, hiperoxia e hipercapnia
 - Evitar alcalinización con bicarbonato
 - Antibióticos empíricos en neumonía y sepsis
 - Soporte nutricional endovenoso temprano
- Soporte Respiratorio
 - Debe iniciarse con ventilación convencional gentil con estrategias de reclutamiento pulmonar
 - Evitar hiperventilación agresiva ($\text{PaCO}_2 < 30$ mmHg)
 - Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)
 - Evitar sobredistensión pulmonar
- Sedación y parálisis neuromuscular
 - Frecuentemente es necesaria la sedación con opioides (fentanyl, morfina) y benzodiazepinas (midazolán) para evitar incoordinación con la ventilación mecánica
- Soporte Cardiovascular
 - Mantener la TAM en rangos normales y un gasto cardiaco adecuado
 - Utilizar drogas inotrópicas (dobutamina) y vasopresoras (norepinefrina)
 - La dopamina puede condicionar elevación de la RVP
- Vasodilatadores Pulmonares
 - Óxido nítrico inhalado
 - Sildenafil
 - Milrinona
 - Otros: Iloprost, Beraprost, Bosentan etc
- Oxigenación por Membrana Extracorpórea (OMECE)

TAM= Tensión arterial media.

Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2014/sp145g.pdf>. 06 de Mayo de 2016

Los diferentes métodos de tratamiento para HPPN incluyen ventilación mecánica, sedación y/o relajación muscular, agentes inotrópicos, vasodilatadores entre otros. (Ver Cuadro de tratamiento HPPRN)

IV.1.10.1. Ventilación mecánica

Al momento de utilizar ventilación mecánica debemos clasificar el grado de HPPN, luego iniciar el tratamiento. En pacientes con HPPN leve utilizamos una cánula nasal de oxígeno. En pacientes con HPPN de moderado a severa se usa ventilador de presión positiva.

Se recomienda niveles de PaCO₂ mayor o igual a 35 torr, si implementamos niveles inferiores a este puede ocurrir una alteración en la perfusión cerebral.

IV.1.10.2. Relajación, sedación muscular.

El exceso de manipulación del neonato puede producir un incremento transitorio inicial de la oxigenación pulmonar seguida de un descenso brusco de la oxigenación. Por ello se administra fentanilo (1-2 mcgr/kg/hora), un potente narcótico opiáceo que disminuye la vasoconstricción pulmonar secundaria a maniobras de dolor, como ocurre durante la aspiración endotraqueal. A dosis altas se puede emplear en la hipertensión pulmonar hasta 25 mcgr/kg/hora. Se utiliza también el vecuronio a dosis de 0.1 mcgr/kg cada 1-2 horas para una relajación óptima.⁴²

IV. 1.10.3. Agentes inotrópicos

Los agentes inotrópicos ayudan a mantener la tensión arterial (TA) en rangos normales aumentando la resistencia vascular sistémica y contribuye a disminuir el shunt intracardiaco de derecha a izquierda, y un gasto cardiaco (GC) adecuado. Puesto que en la HPPN, la presión arterial pulmonar se encuentra a niveles sistólicos igual que la presión arterial sistémica, tratamos de mantener la TA en un RN a término entre 70-80 mmHg con una TA media ente 50-60 mmHg.

En el RN pretérmino los niveles tensionales son inferiores entre 50-70 mmHg y una TA media de 40 mmHg.⁴¹ Como fármaco inotrópico se emplea la dopamina, es útil cuando es difícil mantener la TA y el GC 4-7 µg/kg/min.

IV.1.10.4. Inhalación de óxido nítrico (iNO)

El vasodilatador pulmonar más específico en la actualidad es el óxido nítrico inhalado, el ON es producido a partir del aminoácido L-arginina en la células endoteliales de la arteria pulmonar por la acción de la NO sintetasa, estimula a la guanilciclase que transforma el guanosintrifosfato a guanosinmonofosfato cíclico.⁴³

Al aumentar el GuanosinMonofosfatociclo (cGMP) intracelular de las arterias pulmonares específicamente en las células del musculo liso, producirá vasodilatación pulmonar, con disminución de la RVP y PAP. Cuando él NO se une a la hemoglobina formando metahemoglobina en el espacio intravascular,¹⁹ al realizar esto provee un mecanismo de defensa evitando hipotensión sistémica y limitando su función a la circulación pulmonar.

El iNO se administra a una dosis inicial de diez partes por millón (10 ppm), este valor puede aumentar o disminuir, pero debe ser empleado teniendo en cuenta el índice de oxigenación que debe ser superior a 25; aunque en algunas ocasiones se puede utilizar OI en 20. No se recomienda utilizar una dosis menor a 5 ppm, ya que, puede causar toxicidad pulmonar.⁴⁴

IV.1.10.5. Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO)

Se emplea ECMO cuando la terapia convencional falla. Fue introducido en el 1970 por Bartlett et al, como una terapia de rescate en la dificultad respiratoria severa en neonatos con una predicción de mortalidad mayor de 80 por ciento. ECMO permite la adaptación postnatal tanto cardiaca como respiratoria luego de sufrir un trauma atmosférico y toxicidad pulmonar por hiperoxia.

En los neonatos que utilicen ECMO se recomienda el uso de heparina debido a la vulnerabilidad de producir hemorragia ventricular, por esta razón en el prematuro menor de 34 semanas de gestación no se emplea ECMO.

Criterios de utilización de ECMO: neonato debe pesar al menos 2 kg y por lo general tener más de 34 semanas de gestación con el fin de ser canulado.²⁰

IV.1.10.6. Vasodilatadores sistémicos: Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)

En la actualidad debido a la falta de sostenibilidad a la respuesta de oxígeno referente con el uso de iNO, este suceso motivó a los científicos a utilizar terapias más prometedoras con el uso de inhibidores de la degradación de cGMP PDE5 como el sildenafil e inhibidores de cAMP PDE3 como el milrinone.⁴⁶

El sildenafil, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que ha sido aprobado solamente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en adultos en los Estados Unidos por la FDA, tanto vía oral como vía intravenosa.

En la actualidad no todos los centros de salud poseen la facilidad de obtener iNO; en base a varios estudios clínicos se ha visto la mejoría de la oxigenación y la reducción de la mortalidad con el uso de sildenafil por vía oral a un intervalo de dosis de 1-3 mcg/kg cada 6 horas.

La milrinona, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3, aunque este fármaco no esté actualmente aprobado para su uso en la HPPN, se ha visto una mejoría en los pacientes que además de tener la hipertensión se encuentran acompañados de una disfunción ventricular izquierda.⁴⁷

IV.2. Citrato de Sildenafil

IV.2.1 Historia

Sildenafil fue sintetizado por primera vez en la década de los 80.⁴⁸ En sus inicios se estudió su aplicación en hipertensión arterial sistémica y cardiopatías isquémicas; más adelante se demostraron sus efectos sobre la fosfodiesterasa 5 a nivel del cuerpo cavernoso con incremento de la función eréctil.

La Food and Drug Administration EE.UU. (FDA) aprobó el uso de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en el año 1998.⁴⁹ Luego de haber logrado la aprobación de este nuevo fármaco, hubo una mayor comprensión de la fisiología de hipertensión pulmonar junto al mecanismo de acción del sildenafil dio lugar a su aprobación para el tratamiento de la HP en adultos en 2005 después de observar los efectos del Sildenafil sobre la vasculatura arterial pulmonar.

A finales del 2006, los doctores Namachivayam et al,⁵⁰ publicaron un artículo sobre el uso del sildenafil en la prevención del efecto rebote de la hipertensión pulmonar luego del destete del óxido nítrico en niños. El efecto rebote se caracteriza por el aumento de presión a nivel de la arteria pulmonar, la inestabilidad cardiopulmonar y la necesidad del uso prolongado del óxido nítrico.

Durante los últimos años, ha habido un creciente interés en el uso fuera de las indicaciones de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar de diversas etiologías en los recién nacidos.

En 2012, sin embargo, la FDA emitió una advertencia contra el uso de sildenafil en pacientes pediátricos. Esta advertencia se basa en los resultados de un ensayo clínico que demuestra un mayor riesgo de mortalidad después de 2 años de tratamiento entre los niños de 1-17 años asignados al azar al sildenafil en dosis altas versus sildenafil en dosis bajas.⁵¹

La mayoría de las muertes se registraron entre los niños con HP idiopática o hereditaria con la mediana de los valores de referencia anteriores para las características de gravedad de la enfermedad

Teniendo en cuenta la nueva advertencia de seguridad sobre el uso de sildenafil en pacientes pediátricos, se resumieron las pruebas actualmente disponibles en relación con la dosis y la seguridad del uso de sildenafil en los lactantes y exploramos la relevancia de la advertencia de la FDA reciente a la población infantil.

El primer estudio farmacocinético de sildenafil en los lactantes fue un ensayo de aumento de dosis de etiqueta abierta en 36 recién nacidos a término y pretérmino tardío con pH que recibieron sildenafil IV durante los primeros 10 días de vida.⁵² Sildenafil se administró en ocho grupos de tratamiento step-up.

Los investigadores observaron un mayor volumen de distribución y eliminación del suero vida media más larga (48-56 horas) de sildenafil en los recién nacidos estudiados en comparación con los adultos. También había un aumento de cuatro veces, al nivel observado en los adultos, en el aclaramiento de sildenafil dentro de la primera semana de vida. Este hallazgo fue ligado a rápidos cambios de desarrollo de la actividad de las enzimas CYP hepático.

La administración de una dosis IV de bolo de aproximadamente 0,4 mg / kg durante 3 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg / kg / hr proporcionado concentración plasmática de sildenafil de 70 a 400 ng / mL.⁵⁰

Se consideró el uso de una dosis de carga inicial necesaria, en este ensayo, para lograr y mantener la concentración objetivo en un tiempo razonable, pero se encontró que causaba hipotensión.

Un estudio adicional investigó el metabolismo de sildenafil, tras la administración oral de 1.3-10 mg / kg / 24 h, en 11 recién nacidos cardiopulmonares post-extracorpóreas. La media de la concentración plasmática de sildenafil observada de 300 y 100 ng / ml a 1 y 6 horas después de la dosis con muy alta variabilidad intra e interindividual.

Se sugirió que el régimen de dosis de 0,5-2,0 mg / kg cuatro veces al día proporcionaría una exposición comparable a la dosis recomendada en adultos de 20 mg cuatro veces al día. La concentración plasmática de sildenafil objetivo aceptado en los recién nacidos se basa en los datos disponibles de los estudios in vitro, lo que indica que las concentraciones plasmáticas de 47, 140, y 373 ng / ml, en estado estacionario, producen 53, 77 y 90 por ciento de inhibición de la actividad de PDE5, respectivamente.⁵³

En la actualidad existe un juicio en curso en el PK de sildenafil en los bebés prematuros, lo que debería aumentar el conocimiento sobre el metabolismo de este fármaco en la población infantil.

IV.2.2 Definición

Farmacodinámicamente el sildenafil es un inhibidor selectivo de fosfodiesterasa 5 (PDE5), Es un monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) enzima degradante específico que está muy presente en el cuerpo cavernoso, vascular, músculos lisos y viscerales; se encuentra en altas concentraciones en la vasculatura pulmonar.⁴²

La inhibición de PDE5 incrementa los efectos vasodilatadores del óxido nítrico (NO) en la presión arterial pulmonar (PAH) y previene la degradación de

monofosfato de cGMP, esto promueve la relajación vascular del músculo liso e incrementa el flujo sanguíneo.

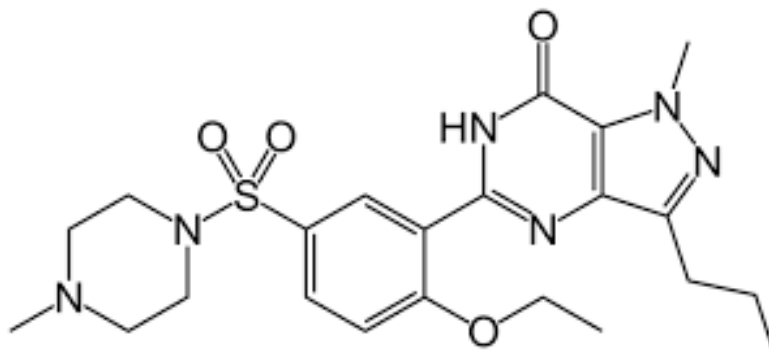
El efecto vasodilatador selectivo de sildenafil es una característica clave en su evolución del papel en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) (1-3).

IV.2.3. Mecanismo de acción

Es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de guanosinamonomofosfato cíclica (GMPc) de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc.

IV.2.4. Características del citrato del sildenafil

La fórmula química del citrato de sildenafil es 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1Hpirazolo[4,3-d]pirimidin-5-yl)-4-etoxifenil]sulfonyl]-4-citrato de metilpiperazina.⁵⁴



Su aspecto es un polvo blanco cristalino con una solubilidad en agua de 3.5 mg/mL y un peso molecular de 666.7⁵⁴.

Estudios in vitro demostraron que el sildenafil tiene alta selectividad para PDE5 de aproximadamente 4,000 veces en comparación con fosfodiesterasa 3 (PDE3), esta última involucrada en el control de la contractilidad cardíaca.

IV.2.5. Efecto farmacológico

En la sangre, la inhibición de PDE5 por sildenafil incrementa la actividad antiagregante de las plaquetas y la inhibición en la formación de trombos⁵⁵.

Produce cambios hemodinámicos debido a la vasodilatación arterio venosa in vivo, con disminución de la presión arterial en posición supina hasta 8 mmHg aproximadamente 1-2 h después de su administración, con desaparición de dicho efecto aproximado a las 8 h.⁵⁵

Además de que produce disminución de la presión arterial pulmonar (mPAP), la presión auricular derecha (RAP), la resistencia vascular pulmonar (PVR).

En voluntarios de menor edad produjo una disminución del gasto cardíaco e índice cardíaco secundario a los cambios hemodinámicos, tal efecto puede ser equilibrado; a diferencia de pacientes más ancianos o con factores de riesgo.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, al reducir la PVR y la post-carga, incrementa el CO y mejora la función ventricular. Su efecto sobre la circulación pulmonar es secundario a la expresión de la PDE5 a nivel pulmonar.⁴⁷

Cuando se administra por vía oral, tiene un efecto vasodilatador pulmonar potente y selectivo con eficacia similar al óxido nítrico inhalado en la reducción de la presión arterial pulmonar media.⁴⁷ A dosis mayores de 225 mg/día, incrementa los cortocircuitos intrapulmonares, lo que resulta en hipoxemia.

IV.2.6. Farmacocinética

El sildenafil se absorbe rápido llegando a alcanzar una concentración plasmática máxima a los 60 minutos, generando esto una biodisponibilidad del 40 por ciento, retrasado exclusivamente por el consumo de grasas hasta por una hora, reduciendo así la absorción de este fármaco en un 30 por ciento.

El Sildenafil y su metabolito principal N-desmetilsildenafil se unen a proteínas plasmáticas en 96 por ciento, cuentan con volumen de distribución de 105 L.

Su metabolismo se lleva a cabo a nivel hepático a través del CP450 en sus dos isoformas C3A4 principalmente y en menor medida C2C9.

El metabolito N-desmetilsildenafil tiene un perfil de actividad similar al compuesto original, y con una potencia in vivo aproximadamente del 50 por ciento, las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el metabolito es aproximadamente el 40 por ciento de las observadas con sildenafil, por lo que cuenta con el 20 por ciento del efecto farmacológico del compuesto base.⁵⁶

La eliminación es menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve-moderada, uso concomitante de inhibidores de la isoenzima C3A4 (ketoconazol, eritromicina, cimetidina) y antiácidos (hidróxido de magnesio y aluminio), debido a que dichas patologías ocasionan deficiencias en el metabolismo del sildenafil ante el paso de este fármacos por los respectivos órganos.

Presenta una vida media aproximada de 4 horas y su eliminación se realiza en un 80 por ciento heces y 13 por ciento orina. Vida media de eliminación de 3 a 5 h.

Entre los efectos adversos están la diarrea, cefalea, epistaxis y dispepsia.

IV.2.7. Desorden cardiovascular relacionado al uso del sildenafil

Los datos ofrecidos por diversos estudios que muestran efectos cardiovasculares de sildenafil en los lactantes son contradictorios. Un ensayo controlado y aleatorio doble ciego de 24 niños y lactantes sometidos a cirugía cardíaca sugiere un impacto negativo de la terapia con sildenafil preoperatorio sobre la función ventricular y la oxigenación.⁵⁶

Los autores de dicho estudio refirieron que la elevada cGMP podría disminuir la sensibilidad al calcio del miocardio y embotar la respuesta contráctil a la estimulación adrenérgica.

Es importante tener en cuenta que la edad media de los pacientes asignados al azar al sildenafil terapia fue de 0,62 años y sólo el efecto de sildenafil preoperatorio fue evaluado en este estudio.^{47 47}

El cambio en la presión arterial media durante el uso de sildenafil en recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio o sepsis se evaluó en un estudio retrospectivo. Ninguna reducción significativa de la presión arterial media o aumento en el requerimiento de vasopresor / inotrópico ocurrió.

Además, ninguno de los tres ensayos controlados aleatorios sobre el uso de sildenafil para pH de los lactantes informó de una disminución en la presión sanguínea (25 a 28). El efecto vasodilatador de sildenafil tampoco ha demostrado que causa hipotensión significativa en adultos o niños mayores.

No hay duda de que la presencia de la permeabilidad persistente entre la circulación sistémica y pulmonar, la estructura y fisiología del miocardio prematuro, y su alta dependencia de las respuestas adrenérgicas puso al recién nacido en riesgo para el desarrollo de inestabilidad hemodinámica.

Hasta la fecha, la evidencia de la hipotensión como una complicación de la terapia con sildenafil oral o IV se limita a informes esporádicos de hipotensión leve a moderada sin que se informara de inestabilidad hemodinámica grave relacionada con la terapia de sildenafil.

La administración sistémica de sildenafil especialmente junto con óxido nítrico inhalado se ha encontrado para generar efecto vasodilatador a través de la vasculatura pulmonar y resulta en un aumento dependiente de la dosis en desajuste de ventilación-perfusión.

Este efecto, sin embargo, no ha sido consistente a través de estudios animales o humanos y necesita ser explorado en detalle en ensayos de evaluación de la seguridad bien diseñados.

IV.2.8. Afectación ocular relacionado al uso de sildenafil

Aunque sildenafil se considera altamente selectivo como inhibidor de la PDE5, también es un potente inhibidor de los receptores de la PDE6.²⁸

La fosfodiesterasa seis es el principal regulador de la concentración de cGMP en citoplasmática de conos y bastones fotorreceptores, y su regulación precisa es esencial para el funcionamiento normal de la cascada de transducción visual.²⁶

Esta información ha planteado una compleja preocupación válida y fisiológicamente muy importante con respecto al efecto del sildenafil en el desarrollo de la retina inmadura de los bebés prematuros y la progresión de la retinopatía del prematuro (ROP).

Los estudios sobre el efecto de sildenafil en ROP, sin embargo, no han encontrado ningún aumento significativo en el riesgo de ROP.⁵⁷ La evidencia disponible demuestra que en la actualidad solo hay tres informes: un informe sobre el caso de un recién nacido prematuro extremadamente enfermo de ROP severa con tan solo 34 semanas de gestación que recibía sildenafil; un segundo informe sobre el estudio observacional prospectivo de los recién nacidos a término y pretérmino tardío siendo tratados por más de 2 semanas con sildenafil; y un tercer informe sobre el estudio de casos y controles retrospectivo de 17 lactantes menores de 30 semanas de gestación que recibieron sildenafil durante la hospitalización^{26,27,28}.

En los dos últimos estudios, los investigadores no observaron ningún tipo de complicaciones oculares que podrían estar directamente relacionados con el uso de sildenafil.

Estos resultados, son comprometedores y dan aliento, están en necesidad de un nuevo proceso para confirmar con estudios adecuadamente realizados y desarrollados con un tamaño de muestra adecuado

IV.2.9. Recomendación

De acuerdo con las guías clínicas prácticas basadas en la evidencia, se recomienda el uso de sildenafil en las siguientes situaciones:

- Pacientes con HAP en clase funcional II de la NYHA: IA
- Pacientes con HAP en clase funcional III de la NYHA: I A
- Pacientes con HAP en clase funcional IV de la NYHA: IIb C

I: grado de recomendación: evidencia o acuerdo general de que un tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

IIb: Grado de recomendación: la utilidad y eficacia esta menos establecida en base a evidencia/opiniones:

A: Nivel de evidencia: datos provenientes de múltiples ensayos clínicos randomizados o metaanálisis.

C: Nivel de evidencia: consenso de opinión de expertos y pequeños estudios, retrospectivos o registros.

IV.2.10. Tratamiento

En el Tratamiento de hipertensión arterial pulmonar como grado funcional II y III de la OMS se recomienda administrar: 20 mg/3 veces al día a intervalos de 6-8 h, con o sin alimentos.

En caso de inhibidores de CYP3A4 (claritromicina, telitromicina y nefazodona): 20 mg/1 vez al día.

Tratamiento de hipertensión arterial pulmonar: 10 mg (12,5 ml)/3 veces al día.

IV.2.11. Contraindicaciones

Dentro de las contraindicaciones del sildenafil el paciente puede presentar hipersensibilidad, disfunción cardiovascular grave, angina inestable o insuficiencia cardiaca grave, retinitis pigmentosa, hipotensión, entre otras. Los pacientes que presentan pérdida de visión por una neuropatía óptica isquémica anterior no artrítica independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor PDE5.

IV.2.12. Advertencias y precauciones

En hipertensión arterial pulmonar puede existir riesgo de hemorragia en pacientes con tratamiento de antagonistas de vitamina K y en caso de interrumpir el tratamiento se recomienda reducción gradual de la dosis.

Dentro de las advertencias y precauciones concomitantes con otros tratamientos para hipertensión arterial pulmonar (bosentán, iloprost); no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

IV.2.13. Complicaciones del sildenafil

Luego de varios estudios realizados, todavía no se ha evidenciado la eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (grado funcional IV). Visto el cuadro clínico del paciente y este se deteriora, deben reconsiderarse las terapias que se recomiendan inicialmente en las etapas más graves de la enfermedad.

Después de haber analizado y revisado varios estudios, no se ha descrito el equilibrio riesgo/beneficio de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada de grado I.

No se han realizado estudios en formas relacionadas de hipertensión arterial pulmonar excepto las relacionadas con enfermedad del tejido conjuntivo y reparación quirúrgica.

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como Retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda.⁵⁸

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no artrítica en asociación con la toma de Sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con Sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K.

IV.2.14. Mortalidad por uso prolongado de sildenafil

Los efectos del sildenafil sobre la mortalidad neonatal con hipertensión persistente son desconocidos.

A pesar de la reciente advertencia que la FDA ha traído consigo una gran preocupación con respecto a la terapia de sildenafil en los recién nacidos, ya que no se sabe del efecto de este a largo plazo. Pero si tenemos conocimiento de que las características de edad, etiología, fisiopatología, y el resultado de la HP en la mayoría de los recién nacidos son diferentes de acorde va aumentando su edad.

En los niños, en su mayoría, los afectados con hipertensión pulmonar persistente secundaria a cardiopatías o enfermedades asociadas como la hipertensión arterial pulmonar (HP) cumplen con las condiciones tales para hacer diagnóstico diferencial de cardiopatías congénitas o enfermedad pulmonar crónica.

En un estudio se identificó que las hipertensiones pulmonares asociadas representan el 67 por ciento de la población, donde se registraron en los pacientes con HP idiopática o hereditaria, que son causas comunes de hipertensión pulmonar en los recién nacidos el 74 por ciento de las muertes.

Por otra parte, los pacientes que murieron, la mayoría tenía por encima de los valores basales medios dentro de los rasgos de gravedad de la enfermedad con el 40 por ciento que se clasifica como clase funcional II o IV, por lo que los investigadores no consideraron ninguna de las muertes de relación causal con el tratamiento del estudio.

Dentro de todas las pruebas disponibles en los lactantes, los tres ensayos controlados aleatorios sobre el uso de sildenafil oral e IV de la hipertensión pulmonar de los bebés hubo una reducción mostrada de la mortalidad en los asignados al azar a sildenafil.

Los estudios disponibles sobre la terapia de sildenafil a largo plazo en los recién nacidos y los datos accesibles sobre la mortalidad reportaron una tasa de mortalidad del 5-30 por ciento entre los recién nacidos tratados después de una media de 119-343 días de tratamiento.⁵⁹ Ninguna de las muertes se consideró que era una relación causal con el tratamiento con sildenafil en cualquiera de los estudios.

Fuera de todas las demás pruebas existentes, 13 muertes se han reportado entre más de 100 niños que recibieron el tratamiento con sildenafil para el PH de diversas etiologías.

V. VARIABLES

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Hallazgos clínicos maternos
5. Diagnóstico clínico y métodos complementarios
6. Complicaciones
7. Tratamiento

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Horas Días Semanas cumplidas	Nominal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Procedencia	Designa el origen de un lugar, cosa o persona	Rural o Urbana	Nominal
Hallazgos clínicos maternos	Registro de enfermedades relacionada a la madre durante el embarazo o antes.	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • Útero-inhibición con indometacina • Líquido amniótico teñido de meconio • Oligohidramnios • Ruptura prematura de membrana • Colonización vaginal • Corioamnionitis • Diabetes • Anemia • Hipertensión arterial • Embarazo post-termino • Neumonía severa • Antidepresivos • Hipoglucemia 	Nominal

Diagnóstico por imágenes	Procedimientos o técnicas mediante las cuales puede realizarse el diagnóstico de la enfermedad como complemento de la historia clínica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia clínica 2. Exámenes de laboratorio 3. Métodos de imágenes 	Numérica
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fallo respiratorio 2. Fallo cardiaco 3. Muerte 	Nominal
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es mejorar la condición del paciente	Sildenafil	Nominal

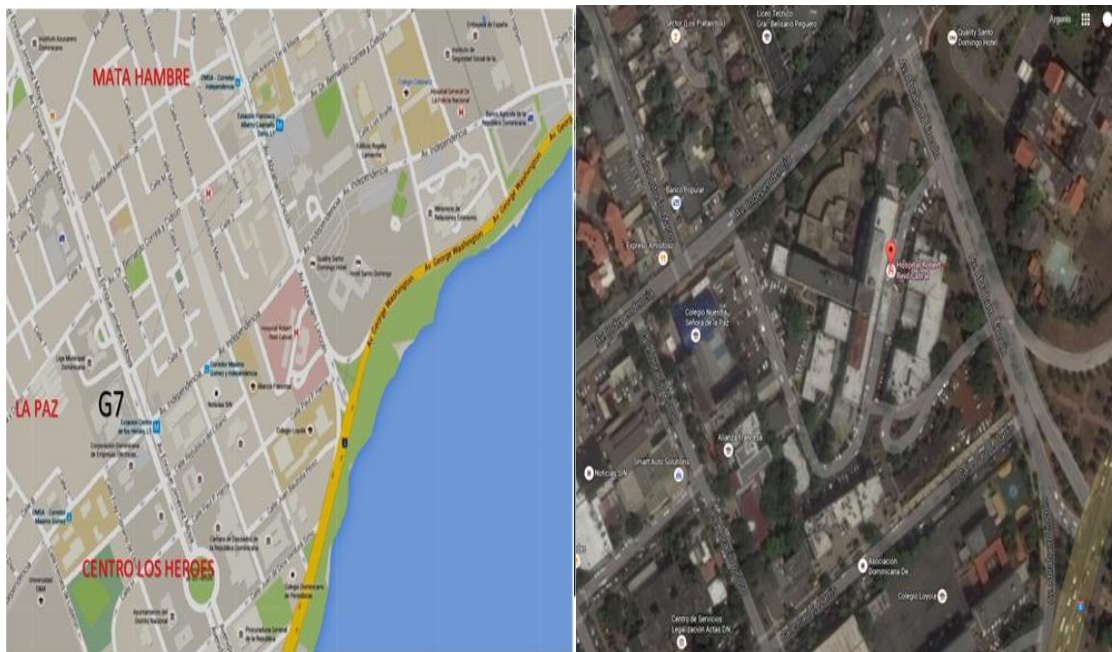
VII.MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y prospectivo con el objetivo de determinar la respuesta al uso del sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar neonatal en el departamento de neonatología del hospital infantil doctor Robert Reíd Cabral enero 2016-febrero 2017.(Ver anexo XIII.1. Cronograma)

VII.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el departamento de neonatología del Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral, este departamento está ubicado en el 4to piso del hospital que a su vez está localizado en la avenida Abraham Lincoln número dos, La Feria, Distrito Nacional. Está delimitado, al Norte, por la Avenida Independencia; al Sur, por la calle Paul P. Harris; al Este, por la Avenida Abraham Lincoln y al Oeste, por la calle Horacio Vicioso. Este Hospital pertenece al área de salud V, de la Región Metropolitana. (Ver mapa cartográfico y vista aérea del Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral)



Mapa cartográfico

Vista aérea

VII.3. Universo

El universo estuvo representado por 189 neonatos de nuevo ingresos en el departamento de neonatología del Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral durante enero 2016-febrero 2017.

VII.4. Muestra

Estuvo conformada por 5 neonatos con hipertensión pulmonar persistente asistidos al departamento de neonatología del Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral, enero 2016-febrero 2017.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Recién nacido (0-10 días)
2. Hipertensión pulmonar confirmado por ecocardiografía
3. Ambos sexos

VII.5.2. De exclusión

1. RN con una cardiopatía congénita cianógena
2. RN con una enfermedad pulmonar de base
3. RN en ventilación mecánica

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos se elaboró un cuestionario con 9 preguntas, 7 abiertas y 2 cerradas. Contiene datos sociodemográficos como la edad gestacional, sexo y datos relacionados a la hipertensión pulmonar persistente tales como gases arteriales, test de hiperoxia, índices de oxigenación, ecografía y el uso del sildenafil. (Ver anexo XIII.2. Instrumento de recolección)

VII.7. Procedimiento

El instrumento fue llenado a través de una encuesta realizada por el sustentante Manuel E. Báez, luego de ser aprobada por el comité de investigación del Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral.

Estos datos fueron recolectados todos los lunes, miércoles y viernes en el departamento de neonatología del citado centro de salud, durante el periodo enero 2016-febrero 2017 y en horario 8:00 AM- 11:00AM. Cabe destacar que el sustentante estuvo bajo la supervisión de la Dra. Maritza López, la Dra. Luz Mireya Jiménez y de los médicos residentes que se encuentre en el área. (Ver anexo XIII.1.Cronograma)

VII.8. Tabulación

Las informaciones obtenidas fueron tabuladas por un programa de computador Microsoft Office 2010 y Epi-info.

VII.9. Análisis

Los datos obtenidos en esta investigación, fueron analizados en frecuencia simple. Las variables que fueron susceptibles de comparación fueron estudiados a través de la prueba chi-cuadrado, considerándose de significancia estadística cuando el valor de $p < 0.05$.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁷¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁷²

El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como la Unidad de enseñanza del

Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral y del Hospital Luis Eduardo Aybar, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio no implica el manejo de datos identificados ofrecidos por el personal que labora en el departamento de neonatología y los padres y/o tutores de los recién nacidos. Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas por los investigadores. Todos los informantes fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio. A la vez, la identidad de los/las contenida en las encuestas clínicas fue protegida en todo momento.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

Tabla 1. Relación de casos obtenidos según muestra. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017

HPPN	Frecuencia	%
Si	5	2,6
No	184	97,4
Total	189	100,0

Fuente: Directa

De un total de 189 pacientes 5 (2,6 por ciento), tenía HPPN y 184 (97,4 por ciento), no tenía esta patología.

Tabla No. 2. Relación de casos obtenidos según edad y sexo. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017

Edad	Sexo		Frecuencia total	%
	Masculino	Femenino		
0 - 3	2	1	3	60
4 - 7,	0	1	1	20
8 - 10,	1	0	1	20
Total	3	2	5	100

Fuente: Directa

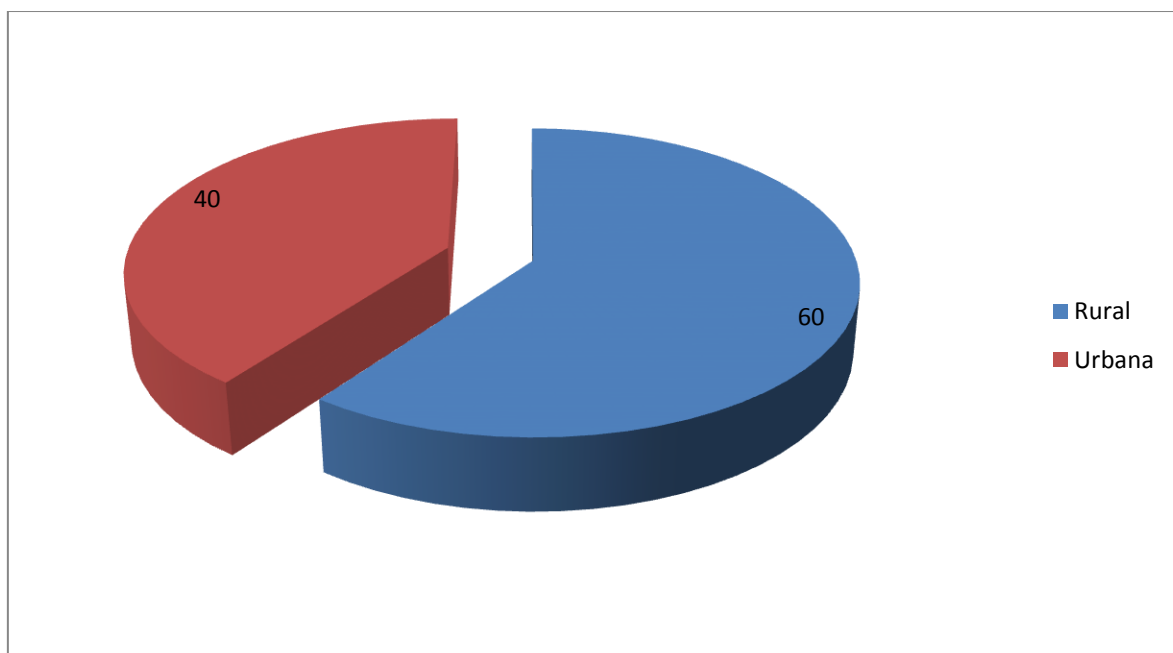
El 60 por ciento de los pacientes ingreso a este centro de salud teniendo entre 0 a 3 días de nacidos, el 20 por ciento tenia de 4 a 7 días de nacidos, mientras que el otro 20 por ciento tenia de 8 a 10 días de nacidos. El 100 por ciento de los pacientes respondió favorablemente al fármaco sin distinción de edad y sexo.

Tabla 3. Distribución según procedencia del recién nacido. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 – febrero 2017

Procedencia	Frecuencia	%
Rural	3	60.0
Urbana	2	40.0
Total	5	100.0

Fuente: Directa

Grafico 3. Distribución según procedencia del recién nacido. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 – febrero 2017



Fuente: Tabla 3

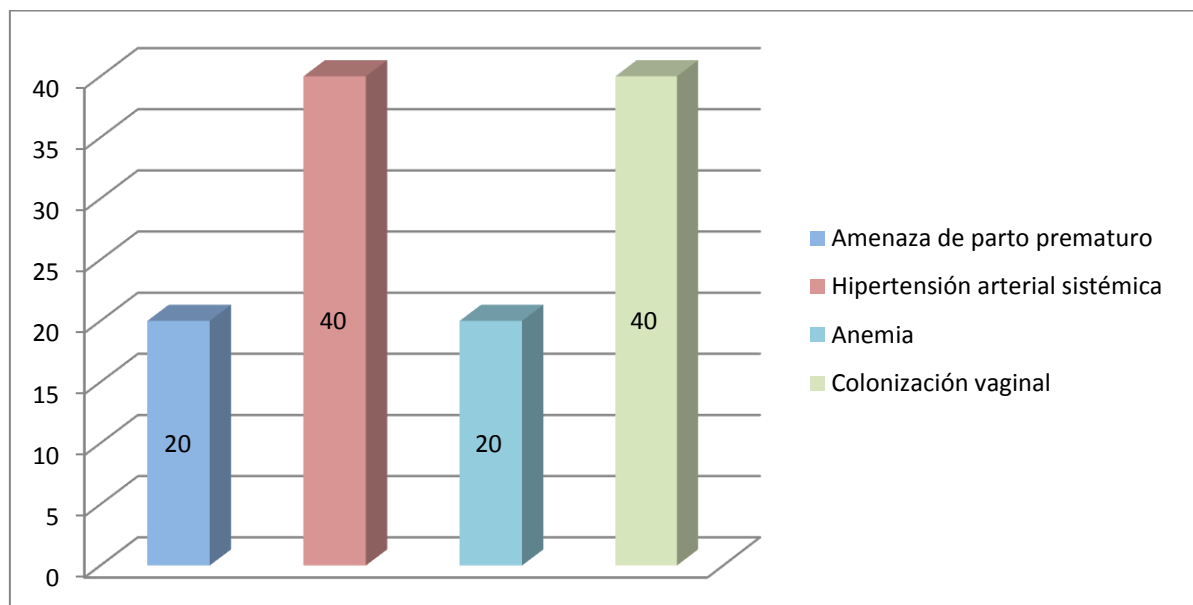
El 60 por ciento de los pacientes proceden de una zona rural y el 40 por ciento de una zona urbana del país. El 100 por ciento de los pacientes tuvieron un efecto positivo con el sildenafil sin distinción de procedencia.

Tabla 4. Relación de datos obtenidos según hallazgos clínico maternos. Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017.

hallazgos clínicos maternos	Frecuencia	%
Amenaza de parto prematuro	2	20
Hipertensión arterial sistémica	3	40
Anemia	1	20
Colonización vaginal	2	40

Fuente: Directa

Grafico 4. Relación de datos obtenidos según hallazgos clínico maternos. Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017.



Fuente: Tabla 4

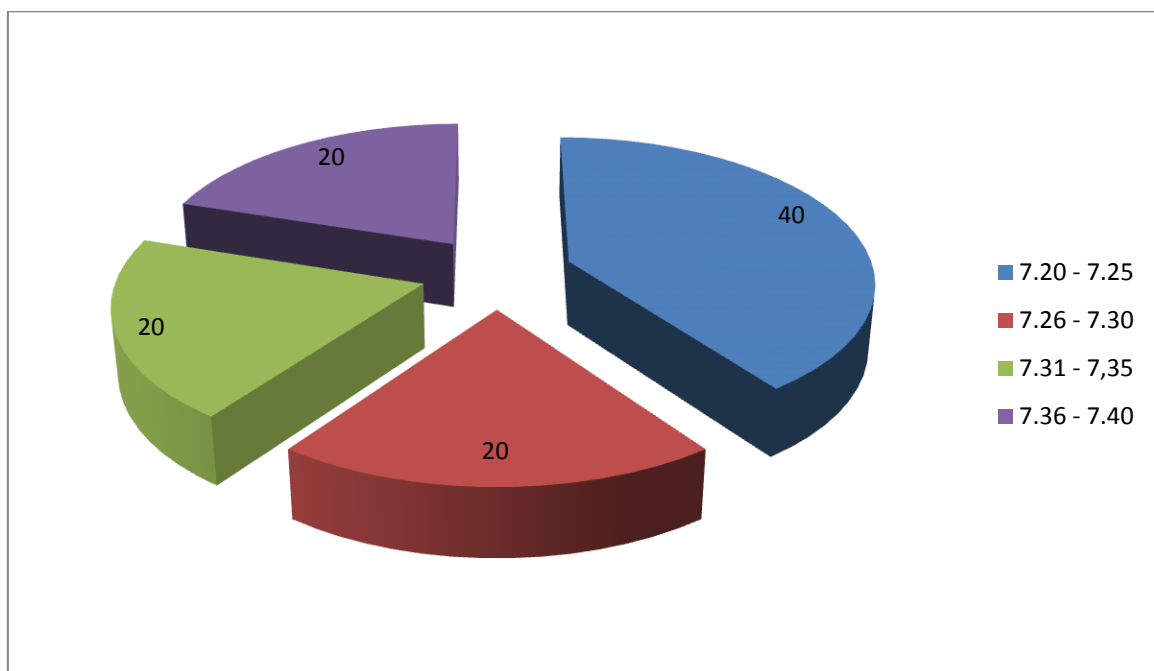
En cuanto a los hallazgos clínicos maternos, se identificó el 20 por ciento con amenaza de parto prematuro, el 40 por ciento con hipertensión arterial sistémica, el 20 por ciento con anemia y el 40 por ciento presento colonización vaginal durante el embarazo.

Tabla 5. Relación de datos según Ph sanguíneo antes del uso de sildenafil.
Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.Enero 2016 febrero 2017

Ph	Frecuencia	%
7.20 - 7.25	2	40
7.26 - 7.30	1	20
7.31 - 7,35	1	20
7.36 - 7.40	1	20
Total	5	100

Fuente: Directa

Gráfico 5. Relación de datos según Ph sanguíneo antes del uso de sildenafil.
Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 5

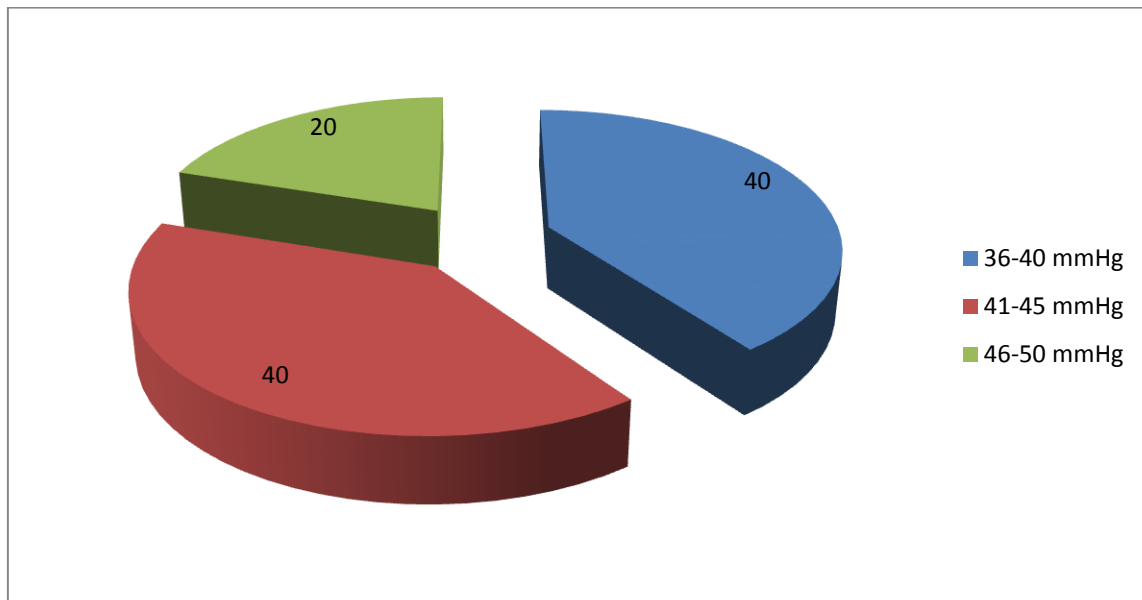
Con relación al Ph sanguíneo, el 40 por ciento de los pacientes oscilo entre 7.20-7.25, el 20 por ciento entre 7.26-7.30, otro 20 por ciento entre 7.31-7.35 y el ultimo 20 por ciento entre 7.36-7.40.

Tabla 6. Relación de datos según Presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), antes del uso de sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017

PaCO ₂ (mmHg)	Frecuencia	%
36-40	2	40.0
41-45	2	40.0
46-50	1	20.0
Total	5	100.0

Fuente: Directa

Gráfico 6. Relación de datos según Presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), antes del uso de sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 6

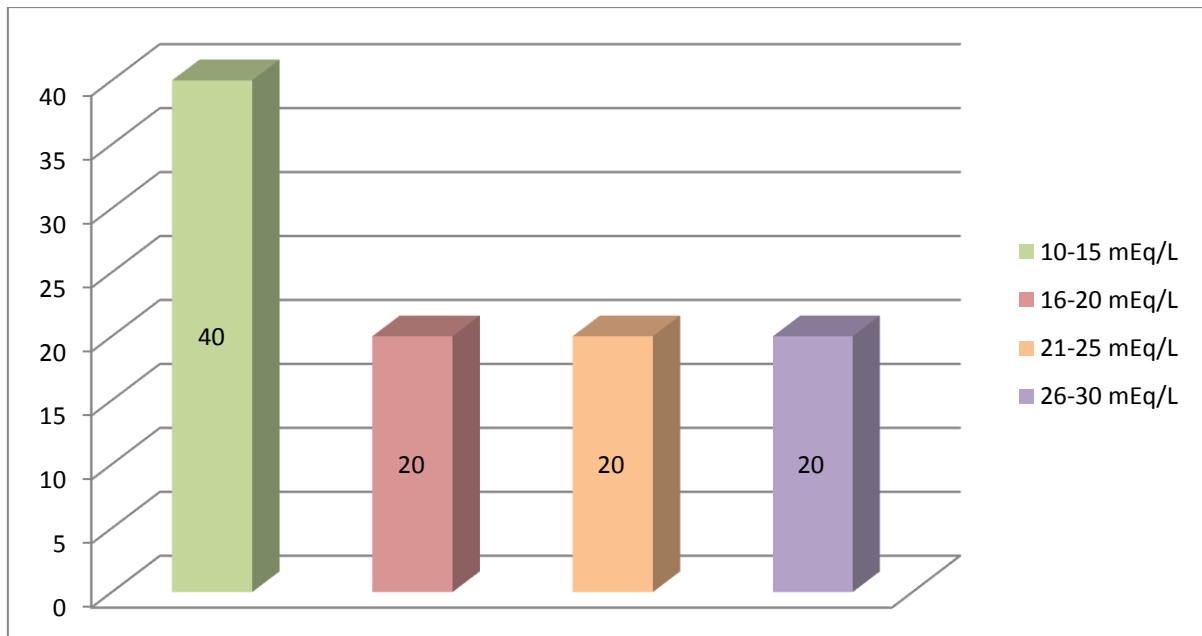
Con relación a la presión parcial de dióxido de carbono (PaO₂), el 40 por ciento de los pacientes oscilo entre 36-40 mmHg, otro 40 por ciento entre 41-45mmHg y el 20 por ciento entre 46-50 mmHg.

Tabla 7. Relación de datos según Bicarbonato (HCO₃) antes del uso de sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017

HCO ₃ (mEq/L)	Frecuencia	%
10-15	2	40.0
16-20	1	20.0
21-25	1	20.0
26-30	1	20.0
Total	5	100.0

Fuente: Directa

Gráfico7. Relación de datos según Bicarbonato (HCO₃) antes del uso de sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 7

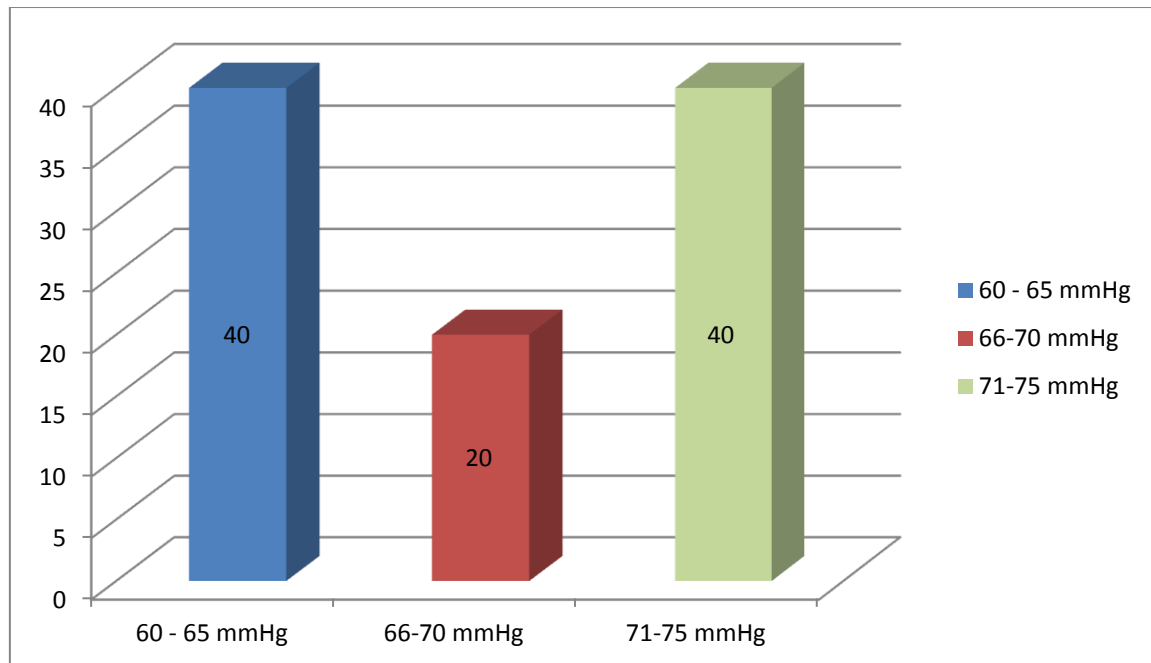
Con relación al bicarbonato (HCO₃), el 40 por ciento de los pacientes oscilo entre 10-15 mEq/L, el 20 por ciento entre 16-20 mEq/L, otro 20 por ciento entre 21-25 mEq/L y el último 20 por ciento entre 26-30 mEq/L.

Tabla 8. Relación de datos según Presión parcial de oxígeno (Po2) antes del uso de sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017

Po2 (mmHg)	Frecuencia	%
60 - 65	2	40.0
66-70	1	20.0
71-75	2	40.0
Total	5	100.0

Fuente: Directa

Gráfico 8. Relación de datos según Presión parcial de oxígeno (Po2) antes del uso de sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 8

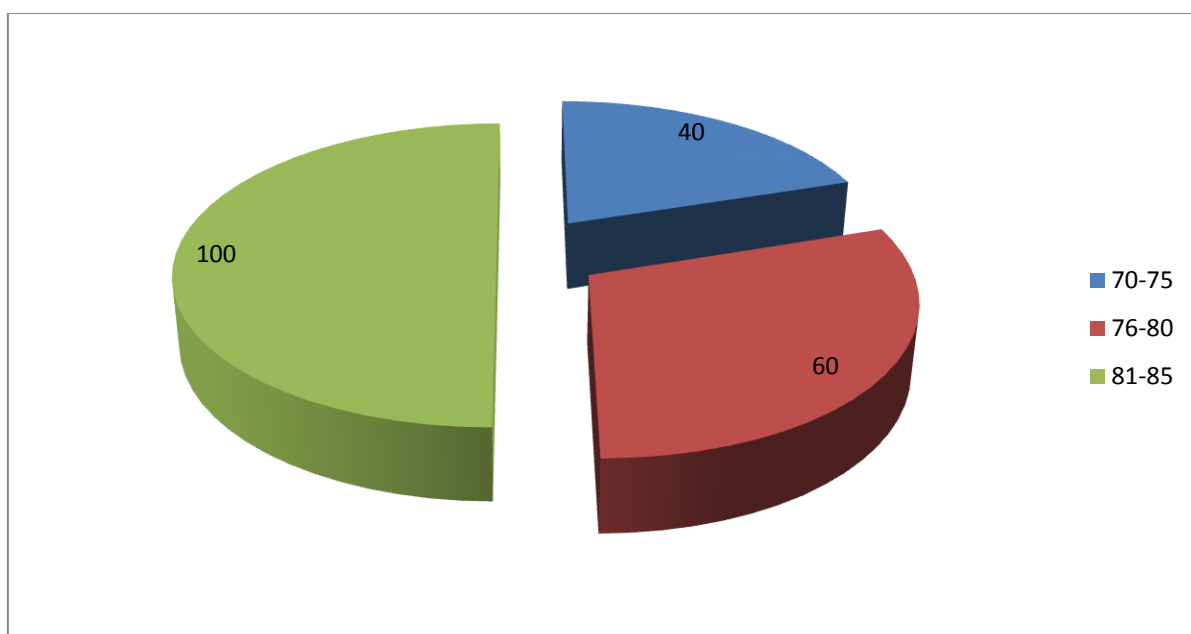
Con relación a la presión parcial de oxígeno (PO2), el 40 por ciento de los pacientes oscilo entre 60-65 mmHg, el 20 por ciento entre 66-70 mmHg y el 40 por ciento entre 71-75 mmHg.

Tabla 9. Relación de datos según saturación de oxígeno antes del sildenafil.
Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017

Saturación de oxígeno	Frecuencia	%
70-75	2	40.0
76-80	2	60.0
81-85	1	100.0

Fuente: Directa

Gráfico 9. Relación de datos según saturación de oxígeno antes del sildenafil.
Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 9

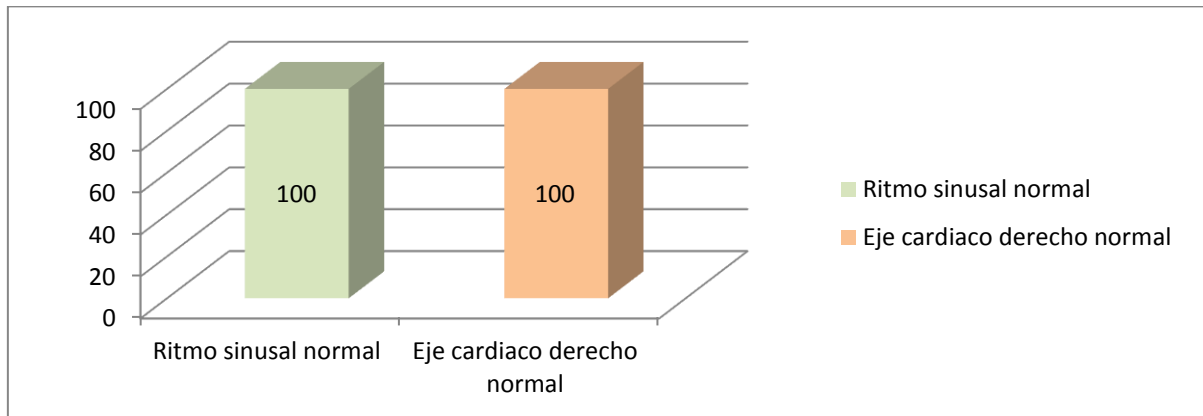
En cuanto a la saturación de oxígeno, el 40 por ciento estuvo en el rango de 70-75%, mientras que el 40 por ciento en el rango de 76-80% y el 20 por ciento oscilo entre el 81-85%.

Tabla 10. Relación de datos según hallazgo electrocardiográficos. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017.

Hallazgos electrocardiográficos antes del sildenafil	Frecuencia	%
Ritmo sinusal normal	5	100
Eje cardiaco derecho normal	5	100

Fuente: Directa

Gráfico 10. Relación de datos según hallazgo electrocardiográficos. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017.



Fuente: Tabla 10

Dentro de los hallazgos electrocardiográficos identificamos que el 100 por ciento de los pacientes contaban con ritmo sinusal normal y un eje cardiaco derecho normal.

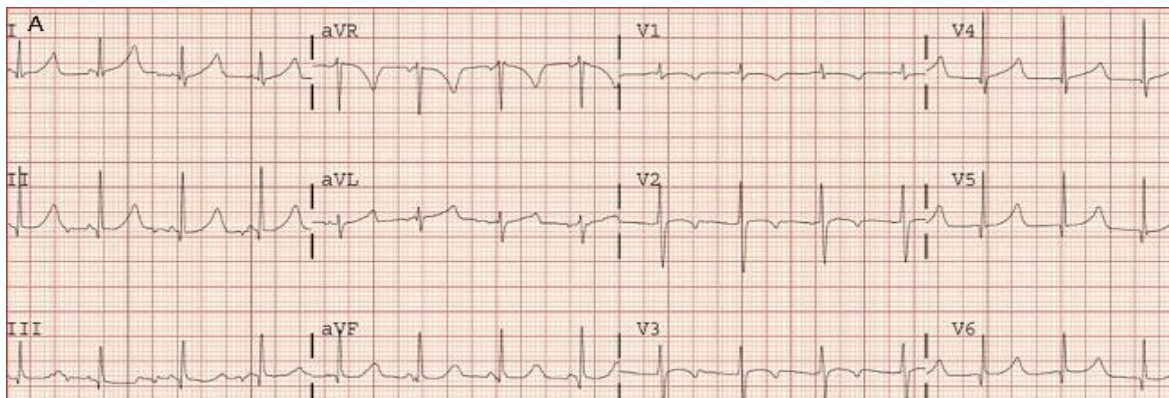
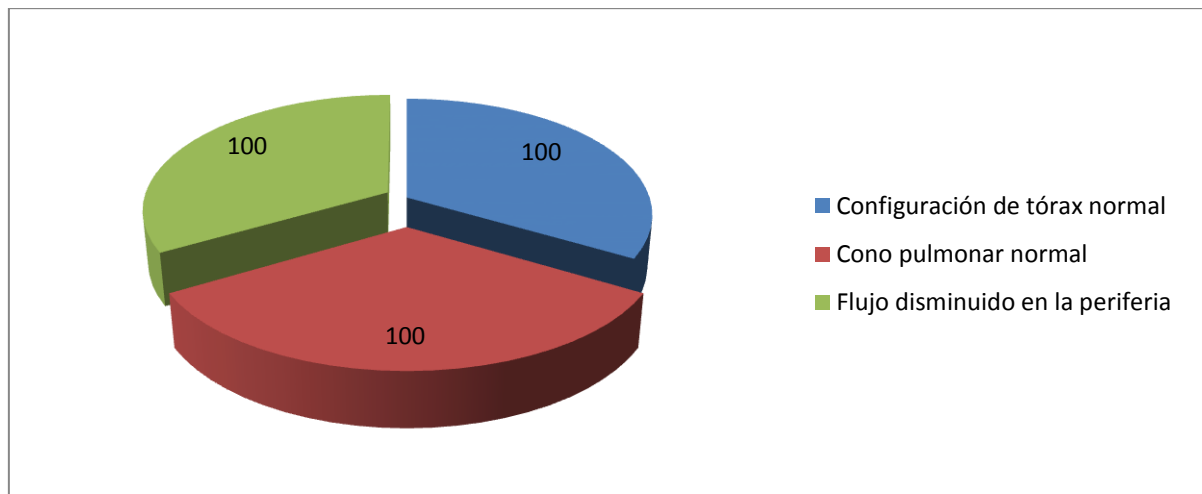


Tabla 11. Relación de datos según hallazgos radiográficos antes del sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017

Hallazgos radiográficos	Frecuencia	%
Configuración de tórax normal	5	100
Cono pulmonar normal	5	100
Flujo disminuido en la periferia	5	100

Fuente: Directa

Gráfico 11. Relación de datos según hallazgos radiográficos. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 11

El 100 por ciento de los pacientes contaban con configuración de tórax normal, cono pulmonar normal y disminución de flujo en la periferia.

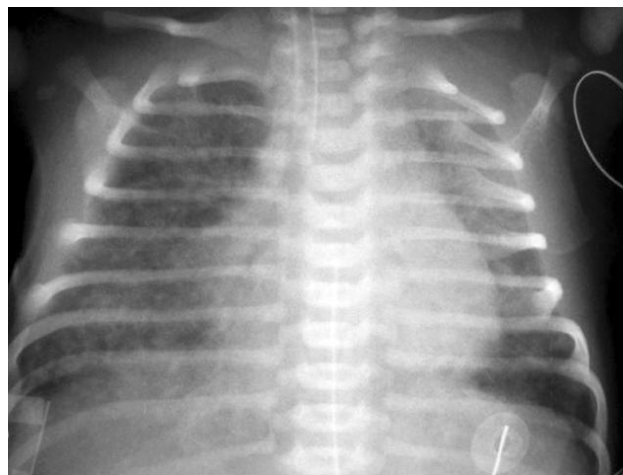
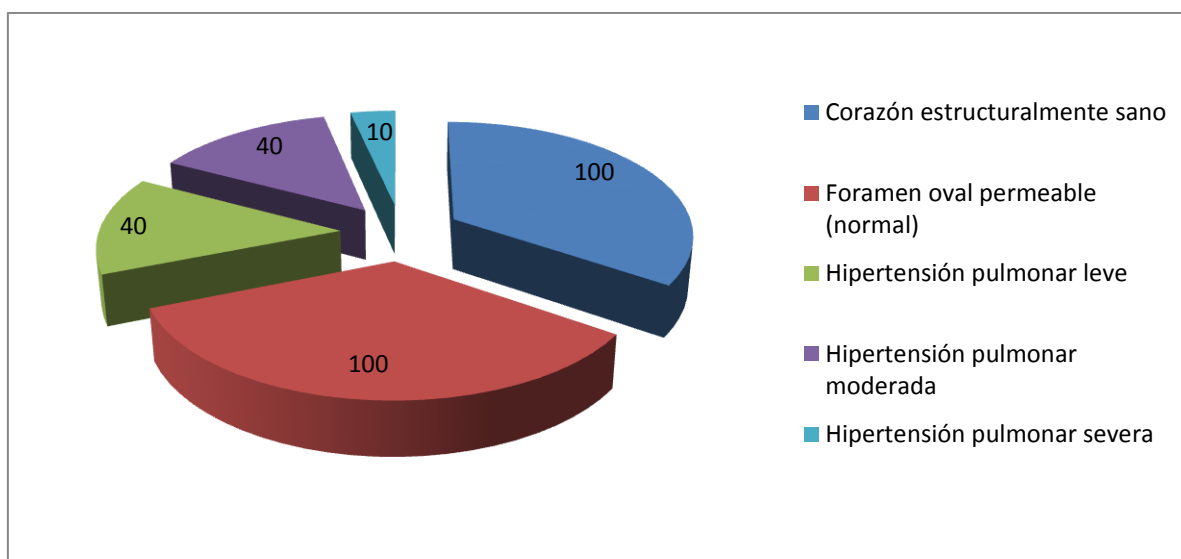


Tabla 12. Relación de datos según hallazgos eco cardiográficos. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017

Hallazgos del eco cardiograma antes del sildenafil	Frecuencia	%
Corazón estructuralmente sano	5	100
Foramen oval permeable (normal)	5	100
Hipertensión pulmonar leve	2	40
Hipertensión pulmonar moderada	2	40
Hipertensión pulmonar severa	1	10

Fuente: Directa

Gráfico 12. Relación de datos según hallazgos eco cardiográficos. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 12

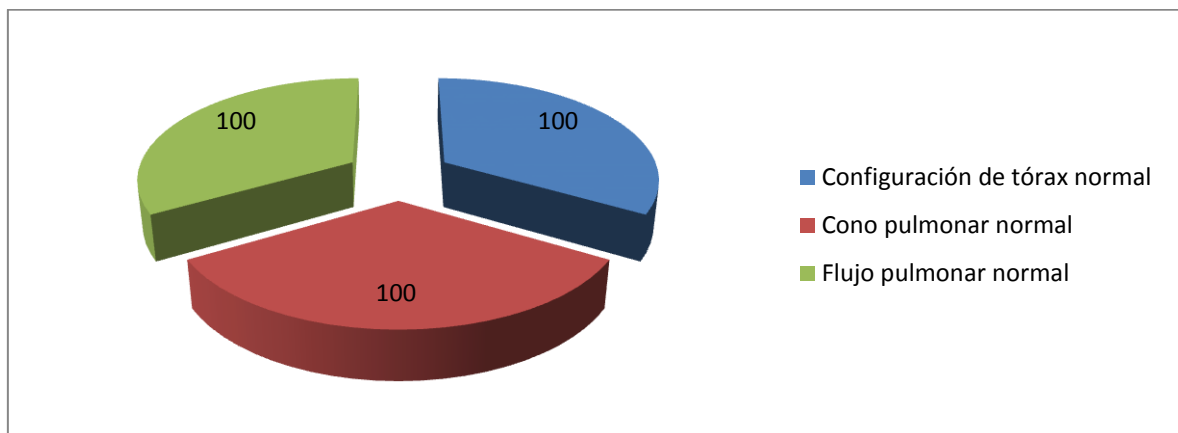
En cuanto a los hallazgos del eco cardiograma antes del sildenafil, el 100 por ciento de los pacientes presento corazón estructuralmente sano, el 100% foramen oval permeable (normal para la edad), 40 por ciento hipertensión pulmonar leve, el 40 por ciento hipertensión pulmonar moderada, mientras que un 20 por ciento hipertensión pulmonar severa.

Tabla 13. Relación de datos según hallazgos radiográficos después del sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017

Hallazgos radiográficos	Frecuencia	%
Configuración de tórax normal	5	100
Cono pulmonar normal	5	100
Flujo pulmonar normal	5	100

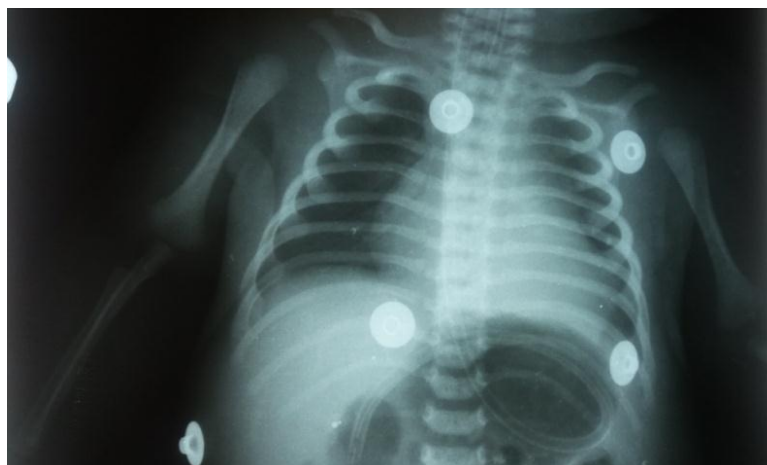
Fuente: Directa

Gráfico 13. Relación de datos según hallazgos radiográficos después del sildenafil. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2016 febrero 2017



Fuente: Tabla 13

El 100 por ciento de los pacientes contaban con configuración de tórax normal, cono pulmonar normal y flujo pulmonar normal en la periferia.

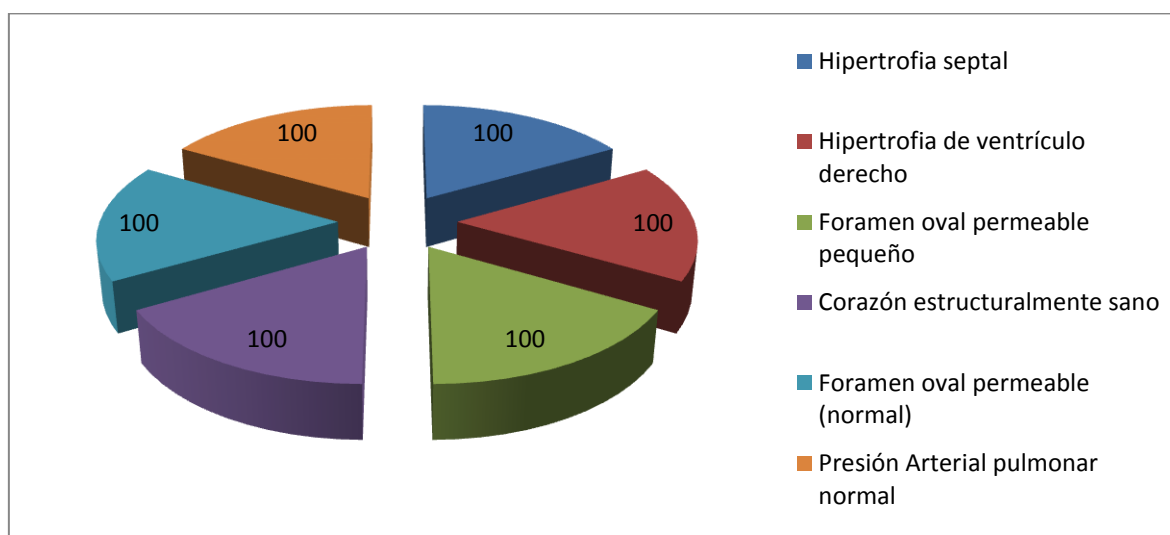


Cuadro 14. Relación de datos según hallazgos del eco cardiográficos.Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017.

Hallazgos del eco cardiograma después del sildenafil	Frecuencia	%
Hipertrofia septal	5	100
Hipertrofia de ventrículo derecho	5	100
Foramen oval permeable pequeño	5	100
Corazón estructuralmente sano	5	100
Foramen oval permeable (normal)	5	100
Presión Arterial pulmonar normal	5	100

Fuente: Directa

Gráfico 14. Relación de datos según hallazgos del eco cardiográficos.Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral. Enero 2016 febrero 2017.



Fuente: Tabla14

En cuanto a los hallazgos del eco cardiograma después del sildenafil, se halló un 100 por ciento en los siguientes resultados: Hipertrofia septal, Hipertrofia de ventrículo derecho, Foramen oval permeable pequeño, Corazón estructuralmente sano, Foramen oval permeable (normal para la edad), Presión Arterial pulmonar normal.

IX. DISCUSIÓN

La Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) es un síndrome caracterizado por cianosis central grave, debido a un shunt intracardiaco de derecha a izquierda a través de los canales fetales (ductus arterioso y foramen ovale), en ausencia de cardiopatía congénita subyacente.

Por tanto en el presente estudio hemos utilizado el uso beneficioso del citrato de sildenafil para el tratamiento de pacientes con esta patología previamente diagnosticado de manera clínica y siendo estos confirmados con el ecocardiograma con efecto doppler como método diagnóstico.

En múltiples estudios realizados en diferentes partes de Latinoamérica y siendo estos países similares al nuestro, se demostró ser un potente vasodilatador de la arteria pulmonar ya que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 5.

Por esta razón presentamos nuestro estudio que contó con 5 pacientes con hallazgos clínicos y ecocardiográficos que demostraron que 4 casos de estos no tenían causa aparente de Hipertensión Pulmonar y uno de ellos secundario a aspiración de meconio coincidiendo con el caso clínico reportado en el año 2005. Bonino Et al. publicaron en la ciudad de Uruguay un artículo sobre el sildenafil << alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente>>, donde se presenta un caso clínico de un recién nacido grave, con hipertensión pulmonar severa, secundaria a un síndrome de aspiración meconial. El paciente del servicio de neonatología del Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral tuvo una duración de 7 días de ingreso mientras el caso publicado y mencionado anteriormente, estuvo ingresado por 25 días.

En nuestros 5 casos se le inició tratamiento con intubación, a algunos se les retiró dos a tres días luego. Este estudio el 100% de los pacientes después de haberseles realizado el tratamiento a base de sildenafil obtuvieron valores normales de gases arteriales y saturación de oxígeno, hallazgos similares a los reportados en el año 2006 en un estudio publicado por Herrera Torres H, Concha González P. Et al. titulado sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. En este estudio se escogió aleatoriamente un grupo de 13 neonatos con hipertensión

pulmonar neonatal los cuales se les administró una dosis de citrato de sildenafil (Viagra®) vía oral, además de la ventilación mecánica. La dosis suministrada fue a razón de 2 mg/kg/dosis cada 6 horas.

En nuestro país no han sido reportados ni publicados artículos sobre el uso de sildenafil en hipertensión pulmonar neonatal por lo cual no podemos hacer comparaciones locales sobre el mismo, solo en conferencias dictadas en el 2015, donde el Dr. Padilla Vergel D expuso un estudio sobre el comportamiento clínico de los recién nacidos con hipertensión pulmonar durante su estadía en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana. Reportando que el 60 por ciento de los pacientes fueron de sexo femenino, en comparación a nuestro estudio el cual arrojó que el 60 por ciento de los pacientes con hipertensión pulmonar eran de sexo masculino y obtuvimos hallazgos similares en las condiciones maternas ya que este estudio presentó un 74.5 por ciento de los casos de las condiciones maternas durante la gestación que se relacionaron a infecciones vaginales más frecuentemente y nosotros obtuvimos un 40 por ciento en este orden.

El cuadro clínico de los pacientes ingresados en este centro fue diagnosticado a través de ecocardiografía, presentando el Dr. Padilla Vergel D un 38.2 por ciento con hipertensión pulmonar moderada en comparación a nuestro estudio que arrojó que en cuanto a los hallazgos del ecocardiograma antes del uso del sildenafil, el 40 por ciento tenía hipertensión pulmonar leve, otro 40 por ciento tenía hipertensión pulmonar moderada y solo un 20 por ciento presentó hipertensión pulmonar severa.

En nuestro estudio no tuvimos ningún paciente que hiciera resistencia al fármaco a diferencia del estudio publicado en el Seminars perinatology en enero de 2016 sobre estrategias farmacológicas en hipertensión pulmonar neonatal donde se observó que en algunos casos el recién nacido crea una resistencia a la inhalación al citrato de sildenafil.

X. CONCLUSIÓN

1. El 60 por ciento de los pacientes ingreso a este centro de salud teniendo entre 0 a 3 días de nacidos, el 20 por ciento tenia de 4 a 7 días de nacidos, mientras que el otro 20 por ciento tenia de 8 a 10 días de nacidos.
2. El 60 por ciento de los casos proceden de una zona rural de nuestro país.
3. El 20 por ciento de las madres tenían amenaza de parto prematuro.
4. Antes del uso del sildenafil, el 100 por ciento de los pacientes contaban con ritmo sinusal y eje cardiaco derecho e hipertrofia derecha.
5. Antes del uso del sildenafil, el 100 por ciento de los pacientes contaban con una configuración de tórax normal, cono pulmonar normal y disminución de flujo en la periferia.
6. Después del uso del sildenafil, el 100 por ciento de los pacientes contaban con una configuración de tórax normal, cono pulmonar normal y flujo pulmonar normal.
7. Antes del uso del sildenafil, el 100 por ciento de los pacientes tenía el corazón estructuralmente sano, un foramen oval permeable normal e hipertensión pulmonar.
8. Después del uso del sildenafil, el 100 por ciento de los pacientes obtuvieron como resultado en el ecocardiograma: hipertrofia septal, hipertrofia de ventrículo derecho, foramen oval permeable, corazón estructuralmente sano y presión arterial pulmonar normal post tratamiento.
9. En el Ph sanguíneo, el 40 por ciento de los pacientes tenía acidosis metabólica.
10. La presión parcial de dióxido de carbono (PaO_2), el 40 por ciento de los pacientes osciló entre 36-40 mmHg, mientras el otro 40 por ciento entre 41-45 mmHg.
11. El bicarbonato (HCO_3), el 40 por ciento de los pacientes osciló entre 10-15 mEq/L.
12. Con relación a la presión parcial de oxígeno (PO_2), el 40 por ciento de los pacientes osciló entre 60-65 mmHg.

13. En cuanto a la saturación de oxígeno, el 40 por ciento estuvo en el rango de 70-75 por ciento, mientras que el 40 por ciento estuvo en el rango de 76-80 por ciento.
14. Todos los parámetros anteriormente mencionados mejoraron significativamente con el uso del sildenafil.

XI. RECOMENDACIONES

Luego de haber discutido, analizado y concluido los resultados procedemos a recomendar:

1. A los investigadores, realicen estudios en el tema utilizando metodología cualitativa, cuantitativa o ambas, en diferentes hospitales maternos infantiles de 3er nivel que cuenten con unidades neonatales, para identificar otros factores y características que puedan ampliar la información ya recopilada y estén relacionados al uso de sildenafil en hipertensión pulmonar neonatal.
2. A las autoridades correspondientes, realicen estudios relacionados con esta patología e implementen el sildenafil después de haber confirmado de manera clínica y con el ecocardiograma como método diagnóstico y así disminuir la morbi-mortalidad producida por la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
3. Concientizar sobre el uso de sildenafil ya que es beneficioso en neonatos con esta patología.
4. Formular nuevas estrategias y protocolos de tratamiento utilizando el sildenafil como fármaco.
5. Fortalecer el trabajo coordinado de todas las autoridades correspondientes para concientizar sobre esta patología dirigida a la unidad familiar con enfoque en familias saludables, incidiendo en aquellas de bajo nivel de socioeconómico, consideración la procedencia, la ocupación y los antecedentes clínicos de la madre ya que todo esto influye en el tratamiento y buen pronóstico de los pacientes.
6. Crear campañas de prevención y promoción de salud materno-infantil.
7. Aumentar los recursos económicos destinados a las unidades neonatologías del país.

XII. REFERENCIAS

1. Hsieh WS, Yang PH, Fu RH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: experience in a single institution. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001; 42: 94-100.
2. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol*. 1999;26:601–19
3. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. Síndrome de PFC (persistencia de la circulación pulmonar) *Circulation*. 1969;40(Suppl 3):87
4. Figueras J. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Sección neonatología. Servicio pediatría U. Integrada. ICGON. Sociedad Española de Neonatología. Enero 2000.
5. Backheet M. et al. Evaluación de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en Egipto del norte. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2013
6. Lakshminrusimha, S. Mathew, B. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016 Jan 14. Pii: S0146-0005(15)00194-9.
7. Bonino A, Moraes M, Martinotti M, Bustos R. Sildenafil ¿Una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente? Caso Clínico. *Archivo Pediatría de Uruguay* 2005;76(2): 130-134
8. Torres Roberto H, González Concha P, et al. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *Revista Mexicana de Pediatría* 2006, 73(4): 159-163.
9. Defilló-Ricart, Mariano. Disfunción endotelial en niños. *Archivo Dominicano de Pediatría*. 2009 Enero-Diciembre Vol.42 No. 1,2 y 3 DR-ISSN-0004-0606
10. Mena Canto R. Complicaciones, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Conferencia en la Sociedad Dominicana de Pediatría. Santo Domingo, R.D. Agosto 2014
11. Padilla Vergel D, Medina R, Mercedes H. Comportamiento clínico de los recién nacidos con hipertensión pulmonar durante su estadía en el Hospital Universitario Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia. 2014 Enero – Diciembre.

12. Distefano, Giuseppe. Sciacca, Pietro. Molecular physiopathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Ital J Pediatric*. 2015; 41:6. Doi: 10.1186/s13052-015-0111-0.
13. Carrión García J, Vicente Guillén R, Rodríguez Argente G. Hipertensión arterial pulmonar: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y consideraciones anestésicas. *Revista Española Anestesiología y Reanimación*. 2007; 54:93-108
14. R. Brown and D. Pickering. Persistent transitional circulation. *Arch. Dis. Child* 49(1974) 883-885
15. Levin D.L, Cates L. et al. Persistence of the fetal cardiopulmonary circulatory pathway: survival of an infant after a prolonged course. *Pediatrics* 56 (1975) 58-64
16. Fox WW, Gewitz MH, et al. Pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndromes. *Pediatrics*. 1977 Feb; 59(2):205-11
17. Rocha, Gustavo. Baptista, María João. Guimarães, Hercília. Persistent pulmonary hypertension of non-cardiac cause in a neonatal intensive care unit. *Pulmonary Medicine*. 2012; 2012:818971 doi: 10.1155/2012/818971
18. Van Marter LJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Cloherty P, Stark AR. *Manual of neonatal care*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008: 438-45.
19. Santiago Gómez R. Domínguez Salgado M. et al. Hipertensión pulmonar persistente neonatal. *Acta Pediátrica Esp*. 2006; 64:208-218
20. D'Alonzo G.E, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *National Prospective Registry*. 1991. 115:343-349
21. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatric*. 2000; 136: 611–617
22. Bearer C, et al. Maternal tobacco smoke exposure and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Environ Health Perspect*. 1997 Feb; 105 (2): 202-6

23. Pokela M.L. Pain relief can reduce hyoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics*, 93(1994), pp. 379-383
24. Storme L. et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Archives of Cardiovascular Diseases*. Vol.106. (3). March 2013 pp. 169-177
25. Chambers C, et al. Selective Serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354: 579-587
26. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *SeminPerinatol*. 2014 Mar: 38(2): 78-91. Disponible en PMC 2015 Mar 1. Doi: 10.1053/j.semiperi.2013.11.004
27. Curtis J, Kim G, et al. Group B streptococcus, phospholipids, and pulmonary hypertension. *J. Perinatol*. 2011 Apr: 31(Suppl 1): S24-S28
28. Fuster V, Steele PM, Edwards WG, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70:580-7.
29. Lassus P, Turanlahti M. et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn.
30. Mukti Sharma B, Col Karthik LT, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *MIJAFI*. 2011. Vol. 67 No.4
31. Coto Cotallo GD, López Sastre J. recién nacido a término con dificultad respiratoria: enfoque diagnóstico y terapéutico. *Asociación española de pediatría*. 2008
32. Perez-Rodriguez J. Elorza D. Etiología y diagnóstico. *Anales de Pediatra Continuada*. 2003; 1:57-66 Vol.1 Num.2
33. Creso Giménez A. Garcés Molina F.J. et al. Indicaciones e interpretación de la gasometría. *Protocolos de práctica asistencial*. *Medicine*.2007;9(90):5813-5816
34. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, Gugino S, Koenigsknecht C, Swartz D, et al. Oxygen Saturation Index and Severity of Hypoxic

- Respiratory Failure. Neonatology. 2015; 107:161–6. Doi: 10.1159/000369774.
35. Ramirez-Garcia M.A. Marquez-Gonzalez H. Herramientas e tamizaje para cardiopatías congénitas en ausencia de una valoración ecocardiográfica inmediata: la prueba de hiperoxia. Medigraph. Mayo-Agosto. Vo.10. Num2.p.77-82
 36. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih MC, Curley MA. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11:12–7. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181b0653d.
 37. E. Doménech, N. González y J. Rodríguez-Alarcón. Cuidados generales del recién nacido sano. Asociación española de pediatría. 2008
 38. Salvo H, Flores J, Alarcón J. Factores de Riesgo de test de Apgar bajo en recién nacidos. *Revista chilena pediátrica*. 2007 Junio. v.78 n.3 Santiago
 39. Hubner M, Juárez M. Test de Apgar. Después de medio siglo ¿sigue vigente? *Revista médica Chile*. 2002 Agosto. V.130 N.8 Santiago
 40. Konduri G, Kim U. advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Clinic North America*. 2009 June: 56(3): 579
 41. TengRu-Jeng, Wu Tzong-Jin. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013 abril. Vol. 112; 4:177-184.
 42. Morán Vasquez JO, Arceo Díaz JL. Diagnóstico y tratamiento en pediatría. *El Manual Moderno*, México. 2008 103 p
 43. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5:509-524.
 44. Clark R.H, Huckaby, J.L. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J perinatal*. 2003; 23: 300-303
 45. Nair J, Lashminrusimha S. Actualización en HPPN: mecanismos y tratamiento. *Semin Perinatol*. 2014 Mar; 38 (2):78-91. PMC3942674

46. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilatadores en la hipertensión pulmonar persistente resistente al óxido nítrico del recién nacido. *Pediátricos de la medicina de cuidados críticos: una revista de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Federación Mundial de Sociedades intensivos y críticos pediátricos Care*. 2013; 14 : 107-9
47. Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, Chen B, SF Gugino, Kumar VH, et al. Milrinona mejora la relajación a la prostaciclina e iloprost en las arterias pulmonares aisladas de corderos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Medicina de cuidados intensivos pediátrica: una revista de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Federación Mundial de Sociedades intensivos y críticos pediátricos Care*. 2009; 10: 106-12
48. Rosas RMJR, Campos CR, Morales BJE. Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar. *Neumología y cirugía de torax*. 2006. Vol. 65, No.4
49. Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gibbons RJ, Halperin JL, Hutter AM, Hochman JS, Kaul S. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 1999; 99: 168-177.
50. Namachivayam et al. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. Vol.174, Issue 9. 2006
51. U.S. Food and Drug Administration.2012. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos. La FDA recomienda que no se use Revatio en niños con hipertensión pulmonar. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm318257.htm>(accesado 29 Aug. 2016)
52. Sola A. Baquero H. Sildenafil oral en medicina neonatal <<Investigado para adultos, usado también por neonatos>> *Anales pediátricos Barcelona*.2007; 66(2):167-76.
53. Bevacqua R. Bortman G. (2013). Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar. *Insuficiencia cardíaca*.

Accesado: el 29 de Agosto de 2016. Disponible en:
<http://www.scielo.org.ar/pdf/ic/v8n2/v8n2a05.pdf>

54. AlvarezFalconi P. Perfil Farmacológico del sildenafil. Revista Farmacoterapia (Lima) 6 (1-2).1999 Disponible en:
http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rft/v06_n1-2/pdf/a20v6n1-2.pdf.

Accesado el 29 de Ago. de 16

55. Buck LM. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *PediatricPharm* 2004; 10: 2-9.

56. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: E4.

57. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 21C-28C.

58. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medications. *J Hypertens* 2000; 18: 1865-9.

59. Martell M, Blasina F, Silvera F, Tellechea S, Godoy C, Vaamonde L, et al. Intratracheal sildenafil in the newborn with pulmonary hypertension. *Pediatrics* 2007; 119: 215-6.

60. Rodríguez G, Ferrari A, Pérez R, Martell M, Burgueño M. Prostaciclina inhalatoria en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *ArchPediatrUrug* 2006; 77(3): 267-72

61. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2000; VI (2): 321

62. International Ethical Guideline for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002

63. GALIÉ, Nazzareno, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Española de Cardiología*, 2005, vol. 58, no 05, p. 523-566.

64. Barberà, Joan Albert, et al. "Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar: Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC)." *Archivos de Bronconeumología* 44.2 (2008): 87-99.
65. Barbera, J. A., Escribano, P., Morales, P., Gómez, M. Á., Oribe, M., Martínez, Á.,...& Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía. (2008). Estándares asistenciales en hipertension pulmonar. *Revista Española de Cardiología*, 61(2), 170-184.
66. BONINO, A., Moraes, M., Martinotti, M., & Bustos, R. (2005). Sildenafil: ¿una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 76(2), 130-134.
67. Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barberá, J. A., &Gómez-Sánchez, M. Á. (2009). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista española de cardiología*, 62(12), 1464-e1.
68. Shire, M., Hunt, S. A., Denault, A. Y., & Haddad, F. (2010). Tratamiento basado en la evidencia de la insuficiencia cardiaca derecha: una revisión sistemática de un campo empírico. *Revista española de cardiología*, 63(4), 451-471.
69. Galiè, N., Palazzini, M., Leci, E., &Manes, A. (2010). Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Española de cardiología*, 63(6), 708-724.
70. García, JL Carrión, R. Vicente Guillén, and G. Rodríguez Argente. "Hipertensión arterial pulmonar: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y consideraciones anestésicas." *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación* 54.2 (2007): 93-108.
71. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>

72. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
<http://www.cioms.ch/>

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Descripción	Año	Mes
Selección del tema		Enero
Revisión, análisis y obtención de referencias bibliográficas	2016	Enero
Elaboración del anteproyecto		Enero-Marzo
Solicitud de aprobación		Septiembre
Recolección de datos		Octubre-Diciembre
Tabulación y análisis de datos	2017	Enero
Redacción informe final		Enero
Revisión del informe final		Enero
Encuadernación		Febrero
Presentación de tesis		Febrero

XIII.2 Instrumento de recolección de datos

RESPUESTA AL USO DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON HIPERTENSION PULMONAR NEONATAL EN EL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL INFANTIL DOCTOR ROBERT REID CABRAL. ENERO 2016- FEBRERO 2017

Fecha: _____ Sexo: _____ Edad: _____
Procedencia: _____ Diagnóstico: _____

○ Hallazgos clínicos maternos

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Tabaco | <input type="checkbox"/> Diabetes |
| <input type="checkbox"/> Útero-inhibición con Indometacina | <input type="checkbox"/> Anemia |
| <input type="checkbox"/> Líquido amniótico teñido de meconio | <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial |
| <input type="checkbox"/> Oligohidramnios | <input type="checkbox"/> Embarazo post-término |
| <input type="checkbox"/> Ruptura prematura de membrana | <input type="checkbox"/> Neumonía Severa |
| <input type="checkbox"/> Colonización vaginal | <input type="checkbox"/> Antidepresivos |
| <input type="checkbox"/> Corioamnionitis | <input type="checkbox"/> Hipoglucemias |

○ Hallazgos clínicos del bebe

Aspecto general: _____

Taquipnea Bradipnea Cianosis
Taquicardia Bradicardia

3. Hallazgos radiográficos

4. Hallazgos electro cardiográficos

5. Hallazgos del eco cardiograma antes del sildenafil

6. Hallazgos del eco cardiograma después del sildenafil

7. Complicaciones

8. Pronostico

9. Tratamiento

10. Gases arteriales

11. Saturación de oxígeno

XIII.3.1. Humanos				
1.	2 sustentantes			
2.	3 asesores (1 metodológico y 2 clínico)			
3.	Personas que participaron en el estudio			
XIII.3.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		3 resmas	150.00	450.00
Lápices		15 unidades	15.00	225.00
Borras		2 unidades	20.00	40.00
Bolígrafos		8 unidades	15.00	120.00
Sacapuntas		2 unidades		40.00
Computador Hardware:				
Lap top Asus, Dell (8Gb RAM)				
Impresora: HP Photosmart C7280 All-in-one				
Microsoft Office 2010				
Google chrome internet service				
TraductorGoogle				
Presentación:				
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector				
Cartuchos HP		3 unidades	600.00	1,800.00
Calculadoras		2 unidades	75.00	150.00
Citrato de Sildenafil		20 sobres	650.00	13,000.00
XIII.3.3. Información				
Adquisición de libros				
Revistas				
Otros documentos				
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)				
XIII.3.4. Económicos*				
Papelería (copias)		copias	6,000.00	6,000.00
Encuadernación		informes	3,000.00	3,000.00
Alimentación				2,500.00
Transporte				10,000.00
Inscripción:				.00
Inscripción de la tesis				12,000.00
Presentación de la tesis				15,000.00
Imprevistos			10%	12,865.00
Total				RD\$77,190.00

XIII.4. Evaluación.

Sustentante:

Manuel Elpidio Báez Ramírez

Asesores:

Dra. Maritza López (Clínica)

Dra. Luz Mireya Jiménez (Clínica)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Jurado:

Autoridades:

Dr. Eduardo García.
Director Escuela de Medicina

Dr. José AsilisZaiter
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____