

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**USO DE SILDENAFIL EN RECIEN NACIDOS CON
HIPERTENSIÓN PULMONAR**

EVELIN GABRIELA GÓMEZ HERNÁNDEZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Pediatría
Para obtener grado de
Maestra en Ciencias en Pediatría**

Julio 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Evelin Gabriela Gómez Hernández

Carné Universitario No.: 100017990

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Pediatría, el trabajo de tesis **"Uso de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar"**.

Que fue asesorado: Dr. Edwin Rodolfo García

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para junio 2013.

Guatemala, 14 de junio de 2013

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Ricardo Walter García Manzo MSc
Coordinador General a.i.
Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Guatemala, mayo de 2013.

**Doctor
Oscar Fernando Castañeda Orellana
Coordinador Docente Maestría de Pediatría
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.**

Dr. Castañeda Orellana:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado:

“USO DE SILDENAFIL EN RECIEN NACIDOS CON HIPERTENSION PULMONAR”

Estudio descriptivo analítico realizado en Recién Nacidos, en el servicio de intensivo de neonatología del Departamento de Pediatría Hospital Juan José Arévalo Bermejo del IGSS, en el período comprendido de enero 2008 a junio 2011

Pertenece a la Dra. Evelin Gabriela Gómez Hernández; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

**Dr. Edwin Rodolfo García
Neonatologo Pediatra
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Asesor de Tesis**

**DR. EDWIN RODOLFO GARCIA
COL. 7931
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
IGSS ZONA 6**

Ciudad de Guatemala, mayo de 2013.

Doctor
Ricardo Walter García Manzo
Coordinador Específico del Programa de Post-Grado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Dr. García Manzo:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado:

“USO DE SILDENAFIL EN RECIEN NACIDOS CON HIPERTENSION PULMONAR”

Estudio descriptivo analítico realizado en Recién Nacidos, en el servicio de intensivo de neonatología del Departamento de Pediatría Hospital Juan José Arévalo Bermejo del IGSS, en el período comprendido de enero 2008 a junio 2011

Perteneciente a la Dra. Evelin Gabriela Gómez Hernández; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Oscar F. Castañeda Orellana M.D.
MEDICO PEDIATRA
COLEGIADO NO. 6,482

Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana
Coordinador/Docente Maestría de Pediatría
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Revisor de Tesis

RESUMEN

La Hipertensión pulmonar del recién nacido es un síndrome clínico grave causado por una transición anormal de la circulación fetal a neonatal, con persistencia de una presión y RVP marcadamente elevadas. Esto determina que se mantengan los shunts a nivel del persistencia de ductus arterioso y del foramen oval con flujo pulmonar muy bajo, lo que lleva a hipoxemia severa y mantenida en el RN. (PAP>30).¹⁰

El Sildenafil es una inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima (cuerpo cavernoso y pulmón).¹¹

La importancia de este estudio radica en que la hipertensión pulmonar en recién nacidos, puede causar en países desarrollados una mortalidad de un 11%. Datos de un estudio recopilatorio muy interesante, de este año, sugieren que medicamentos como el Sildenafil "son efectivos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal y que su uso en esta condición se incrementa cada día."⁶

A fines del año pasado, un estudio publicado en el American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine realizado por la doctora Lara Shekerdemian de la Unidad pediátrica de cuidados intensivos del Hospital Royal Children de Melbourne (Australia) y colegas; concluía que el "Sildenafil es útil para prevenir la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos."⁹

El tratamiento de elección para la Hipertensión pulmonar es el óxido nítrico pero en nuestro medio no está disponible y es de alto costo por lo que es necesario conocer otras alternativas. El sildenafil se perfila como una nueva alternativa terapéutica, de bajo costo, fácil accesibilidad, buena biodisponibilidad vía oral, con escasos efectos secundarios y posibilidades de combinación con otros fármacos que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar.

Es una alternativa eficaz en ausencia de óxido nítrico en donde por el costo no puede ser accesible en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología del Hospital Juan José Arévalo Bermejo, por lo que se realizó dicho estudio de tipo descriptivo,

retrospectivo prospectivo, de enero del 2008 a junio 2011 hubieron 25 pacientes con hipertensión pulmonar en quienes se uso Sildenafil en el cual un 84% sobrevivieron. En Guatemala no hay estudios publicados al respecto por lo que es de suma utilidad realizar este estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Juan José Arévalo Bermejo, de Enero 2008 a Junio 2011.

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	13
IV. MATERIAL Y METODOS	14
V. RESULTADOS	19
VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	25
6.1. CONCLUSIONES	28
6.2. RECOMENDACIONES	29
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
VIII. ANEXOS	33

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA NO. 1	19
GRAFICA NO. 2	20
GRAFICA NO. 3	21
GRAFICA NO. 4	22
GRAFICA NO. 5	23
GRAFICA NO .6	24

I. INTRODUCCION

La hipertensión pulmonar persistente (HPP) del recién nacido es consecuencia de un fallo en la circulación pulmonar neonatal en alcanzar o mantener una disminución de la resistencia vascular pulmonar tras el nacimiento, que permita obtener una adecuada relación ventilación/ perfusión. ⁶

Es una enfermedad neonatal de los recién nacidos de término, que han presentado sufrimiento fetal intraparto, retardo del crecimiento intrauterino, líquido amniótico meconial, hernia diafragmática o asfixia al nacer. ⁵

Es un síndrome clínico grave causado por una transición anormal de la circulación fetal a neonatal, con persistencia de una presión y RVP marcadamente elevadas. Esto determina que se mantengan los shunts a nivel del Ductus Arterioso Pulmonar y del Foramen Oval con flujo pulmonar muy bajo, lo que lleva a hipoxemia severa y mantenida en el RN. (Presión Arteria Pulmonar >30), que produce, cianosis intensa que no mejora significativamente con el aporte de O₂, dificultad respiratoria. Examen cardíaco desdoblamiento del segundo ruido o aumentado. Puede haber soplo de Insuficiencia Tricuspídea, variaciones significativas del color y la PO₂. ⁷

En la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, se ha propuesto el uso de sildenafil como vasodilatador pulmonar selectivo. El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima (cuerpo cavernoso y pulmón). ⁹

En países desarrollados en Estados Unidos la mortalidad de Hipertensión pulmonar de Recién Nacidos es de un 80%. Un estudio realizado en Colombia en el Hospital de Barranquilla refiere que el grupo de recién nacidos tratado con sildenafil, un (85%) sobrevivieron. ⁵

En base a varios estudios internacionales y experiencias muy recientes en cardiología infantil y una comunicación realizada en la última reunión de la Society of Pediatrics Research (2004), donde se comunicó la utilización, con éxito, del sildenafil vía oral para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos con un índice de

oxigenación mayor mejora la SpO₂, no causa hipotensión sistémica, no causa efectos adversos notables.

En marzo del 2007 se publicó un estudio realizado en el Instituto de México del Seguro Social, del uso de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar. Estudiaron 56 neonatos, el cual lo dividieron en dos grupos, el A con 20 RN, recibió tratamiento habitual con ventilación y placebo, y el B con 31 neonatos, recibió además sildenafil a 3mg/Kg/ dosis cada 6 horas. Pacientes del grupo A fallecieron 8 (40%), contra 2 de los 31 pacientes del grupo B con sildenafil (6%), y llegaron a la conclusión que el sildenafil puede ser una medida terapéutica útil para este problema del recién nacido.⁸

El tratamiento con sildenafil en Hipertensión pulmonar, es parte del protocolo como opción terapéutica en el IGSS, por lo cual es importante realizar este estudio del uso de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar ya que tienen una adecuada evolución clínica y disminuye el tiempo de respiración asistida, el cual fue realizado en el intensivo de neonatología del Hospital Juan José Arévalo Bermejo, del periodo de enero 2008 a Junio 2011.

II. ANTECEDENTES

Circulación fetal Las características más importantes son la presencia de:

CORTOCIRCUITOS FETALES:

- a) El conducto arterioso que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta.
- b) El foramen oval que comunica la aurícula derecha con la aurícula izquierda.
- c) El conducto venoso que comunica la vena umbilical con la vena cava inferior.¹⁶

FLUJOS PREFERENCIALES: La sangre de la vena cava inferior que transporta O₂ a elevada concentración (saturación 75%) proveniente de la placenta se dirige preferencialmente hacia la aurícula izquierda a través del foramen oval. Esto garantiza la oxigenación adecuada del cerebro y del miocardio fetal. Comprenderemos ahora por que, el cierre prenatal del foramen oval es causa de muerte fetal. La sangre de la vena cava superior que llega a la aurícula derecha se dirige al ventrículo derecho arteria pulmonar conducto arterioso, aorta descendente en un 60% del gasto cardiaco. Esto es debido a la resistencia pulmonar elevada que no permite flujo sanguíneo a los pulmones.²¹

La permeabilidad del conducto arterioso en el feto depende del estado de hipoxemia de la circulación fetal y de la presencia de prostaglandinas E₁ y E₂ (producida por la placenta, el pulmón y la propia pared arterial del conducto); ambas relajan y dilatan sus fibras musculares.¹⁴

EL CIRCUITO UMBÍLICO-PLACENTARIO: La placenta maneja el 55% del gasto cardiaco y las funciones vitales que desempeña son: Intercambio de O₂ y CO₂ con sangre materna.⁸

CIRCULACIÓN NEONATAL

CIERRE DE LA CIRCULACIÓN UMBÍLICO PLACENTARIA

Se produce con la, ligadura del cordón umbilical en el recién nacido, excluyendo la placenta de la circulación. La placenta es un órgano sumamente vascularizado, y por lo tanto de resistencia vascular disminuida para acomodar un gran volumen de sangre; su exclusión provoca un aumento de la resistencia vascular sistémica con aumento de la presión aórtica a

mayores niveles que la presión de la arteria pulmonar. Igualmente, al ligar el cordón cesa el flujo de la sangre por el conducto venoso, disminuyendo el retorno venoso por la vena cava inferior al corazón del recién nacido.⁵

CIERRE E INVERSIÓN DE LOS FLUJOS SANGUÍNEOS POR LOS CIRCUITOS FETALES

a) Cierre del foramen oval

Cierre funcional: se produce en las primeras horas de vida por disminución del retorno venoso y consecuente disminución de la presión en la aurícula derecha. Igualmente hay un aumento del flujo pulmonar con aumento de la presión de la aurícula izquierda. Así la mayor presión de la aurícula izquierda respecto a la aurícula derecha, aunada a la presión intratorácica negativa, cierra funcionalmente el foramen oval; incluso en las primeras horas puede haber cortocircuito de izquierda a derecha por mayor presión en la aurícula izquierda. Cierre anatómico: el foramen oval persiste anatómicamente abierto hasta los 5 años en el 50% de la población y hasta los 20 años en el 25%.⁴

Cierre del conducto arterioso

Cierre funcional: se realiza en las 24 horas de vida y es debido, a la acción del oxígeno que al aumentar su concentración en el nacimiento produce vasoconstricción ductal. También hay efecto de la menor producción de prostaglandina E_1 y E_2 porque desaparece la producción placentaria, induciendo conjuntamente con el oxígeno vasoconstricción en el conducto arterioso. Se puede usar estos inhibidores de prostaglandina para cerrar el conducto arterioso en neonatos prematuros con persistencia del conducto arterioso y cortocircuito de izquierda a derecha que produzca insuficiencia cardíaca. En un grupo de neonatos con cardiopatía congénita y flujo pulmonar dependiente del conducto arterioso es vital mantener abierto el conducto; de ahí que el uso de prostaglandinas para este grupo de pacientes está indicado. Cierre anatómico: se realiza en un 90% de casos a los 60 días de vida.³

AUMENTO DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

En la vida fetal, la circulación pulmonar está marcadamente disminuida (7% del gasto cardíaco) debido, a la hipoxemia fetal y a que los alvéolos están colapsados, ambos producen un aumento en la resistencia pulmonar.

En el momento del nacimiento ocurre un cambio brusco en la circulación pulmonar: disminuye marcadamente la resistencia, la presión de la arteria pulmonar a las 24 horas de vida es 50% menor que la presión aórtica y el flujo pulmonar aumenta de 4 a 10 veces más que en el feto. Estos cambios son consecuencia de la expansión de los alvéolos por la respiración que aumenta la PaO₂ y la saturación de hemoglobina a 96%. El O₂ tiene acción vasodilatadora sobre las arteriolas pulmonares. La resistencia pulmonar tiene disminución progresiva posterior al nacimiento y al final del primer año alcanza los valores del adulto. En cambio el flujo pulmonar, después del primer mes de vida, tiene un aumento progresivo. ^{1,6,8}

HIPERTENSION PULMONAR DEL RECIEN NACIDO

Se define como una elevación persistente de la presión arterial pulmonar superior a 25 mmHg en reposo. Las lesiones muestran una proliferación celular que afecta a la íntima, con una llamativa hipertrofia de la media y adventicia de arterias pequeñas y arteriolas pulmonares.^{9,11}

Las características fisiopatológicas centrales, están dadas por una reactividad pulmonar alterada que provoca un incremento de la resistencia vascular pulmonar (PVR) y por ende una marcada hipertensión. El que la sangre encuentre una elevada resistencia en el pulmón hace que la misma necesite de una válvula de escape y es por esto que la sangre pasa del corazón derecho al izquierdo a través del ductus arterioso y del foramen oval, este fenómeno lleva a una hipoxemia crítica y es esta falta de oxígeno la que perpetua el cuadro de hipertensión y puede llevar al paciente a la muerte.^{7,13}

CLASIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es un síndrome de falla respiratoria aguda, caracterizada por hipoxemia sistémica asociada con shunt extra pulmonar de sangre venosa y evidencias de presión arterial pulmonar elevada en ausencia de enfermedad cardíaca congénita.¹⁸

Este síndrome clínico está asociado a diferentes enfermedades cardiopulmonares neonatales, donde se incluyen la aspiración de meconio, sepsis por estreptococo Grupo B u otras, enfermedad de membrana hialina, hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita, oligoamnios, etc.), policitemia; como así también a causas no determinadas (idiopáticas). En estas enfermedades la persistencia de la circulación fetal (pasaje de sangre

del corazón derecho a la circulación sistémica, sin pasar por los pulmones) compromete la oxigenación de la sangre, que lleva al deterioro del paciente y consiguiente agravación de la hipertensión pulmonar mediada por la hipoxemia.⁸

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad se presenta en niños mayores de 34 semanas de gestación y generalmente son niños a término, sin embargo existen casos de hipertensión pulmonar en niños prematuros, pero estos son aislados ya que el desarrollo muscular de los vasos pulmonares es incipiente y es justamente este desarrollo muscular el que provoca el aumento de la resistencia. La presentación clínica varía según la etiología, pero en general estos niños se presentan con dificultad respiratoria, mala perfusión y requerimientos de oxígeno, acompañados de una marcada labilidad a la estimulación del mismo. El diagnóstico clínico de esta entidad se realiza fácilmente con la evidencia de una diferencia en la saturación pre y post ductal igual o mayor al 5%. En esta etapa de la vida, esto se logra muy fácilmente, colocando un saturómetro en el miembro superior derecho (pre ductal) y otro en algunos de los miembros inferiores (post ductal). Si bien se puede usar el miembro superior izquierdo, en algunos pacientes el ductus arterioso se encuentra por debajo de éste. Claro que esta es la presentación más común, aunque algunos pacientes no tienen esta diferencia y sin embargo sí tienen las presiones pulmonares aumentadas (esto ocurre cuando la mezcla de sangre desoxigenada y oxigenada se produce a nivel auricular o por algún defecto en las paredes ventriculares).^{6,7}

El diagnóstico ecográfico para evidenciar hipertensión pulmonar se realiza con un pico sistólico mayor de 35 mmHg o mayor de dos tercios de la presión sistólica sistémica indicado por el jet de regurgitación tricuspídea, un ductus arterioso con flujo de derecha a izquierda o un shunt de derecha a izquierda a nivel auricular.^{12,14}

TRATAMIENTO

La terapia actual para reducir la hipertensión pulmonar, incluye ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia, alcalosis producida por la hiperventilación o por la administración de bicarbonato de sodio, hiperoxia, sedación, parálisis, antibióticos, surfactante, terapia con drogas vasodilatadoras y cardiotónicos. Reducir la PVR con hiperventilación e hiperoxia, produce daño pulmonar, contribuyendo a una mayor morbilidad

y mortalidad. Con respecto a la primera, para lograr una alcalosis respiratoria, se requieren grandes volúmenes tidal, lo que invariablemente lleva al volutrauma y barotrauma. Una forma de evitar el daño pulmonar es hiperventilando a estos pacientes con un volumen igual o menor al espacio muerto. Esto se logra gracias a la ventilación de alta frecuencia (ventilación de alta frecuencia por flujo interrumpido, oscilación y por jet). Se aconseja que la PCO₂ no esté por debajo de 30 mmHg, ya que la vasoconstricción que ésta produce, se asocia a leucomalacia en el cerebro de los recién nacidos. Y una PaO₂ entre 50-90 mmHg. La hiperoxia, por otra parte, ayuda a disminuir las presiones pulmonares, ya que el oxígeno, luego de 24 horas, produce una abolición de la hiperreactividad muscular que generalmente acompaña a estos cuadros, claro que cuando la hipertensión es producto de factores distintos a hiperreactividad, esta droga no tendría efecto (hipoplasia pulmonar). La formación de numerosos radicales libres, cuando la concentración de oxígeno es del 100%, es tan importante, que esta medida prácticamente no se aconseja en el manejo actual de esta enfermedad.^{7,9,15,20}

Para manejar este síndrome, es muy importante llevar al paciente a la alcalosis (pH 7,50 - 7,55), ya que en este estado, la hemoglobina no cambia la conformación tridimensional que posee al salir del pulmón (relajada) por la que presentaría en la sangre venosa (tensa). Este fenómeno hace que el óxido nítrico, que normalmente se encuentra en la posición 93 de la cadena β de la hemoglobina, tampoco se libere. Al volver al pulmón la hemoglobina cargada de óxido nítrico, no remueve el óxido nítrico normalmente producido en el Pulmón.^{11,13}

USO DE SILDENAFIL EN HIPERTENSION PULMONAR

Hace muy pocos días, comenzó a circular la historia del pequeño Lewis Goodfellow nacido en el hospital Royal Victoria Infirmary de Newcastle (Inglaterra), el 16 de agosto de 2006, después de sólo 24 semanas de gestación y pesando 680 gramos . Al día de nacer, sus pulmones colapsaron y los doctores descubrieron que un conducto de su corazón estaba cerrado, por lo que la sangre no era bombeada correctamente a todo el cuerpo. Los cirujanos tuvieron entonces que operarlo, pero incluso después sus pulmones eran incapaces de aportar suficiente oxígeno al suministro de sangre. En ese momento, el equipo que atendía al bebé decidió suministrarle Sildenafil, de acuerdo con un plan experimental que está desarrollando el hospital y que tuvo en Lewis uno de sus primeros pacientes. Lo que el Sildenafil hace es abrir los vasos sanguíneos de manera que éstos puedan capturar

oxígeno y llevarlo a todo el organismo. Ya existían casos de recién nacidos que se habían dado a conocer (en Taiwán e Israel), pero no prematuros, donde se había empleado esta nueva terapia con éxito. A fines del año pasado, un estudio publicado en el *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* realizado por la doctora Lara Shekerdemian de la Unidad pediátrica de cuidados intensivos del Hospital Royal Children de Melbourne (Australia) y colegas; concluía que el Sildenafil es útil prevenir la hipertensión pulmonar. El trabajo involucró a 15 bebés con enfermedad cardíaca congénita que habían sido retirados de la terapia de óxido nítrico, que es usada para relajar los vasos sanguíneos en los pulmones conectados a un respirador artificial. A otros 14 bebés a los que se les retiró la terapia se les dio un placebo. Los investigadores hallaron que ninguno de los bebés tratados con Sildenafil desarrolló hipertensión pulmonar persistente en comparación con 10 de los bebés tratados con placebo. Después de más de 24 horas, todos los bebés que desarrollaron hipertensión persistente recibieron Sildenafil para retirarles del óxido nítrico en un posterior intento que resultó exitoso. Los bebés tratados con Sildenafil también pasaron menos tiempo en total con respiración asistida que los bebés tratados con un placebo, un poco más de 28 horas frente a 98 horas, y tuvieron estancias más cortas en la unidad de cuidados intensivos (47.8 horas frente a 189 horas).^{1,4,12}

Actualmente, Shekerdemian y su equipo están realizando un nuevo estudio para saber si el Sildenafil puede prevenir la hipertensión pulmonar persistente en los bebés prematuros. Aparecieron los estudios en recién nacidos, en el 2006, donde se postulaba también como una terapia para esta enfermedad. Incluso algunos lo planteaban como una buena alternativa en los hospitales que no cuentan con óxido nítrico y/o alta frecuencia oscilatoria e incluso puede ser también útil aun cuando estas últimas terapias estén disponibles. ¹

Datos de un estudio recopilatorio muy interesante, de este año, sugieren que medicamentos como el Sildenafil son efectivos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal y que su uso en esta condición se incrementa cada día. Queda pendiente, conocer aún más su perfil de seguridad y realizar nuevos estudios, ya en prematuros, que avalen científicamente lo que en la práctica médica está sucediendo en casos especiales como Lewis. Y siempre es importante recordar que el Sildenafil es un medicamento, no un milagro; para no exceder su potencial.^{2,7,9}

En base a experiencias muy recientes en cardiología infantil y una comunicación realizada en la última reunión de la Society of Pediatrics Research (2004), donde se comunicó la utilización, con éxito, del sildenafil vía oral para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos con un índice de oxigenación mayor de 25.

Se realizó un estudio en la universidad de Oxford en el 2007 en el que se llegó a la conclusión que en el grupo estudiado al utilizar Sildenafil en neonatos con hipertensión pulmonar hubo disminución de la resistencia vascular sistémica, mejorando el índice de oxigenación, y disminución de la mortalidad.^{15,21.}

El proceso patogénico de la hipertensión pulmonar tiene lugar, a tres niveles del vaso pulmonar. En la luz vascular, se produce una diátesis pretrombótica; en el endotelio, se genera un desequilibrio entre sustancias vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (tromboxano A2 y endotelina 1), a favor de éstas últimas. Finalmente en las células musculares, se produce un aumento del calcio intracelular por alteración de los canales iónicos. En la actualidad se disponen de análogos de la prostaciclina, antagonistas de la endotelina 1, liberadores y potenciadores del ON endógeno, entre los que se encuentra el sildenafil.^{3,4,10}

El Oxido Nítrico es uno de los moduladores endógenos más importantes del tono microvascular. Es liberado desde el endotelio vascular y estimula la síntesis de AMPc y GMPc, de la célula muscular induciendo así su relajación. Su efecto es antagonizado por las fosfodiesterasas (PDE), encargadas de la degradación de AMPc y GMPc. El sildenafil es un inhibidor de la PDE5, una enzima muy abundante en el músculo liso del tejido pulmonar y de los cuerpos cavernosos que actúa degradando el GMPc, logrando así la vasodilatación pulmonar. En cuanto a la farmacocinética del sildenafil, presenta una absorción rápida a nivel digestivo. Su principal metabolito N-desmetilo circula unido a proteínas plasmáticas en un 96%. Se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático citocromo P450; con una vida media aproximada de 4 horas. El sildenafil se excreta en un 80% por heces y un 13% por la orina. Se ha utilizado el índice de oxigenación (IO) y la PaO₂ como indicadores de oxigenación y ventilación, para evaluar la gravedad y respuesta al tratamiento. El IO es el producto de la presión media de la vía aérea por la fracción inspirada de oxígeno sobre la presión arterial de oxígeno: $IO = (PMVA \times FIO_2) / PaO_2$.^{6,9}

Es un indicador que tiene en cuenta los parámetros ventilatorios conjuntamente con la FIO₂. En el recién nacido de nuestro caso, se comprobó una excelente respuesta al tratamiento, con franco descenso. FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; IO: índice de oxigenación; PaO₂: presión arterial de oxígeno del IO. Este hallazgo fue evidente en las primeras 6 horas de iniciado el sildenafil, con un segundo descenso importante con la segunda dosis. Posteriormente, el descenso progresivo se hizo más lento hasta culminar las 38 horas, durante las que se realizó el tratamiento. El aumento de la PaO₂ luego de las 12 horas de iniciado el sildenafil, permitió el rápido descenso de la FIO₂. La especificidad sobre el territorio vascular pulmonar, es una de las ventajas del uso del sildenafil, ya que no se producen episodios de hipotensión sistémica, se perfila como una nueva alternativaterapéutica, de bajo costo, fácil accesibilidad, buena biodisponibilidad vía oral, con escasos efectos secundarios y posibilidades de combinación con otros fármacos que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar. ^{5,9,13,14}

El manejo de los recién nacidos con HPP cambió con la adopción de nuevas modalidades de ventilación, como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria y sobre todo con el empleo de óxido nítrico inhalado, que es el tratamiento de vanguardia para este problema; sin embargo la ventilación de alta frecuencia oscilatoria y el óxido nítrico, por su costo, no están aún disponibles en la generalidad de los hospitales asistenciales de segundo nivel de atención, por lo que es necesario estar atentos a nuevos tratamientos que por su accesibilidad y eficacia pueden emplearse en el 2 a 6% de los neonatos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales. ^{5,6}

Si bien se han empleado en el tratamiento de estos niños, por su acción vasodilatadora, medicamentos como tolazolina^{15,16} y sulfato de magnesio^{17,19} su uso no se ha generalizado por sus efectos adversos. Es por eso que en la búsqueda de nuevas estrategias se ha propuesto el empleo de sildenafil, por ser un vasodilatador pulmonar selectivo, por su costo bajo y su buena biodisponibilidad por la vía digestiva, por lo que parece ser una alternativa razonable en el tratamiento del recién nacido con HPP. Los estudios experimentales en modelos animales mostraron que la administración de sildenafil contrarrestó la HPP inducida en ellos. También en humanos con HPP y en voluntarios sanos a quienes se les indujo hipertensión pulmonar, mostraron que sildenafil permite controlar esta alteración, tal como se observó en el presente estudio: con disminución de los índices ventilatorios. ⁶

En adultos enfermos se ha comparado la respuesta de sildenafil oral vs óxido nítrico obteniendo con ambos tratamientos un incremento similar en la concentración sanguínea GMPc.²⁷ La combinación de ambos dio lugar a un mayor incremento en la concentración de GMPc: probablemente por ser ambos inhibidores de PDE-5. Recientemente probado que la administración de sildenafil minimiza el efecto rebote que se produce tras la retirada del óxido nítrico.⁷

DOSIS DE SILDENAFIL:

Herrera realizó un estudio en México en el 2006 de Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, en el cual se escogieron de forma aleatoria 13 neonatos con hipertensión pulmonar el cual se les dio por vía oral Sildenafil a 2mg/Kg cada 6 horas, otros 11 neonatos se les dio agua tridestilada cada 6 horas.¹⁵

Los resultados fueron el grupo tratado con sildenafil mejoró la oxigenación a partir de las 24 h de tratamiento, disminuyendo el gradiente alvéolo-arterial y mejorando el índice de oxigenación, lo que permitió disminuir rápidamente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea disminuyendo el riesgo de neumotórax y mejorando la sobrevida. Se llegó a la conclusión que la administración oral de Sildenafil en recién nacidos con HHP es una buena alternativa en los hospitales que no cuentan con óxido nítrico y/o alta frecuencia oscilatoria.^{3,15}

En el servicio de intensivo de neonatología del departamento de pediatría del Hospital Juan José Arévalo Bermejo, se utiliza Sildenafil su dosis inicial es a 0.5 mg/Kg, y se aumenta de 0.5 en 0.5 hasta 2mg/Kg, un máximo de 8 dosis.

Así, pues, el sildenafil parece ser una alternativa terapéutica útil en el tratamiento de recién nacidos con HPP, con escasos efectos secundarios y posibilidad de combinación con otros fármacos, que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar. Aun en los hospitales que cuentan con óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia, se informa que el efecto sinérgico del óxido nítrico y este tipo de ventilación, evita el rebote observado al retirar la ventilación. De acuerdo con los resultados de este estudio la administración oral de sildenafil a 2 mg/kg/dosis, cada 6 horas, mejora la oxigenación de neonatos con HPP a partir de las 24 horas de iniciado el tratamiento: disminuyendo el gradiente alvéolo-arterial y

mejorando el índice de oxigenación; lo que permite disminuir precozmente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea, disminuyendo el riesgo de neumotórax y mejorando la supervivencia.^{5,6,7}

COMPLICACIONES DEL SILDENAFIL

No se ha establecido la eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (grado funcional IV). Si la situación clínica se deteriora, deben reconsiderarse las terapias que se recomiendan inicialmente en las etapas más graves de la enfermedad.⁵

No se ha establecido el balance 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. ³

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. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir) .

Pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por Sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, el Sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada, grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo.⁴

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica 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.^{5,6}

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Determinar la eficacia y la seguridad del Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión persistente en recién nacidos, utilizando criterios clínicos, gasométricos, en el servicio de intensivo de Neonatología del Hospital Juan José Arévalo Bermejo.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Determinar la sobrevivencia de niños(as), con Hipertensión pulmonar tratados con sildenafil.

3.2.2 Determinar los días de ventilación asistida en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar que recibieron tratamiento con Sildenafil.

3.2.3 Determinar la edad en días de vida de los pacientes a los que se administró Sildenafil.

3.2.4 Determinar la mortalidad de recién nacidos con Hipertensión Pulmonar que recibieron tratamiento con Sildenafil.

3.2.5 Determinar la efectividad del Sildenafil y su dosificación.

3.2.6 Identificar las complicaciones con el uso de Sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo De Estudio:

Descriptivo, retrospectivo-prospectivo.

4.2 Universo:

El universo es el total de pacientes Recién Nacidos del Servicio de Intensivo de Neonatología del Hospital Juan José Arévalo Bermejo con diagnóstico de Hipertensión pulmonar con tratamiento de Sildenafil en el periodo de enero 2008 a junio 2011.

4.3 Selección y Tamaño De La Muestra:

Los sujetos del estudio se seleccionaron por muestreo no probabilístico que cumplieron los criterios de inclusión, en el período de enero 2008 a junio del 2011.

4.4 Sujeto U Objeto De Estudio:

Recién Nacidos del Servicio de Intensivo de Neonatología comprendidos en el periodo de estudio a quienes cumplieron con los criterios de inclusión.

4.5 Periodo De Estudio:

De enero del 2008 al 30 de junio del 2011.

4.6 Criterios De Inclusión:

- Recién Nacidos de ambos sexos con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar.
- Recién Nacidos tratados con Sildenafil y que se encontraran en el Intensivo de Neonatología.

4.7 Criterios De Exclusión

Recién Nacidos que reunieron los criterios de inclusión pero por falta de expediente clínico o por no completar el tratamiento.

4.8 Instrumentos Para Recolectar Y Registrar La Información

Se buscó recién nacidos que cumplieran con los criterios de inclusión. Se llenó una boleta de recolección de datos de los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar en el servicio de intensivo de Neonatología así como revisión de los expedientes clínicos.

Los datos se recopilaron de las historias clínicas de los recién nacidos del intensivo con diagnóstico de hipertensión pulmonar los cuales se analizaron y correlacionaron con la evolución de la enfermedad según la dosis prescrita con Sildenafil.

4.9 Procedimientos Para La Recolección De La Información:

Se obtuvo la información del expediente clínico que correspondía a cada recién nacido con diagnóstico de hipertensión pulmonar al final del tratamiento con sildenafil. Los mismos fueron tabulados y presentados en cuadros estadísticos.

4.10 Plan De Tabulación:

Se utilizó el programa Epi Info para realizar la base de datos en Excel para la elaboración del informe y la elaboración de las gráficas. Los datos se presentaron según las características y análisis de las variables.

4.11 Plan De Análisis De Resultados:

Por medio de tabulación de datos obtenidos de los expedientes clínicos, junto con la evaluación clínica y la evolución de la enfermedad según la dosis prescrita con Sildenafil, se analizaron las variables (edad, sexo, Sintomatología, dosis de Sildenafil, sobrevivencia). Y se correlacionaron con medidas de tendencia central (media aritmética, moda y mediana), desviación estándar.

4.12 Aspectos Éticos:

La información recabada se manejó de forma confidencial.

4.13 Recursos:

Humanos:

- Médico asesor.
- Médico Neonatólogo del departamento de neonatología
- Médico investigador.
- Personal médico y paramédico que labora en el Hospital Juan José Arévalo Bermejo del IGSS.

Físicos:

- Expedientes clínicos.
- Boleta de recolección de datos.
- Papel
- Impresora
- Computadora
- Internet
- Literatura de neonatología

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

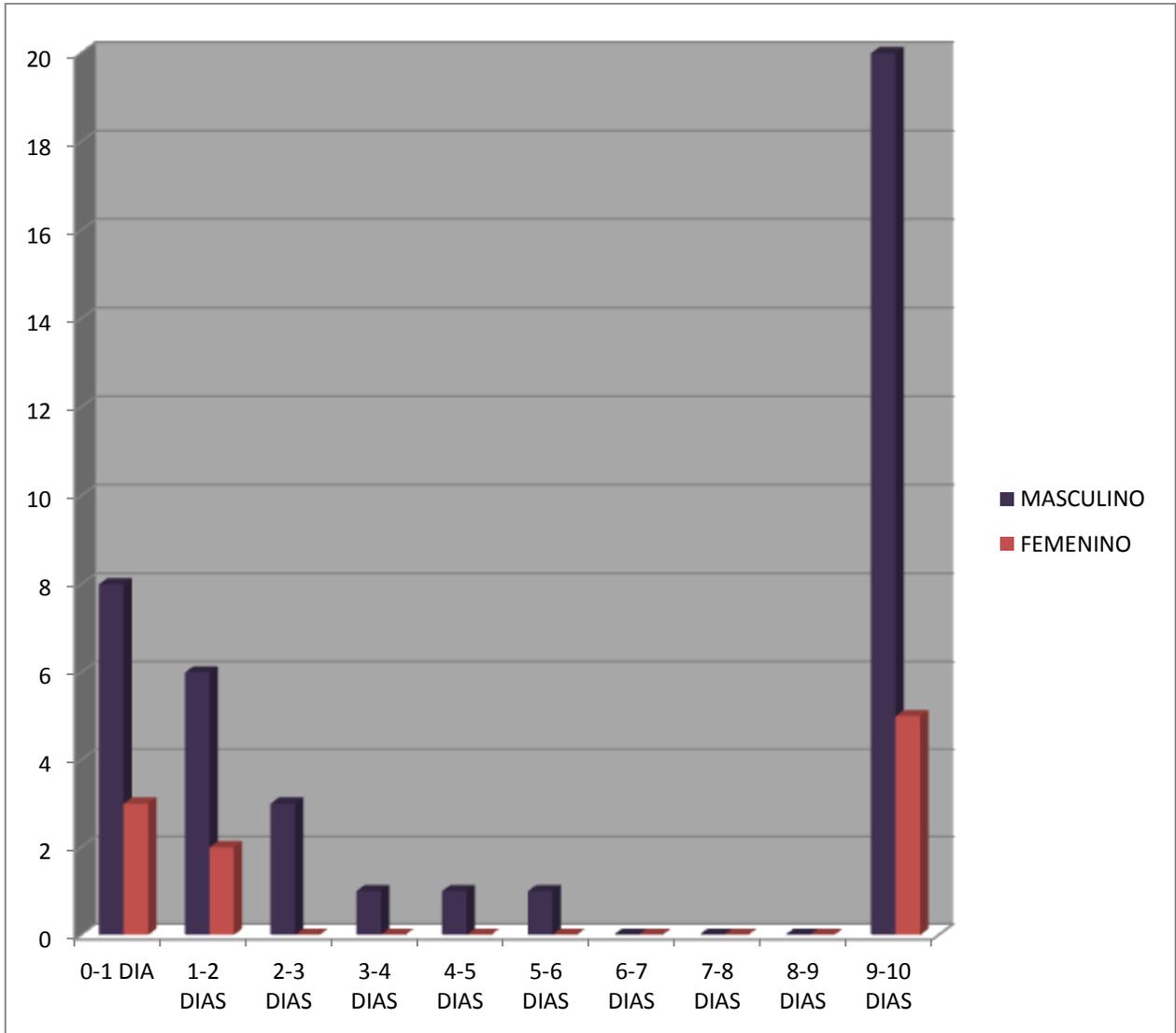
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Recién Nacido	Tiempo transcurrido desde el Nacimiento hasta los 28 días	número de días	ordinal
SEXO	condición fenotípica que diferencia el genero	Masculino femenino	nominal
COMPLICACION	Grado de complejidad de una patología con relación a otra.	Impresión clínica de la patología cursada por el paciente.	Cualitativa
HIPERTENSION PULMONAR	Se define como hipertensión pulmonar o hipertensión arterial pulmonar (HTP) el aumento de la presión en las arterias pulmonares (Presión en arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo o >30 mmHg al esfuerzo).	Por clínica de paciente registrado en expediente medico.	Cualitativa

SUPERVIVENCIA	Es aquella persona que logra mantenerse con vida en situaciones adversas y que por lo general habrían causado su muerte	Los pacientes que sobrevivieron, descritos en la papeleta.	Cualitativa.
EFICACIA	Capacidad de alcanzar el efecto que se desea tras la realización de una acción.	Si el medicamento fue efectivo en los recién nacidos.	Cualitativa
GASOMETRÍA	Es una medición de la cantidad de oxígeno y de dióxido de carbono presente en la sangre.	Determinar la efectividad de la oxigenoterapia para ver si se tiene el efecto deseado	Cuantitativa

V. RESULTADOS

GRAFICA No 1

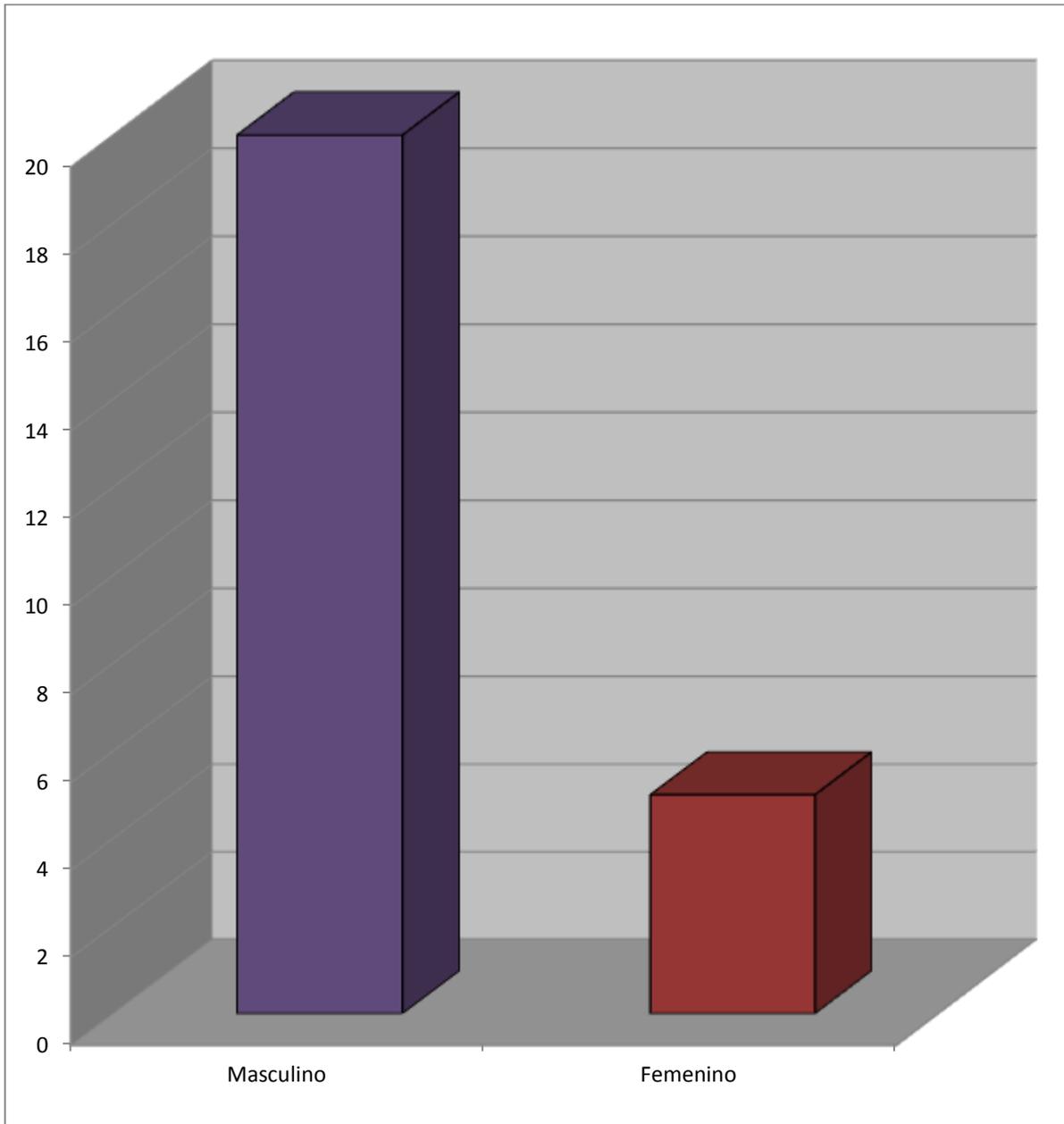
DISTRIBUCIÓN DE EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL SERVICIO DE INTENSIVO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HJJAB DE ENERO 2008 A ENERO 2010



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No 2

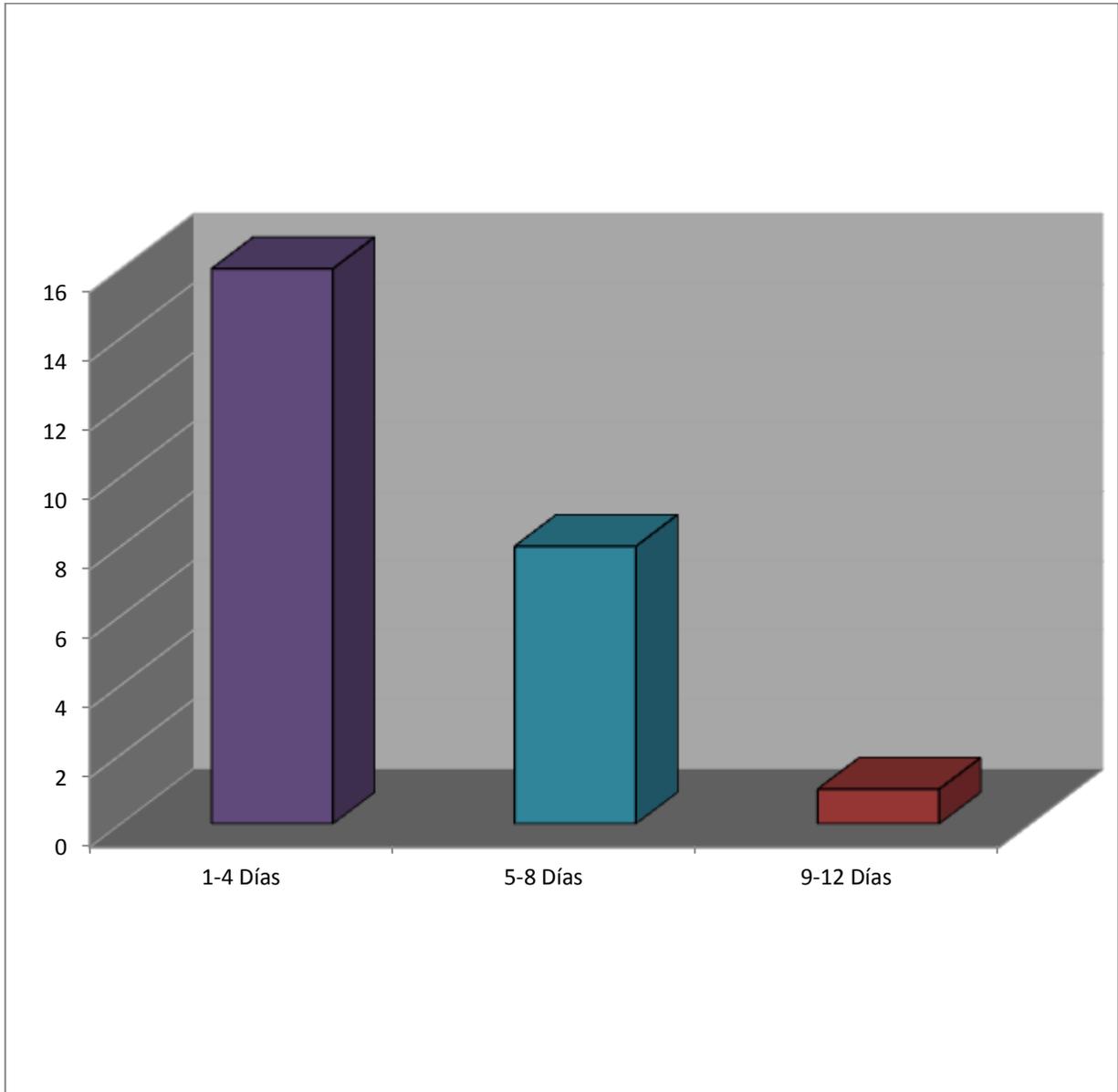
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON HIPERTENSION PULMONAR SEGÚN EL GÉNERO EN EL SERVICIO DE INTENSIVO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HJAB DE ENERO 2008 A ENERO 2010



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No 3

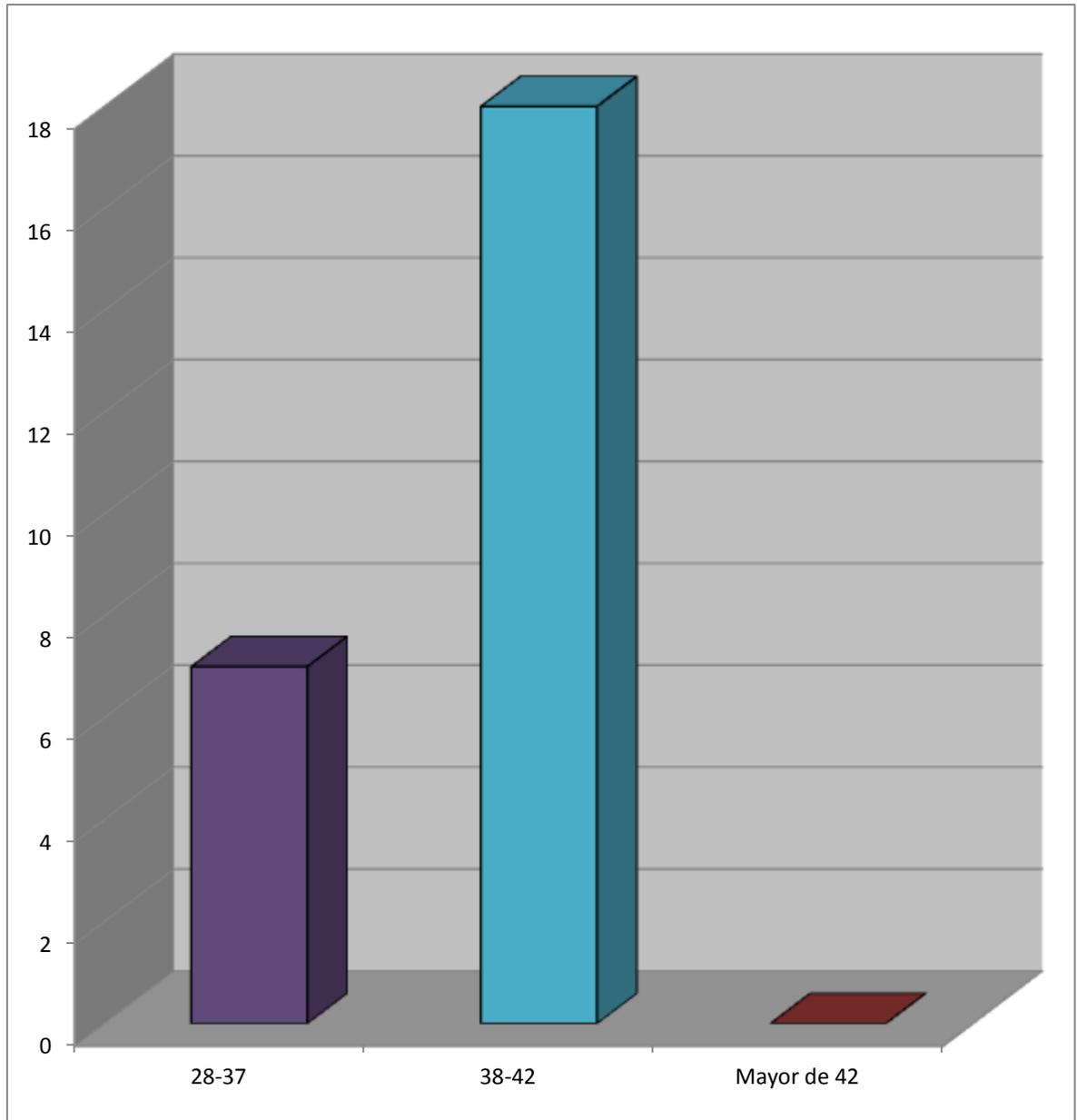
DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES QUE UTILIZARON SILDENAFIL PARA HIPERTENSION PULMONAR EN EL SERVICIO DE INTENSIVO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HJAB DE ENERO 2008 A ENERO 2010



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No 4

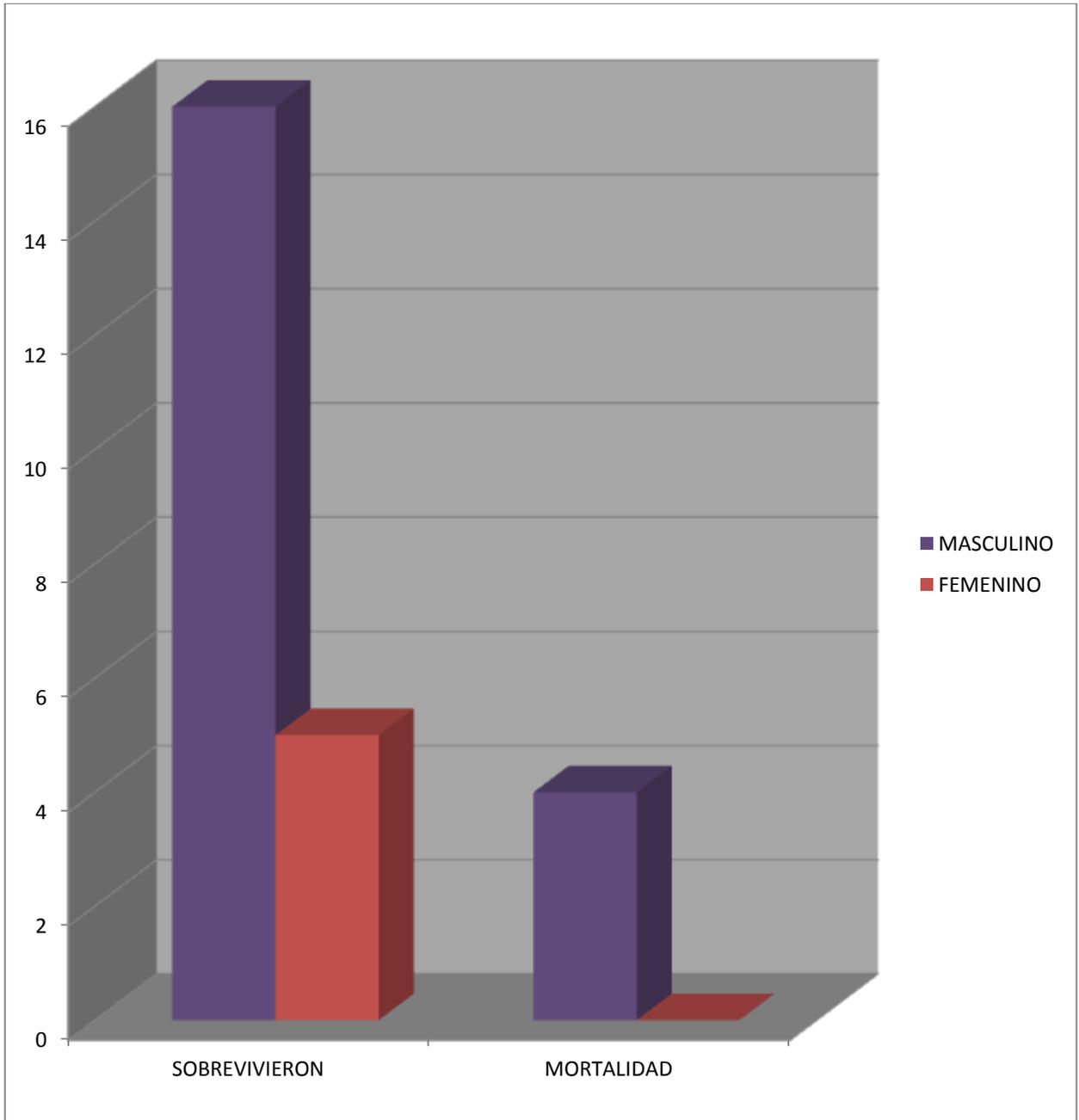
DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL QUE PRESENTARON HIPERTENSION PULMONAR EN EL SERVICIO DE INTENSIVO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HJJAB DE ENERO 2008 A ENERO 2010



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No 5

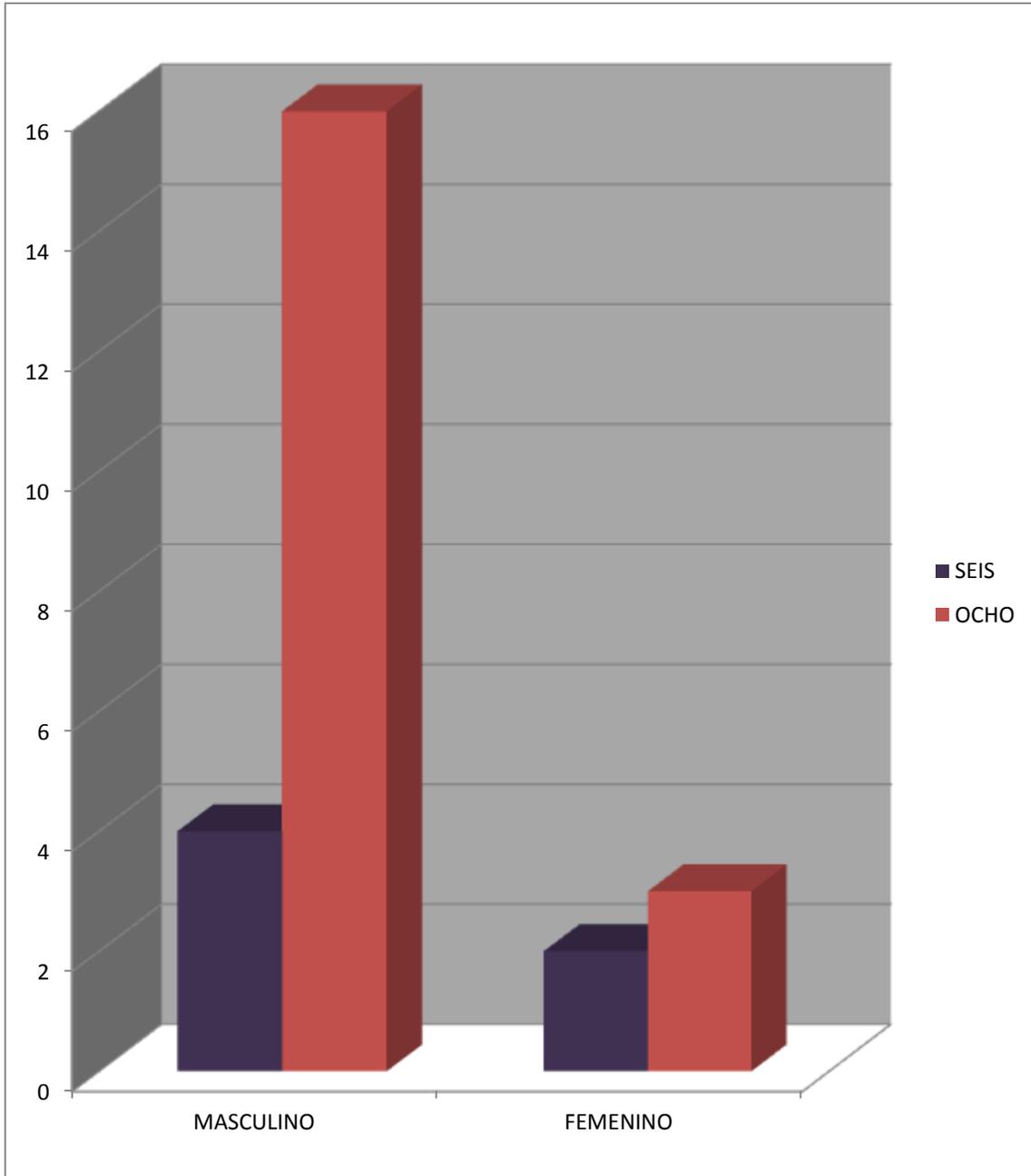
SOBREVIVENCIA Y MORTALIDAD DE RECIEN NACIDOS CON HIPERTENSION PULMONAR TRATADOS CON SILDENAFIL SEGÚN GENERO



FUENTE BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No 6

NUMERO DE DOSIS DE SILDENAFIL UTILIZARON LOS RECIEN NACIDOS CON HIPERTENSION PULMONAR SEGÚN GENERO



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

VI. ANALISIS Y DISCUSION

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es una causa importante de elevada morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. El óxido nítrico inhalado continúa siendo, en la actualidad, un excelente recurso terapéutico y de elección para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Sin embargo, al no contar con este recurso en la mayoría de los centros neonatales de nuestro país, muchas veces se realizan traslados de pacientes extremadamente riesgosos por la gravedad de su enfermedad, lo que conduce a demoras terapéuticas y altos costos de salud. En búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, y en base a muy recientes experiencias presentadas en la Society of Pediatrics Research en mayo de 2004, se analizó la experiencia realizada en un centro neonatal intensivo privado de Uruguay. El cual 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

Por lo que se considera que el sildenafil es una alternativa eficaz en ausencia de óxido nítrico en recién nacidos con hipertensión pulmonar, en donde por el costo no es accesible en el intensivo de neonatología del Hospital Juan Jose Arevalo Bermejo, del departamento de Pediatría. Por lo que fue necesario realizar el presente estudio.

La grafica No1 numero uno nos muestra la distribución de edad y sexo de los pacientes con hipertensión pulmonar el cual un 44% lo presentan durante las primeras 24 horas, un 32% de 1-2 días, un 12% de 2-3 días, y un 12% de 3- 6 días. El cual tiene mayor incidencia en el género masculino.

La grafica No 2 nos indica que la hipertensión pulmonar en recién nacidos el género más afectado es el masculino en un 80% con respecto al femenino que es un 20%.

La grafica No 3 se describe, duración de la ventilación mecánica en pacientes que utilizaron Sildenafil para hipertensión pulmonar, se utilizó un intervalo de 4 días ya que en los primeros cuatro días se espera que resuelva la hipertensión pulmonar. En el análisis

realizado en dicho estudio se observó que un 64% estuvieron ventilados de 1 a 4 días, el 32% de 5 a 8 días y el 4% de 9 a 12 días. Esto nos demuestra que el uso de Sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar disminuye los días de ventilación mecánica. El cual lo demuestra el estudio realizado en Uruguay.

Con respecto a la grafica No 4 se presenta la distribución de pacientes según la edad gestacional que presentaron hipertensión pulmonar el cual un 28% fueron de 28 a 37 semanas, y en un 72% de 38 a 42 semanas, quiere decir que los recién nacidos a término tienen mayor incidencia de presentar hipertensión pulmonar con respecto a los pretermino, esto lo podemos explicar por un estudio realizado en Cuba el cual evidencia que los partos resueltos por cesárea son factor de riesgo para presentar dicha patología. Además en el cual se observa que los neonatos mayor de 42 semanas no presentaron hipertensión pulmonar.

La grafica No 5 nos muestra que de los 25 pacientes con hipertensión pulmonar que utilizaron Sildenafil 21 sobrevivieron que es un 84% el cual 16 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino. Además muestra la mortalidad de pacientes el cual es un 18% que corresponde a 4 pacientes del género masculino, en el género femenino no falleció ningún paciente. Esta grafica la podemos correlacionar con los informes de diversos centros en los Estados Unidos en el que notificaron la incidencia de hipertensión pulmonar en los recién nacidos como aproximadamente 2/1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 4% al 33%

La grafica No 6 se observa el número de dosis de Sildenafil que utilizaron los recién nacidos con hipertensión pulmonar un 24% utilizaron 6 dosis de Sildenafil del género masculino y un 76% utilizaron 8 dosis tanto del género masculino y femenino. El protocolo del HJJAB del uso de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar es de seis a ocho dosis, en esta grafica se pudo observar que se obtuvo mejor respuesta con 8 dosis de sildenafil.

El cual lo podemos correlacionar con un estudio realizado en Uruguay en el 2005 le realizan a un recién nacido evaluación ecocardiográfica al ingreso muestra una hipertensión pulmonar severa de 67 mmHg, ductus arterioso mediano con flujo bidireccional, comunicación interauricular pequeña de tipo ostium secundum.

A las 72 horas del ingreso y con un índice de oxigenación de 26, se inicia tratamiento con sildenafil vía oral, en dosis de 2 mg/kg por sonda orogástrica, con intervalos de 6 horas, en total ocho dosis. A las 6 horas de iniciado este tratamiento comienzan a descender los parámetros ventilatorios, con posterior extubación programada. La reevaluación ecocardiográfica luego de ocho dosis de sildenafil evidenció una hipertensión pulmonar leve a moderada de 45 mmHg, ductus cerrado.

El esquema que se utiliza de Sildenafil en el servicio de intensivo de neonatología del HJJAB es 0.5mg/kg al inicio con incrementos de 0.5 mg/kg cada 6 horas hasta 2mg/kg, máximo de 8 dosis, como en el estudio descrito en Uruguay.

El óxido nítrico es de alto costo, y no es accesible en nuestro medio, por lo que se considera que el Sildenafil es una adecuada alternativa es accesible de bajo costo y adecuada biodisponibilidad. Un estudio realizado en Estados Unidos en el 2007 en recién nacidos informaron que mejora la resistencia vascular pulmonar y la supervivencia. Este estudio realizado en el servicio de neonatología del Hospital Juan José Arévalo Bermejo en el periodo de enero 2008 a junio 2011 nos demostró que es un tratamiento eficaz para neonatos con hipertensión pulmonar.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La edad más frecuente que se encontró en los que se administró sildenafil fue las primeras 24 horas a dos días.
- 6.1.2 La eficacia de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar fue de un 84%.
- 6.1.3 Los recién nacidos tratados con hipertensión pulmonar sobrevivieron 16 del género masculino que corresponde a un 64% y 5 del género femenino que corresponde a un 20%.
- 6.1.4 Se encontró una prevalencia de hipertensión pulmonar en un 80% en el género masculino.
- 6.1.5 Fue efectivo el sildenafil utilizando 8 dosis que corresponde a un 76%
- 6.1.6 La mortalidad de recién nacidos con hipertensión pulmonar que recibieron tratamiento con sildenafil fue de un 16%.
- 6.1.7 Los recién nacidos con hipertensión pulmonar que recibieron tratamiento con sildenafil un 64% estuvieron ventilados 4 días.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Se recomienda el uso de sildenafil para tratar recién nacidos con hipertensión pulmonar ya que es una alternativa eficaz en ausencia de óxido nítrico para evitar la muerte de dichos pacientes.
- 6.2.2 El sildenafil es una adecuada alternativa para tratar hipertensión pulmonar ya que es de bajo costo, accesible y su disponibilidad es por vía oral con escasos efectos secundarios.
- 6.2.3 Fomentar a los médicos para la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento de hipertensión pulmonar en recién nacidos.
- 6.2.4 A los recién nacidos en el cual se les diagnostico hipertensión pulmonar se recomienda seguimiento posterior para control médico de esta alteración y evitar futuras complicaciones.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. **Sildenafil as a selective Pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension.** Department of Pediatric Cardiology, Royal Brompton & Harefield NHS Trust, Sydney Street, London, [PubMed - indexed for MEDLINE] 2009.
2. Augusto Sola: Oral Sildenafil in Neonatal Medicine: **“used in adults also used in neonates”**. An Pediatr (Barc). 2007; (167-76).
3. Adatia I. **Recent advances in pulmonary vascular disease.** Current Opinion in Pediatrics 2002;(292).
4. Baquero, H, Sola, A: **Intratracheal Sildenafil in the Newborn With Pulmonary Hypertension.** Pediatrics Volume 119, Number 1, January 2007 pages (215-216).
5. Baquero H, Neira F, Venegas V, Sola A, Soliz A. **Oral sildenafil for infants with persistent pulmonary hipertensión of the newborn:** a pilot randomized blinded study. Soc Pediatr Res 2004; 90: (977-80).
6. Behrman Richard E. **TRATADO DE PEDIATRÍA**, 17ª edición, Madrid, España. Editorial Elsevier, 2004 (1432-1437).
7. Bifano EM, Pfannenstiel A. **Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension.** 1ª edición; Editorial Jitendar P, 2008 (657-61).
8. Barberá JA, Escribano P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. **Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar.** Documento de consenso elaborado. Arch Bronconeumol. 2008; 44: (87-99).
9. Bonino A, Moraes M, Martinotti M, Bustos R. **Sildenafil: ¿una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente?** Arch Pediatr Urug 2006; 72(2): 130-4.
10. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. **Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.** Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med 2000; 342(7): (469-74).

11. Díaz Castro R. **Hipertensión pulmonar en niños**. En: Reyes MA, Aristizábal Duque G, Leal Quevedo FJ. Neumología pediátrica. 4ª edición, Colombia Editorial médica Internacional, 2001: (525-36).

12. García Martínez I, Ibarra de la Rosa JL, Pérez Navero I, Tejero Mateo JF, Espósito Montes J, Suárez de Lezo, et al. **Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar**. An Esp Pediatr 2003; 59(1): 110-3.

13. Dr Aldo Rondinel Cornejo. **Hipertension Pulmonar Persistente DelRecienNacido**. Hospital Alberto Sabogal S. Clínica Maison Sante Lima. [en línea] disponible en: [\[www.neoneored.cl/privada/cb_cursos/cursos/hipertension_pulmonar.pdf\]](http://www.neoneored.cl/privada/cb_cursos/cursos/hipertension_pulmonar.pdf) Abril 2003.

14. Dres. Anna Bonino , Mario Moraes , Marta Martinotti, Raúl Bustos. **Sildenafil: ¿una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente?**. [en línea] disponible en: [\[www.scielo.edu.uy/scielo.php\]](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php) . 2005.

15. Erickson S, Reyes J, Bohn D, Adatia I. **Sildenafil (Viagra) in childhood and neonatal pulmonary hypertension**. Journal of the American College of Cardiology (suppl). 2002; Vol. 39:402A..

16. Gomez- Rodriguez. **Uso del sildenafil en la Hipertension Pulmonar persistente del Recien Nacido**. Instituto Mexicano de seguridad social. [en línea] disponible en: [\[www.org./congreso.doc\]](http://www.org./congreso.doc). Marzo 2007.

17. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. **Treatment of pulmonary arterial hypertension**. New England Journal of Medicine 2004;351: (1425-36).

18. Martínez Badás P, Castañón López L, Iglesias A, Fernández Calvo F, García Arias ML, San Martín Sastre L, et al. **Tratamiento con oxido nítrico inhalado en hipoxemia neonatal**. Bol Pediatr 2000; 40: 3-7 E.

19. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. **Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn**. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. N Engl J Med 1997;336(9):605-10.

20. Sola A. **Patologías con Hipoflujo Pulmonar**. En: Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana, 2001: 995-1023.

21. Silvera F, Tellechea S, Godoy C, Mañana G, Bernachin J, Pascale A, et al. Modelos en suinos para el estudio de **hipertensión pulmonar en el recién nacido**. Poster. Procedente del 25º Congreso Uruguayo de Pediatría; 2005, oct. 30-nov.1, Montevideo, Uruguay.

VIII. ANEXOS

8.1 BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

POSGRADO PEDIATRIA IGSS/USAC

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

HOSPITAL JUAN JOSE AREVALO BERMEJO

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

USO DEL SILDENAFIL EN RECIEN NACIDOS CON HIPERTENSION PULMONAR

Fecha: ----- Nombre: -----

Afiliación: ----- Edad: ----- Sexo: -----

Diagnóstico: -----

GASES ARTERIALES PREVIO AL USO DE SILDENAFIL

Pa O2 menor de 70 con FIO2 al 100%

Sí No

GASES ARTERIALES DESPUES DEL USO DE SILDENAFIL

Pa O2 entre 70-90 mm Hg

Sí No

PARAMETROS DEL VENTILADOR

FIO2: HZ: Amplitud: Ti:

PMVA:

Días de ventilación asistida: Numero de dosis de Sildenafil:

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la Tesis titulada: **“Uso de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.