

11237

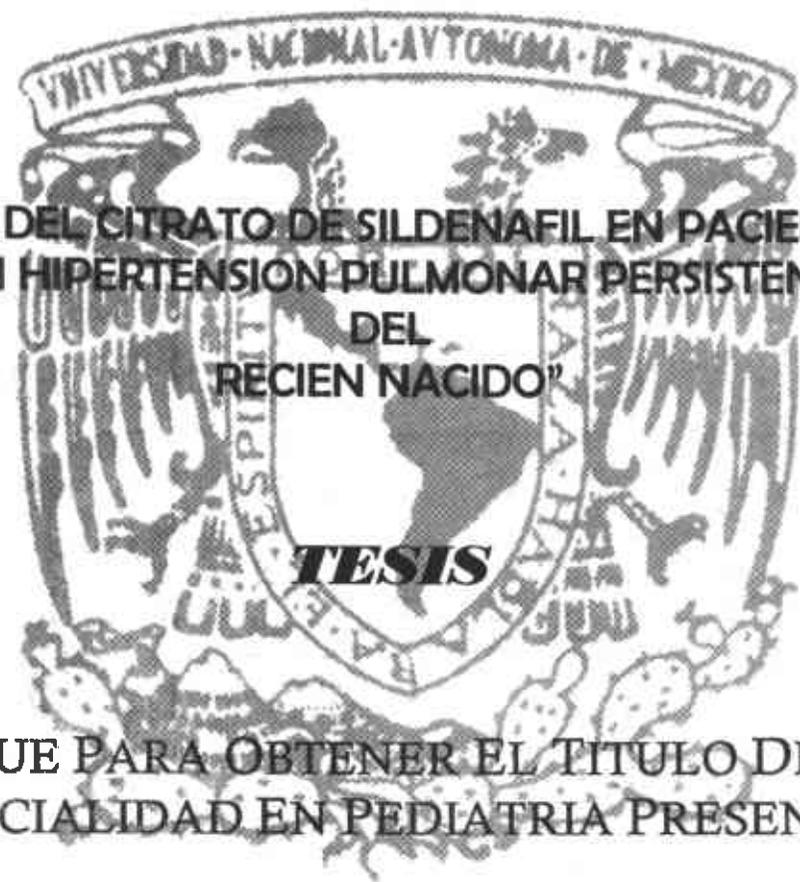


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



**“ USO DEL CITRATO DE SILDENAFIL EN PACIENTES
CON HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE
DEL
RECIEN NACIDO”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA PRESENTA:**

0351794

Dr. Aarón Arturo Robles Ramírez

Hermosillo, Son. Septiembre de 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“ USO DEL CITRATO DE SILDENAFIL EN PACIENTES
CON HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE
DEL
RECIEN NACIDO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA PRESENTA:

Dr. Aaron Arturo Robles Ramirez


DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
Prof. Titular del Curso y Director de
Enseñanza e Investigación del HIES


DR. LUIS EDUARDO GARCIA LAFARGA
Director General del Hospital Infantil del
Estado de Sonora


DR. MARCO ANTONIO MANZO RIOS
Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica
Asesor de Tesis


DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ
Jefe del Servicio de Neonatología
Asesor de Tesis

Hermosillo, Son. Septiembre de 2004.

DEDICATORIAS

A Dios, por ser mi gran impulsor en esta vocación de servir a los demás.

A mis Padres María Isidra y Francisco Javier quienes con su infinito amor y cariño siempre están conmigo. Los amo mucho.

Mis hermanos Paco, Carlos y Mimi, por su apoyo incondicional.
Muchas Gracias. Los Quiero Mucho.

A mis Sobrinos, Marquitos, Chato, Carlitos, Ibis, Marlett y especialmente a Nayelli porque cada sonrisa de ellos vale mas que mil palabras.

A mi mejor Amigo Maico, por su gran entusiasmo y gran compañero.
Muchas Gracias Campeón.

A ti Amor, por tu grandísima confianza, comprensión y ternura.
Muchas Gracias. Te Amo.

Agradecimientos eternos a mis Maestros de Enseñanza, en especial al Dr. Carlos A. Ramírez y Dr. Marco A. Manzo.

A mis compañeros y amigos de la carrera.

A los niños de nuestro Hospital.

Gracias...

INDICE

Resumen

Introducción.

Página

Definición.....	1
Antecedentes Históricos.....	2
Epidemiología.....	4
Fisiopatología.....	5
Cuadro Clínico.....	9
Clasificación de Kentucky para HPPN.....	11
Métodos Diagnósticos.....	12
Tratamiento.....	14

Trabajo de Investigación.

Objetivos.....	24
Metodología.....	25
Hipótesis.....	26
Material y Métodos.....	27
Medicamento.....	28
Criterios De Inclusión.....	29
Criterios De Exclusión.....	30
Variables.....	31
Resultados.....	32

Gráficas.....	37
---------------	----

Figura no. 1.....	55
-------------------	----

Discusión.....	56
----------------	----

Conclusiones.....	58
-------------------	----

Bibliografía	60
--------------------	----

RESUMEN

Introducción: La Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) es un trastorno asociado con un gran número de patologías cardiopulmonares, con persistencia de resistencias vasculares pulmonares altas sin presencia de anomalías cardíacas pero con corto-circuito a través de canales fetales (foramen oval y ductus arteriosus) condicionando cianosis e hipoxemia crítica. Las etiologías precipitantes en pacientes a término y pretérmino son asfixia de parto, neumonía por aspiración, sepsis por *Streptococcus* del grupo B, enfermedad de la membrana hialina, hipoglucemia, policitemia e hipoplasia pulmonar por hernia diafragmática, pérdida del líquido amniótico, oligohidramnios o derrames pleurales.

Objetivos: Valorar la respuesta en el recién nacido con Hipertensión Pulmonar Persistente con el uso del Citrato de Sildenafil y Correlacionar estudios gasométricos, ecocardiográficos y examen físico para diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Recién Nacido.

Material y Métodos: Se analizaron 7 pacientes con los criterios de inclusión establecidos para la investigación de HPPN. Se estudiaron variables ecocardiográficas, parámetros ventilatorios y gasométricas principalmente. Así como peso al nacer, APGAR, tensión arterial en brazo derecho, saturación brazo derecho/pierna izquierda, sexo, edad gestacional y diagnóstico de ingreso. Se administró citrato de sildenafil en todos los pacientes cada 8hrs. por sonda orogástrica. Se monitorizó paciente cada 24hrs con ecocardiografía de control.

Resultados: Predominó el sexo masculino con relación 6:1; la etiología más frecuente asociada a HPPN fue Enfermedad de Membrana Hialina grado II; la edad gestacional promedio de los pacientes con HPPN fue 34-36 semanas de gestación; la mayoría de los pacientes manejaron tensiones arteriales y saturación por oximetría de pulso normales. Ecocardiográficamente todos presentaron hipertensión pulmonar traducido por insuficiencia tricuspídea mayor de 30mmHg, 2 de ellos con HPPN severa (mayor de 60mmHg). La ventilación mecánica manejada en los pacientes con HPPN se estableció con hiperventilación la mayoría de ellos; gasométricamente la mayoría con acidosis respiratoria, así como bicarbonato bajo en 4 pacientes. Seis pacientes fallecieron, sólo un paciente con disminución considerable de la presión pulmonar tratado con sildenafil. La mortalidad durante el estudio se encontró en 13.5 por cada 1000 recién nacidos vivos, siendo el 8.5% del total de egresos en ese período.

Conclusiones: La mortalidad de los pacientes pretérmino y de término con HPPN continúa siendo elevado en nuestro Hospital. Desafortunadamente no se pudo comprobar en estos resultados preliminares la utilidad significativa de citrato de sildenafil en pacientes con HPPN, sin embargo la literatura de manera científica, apoya el uso de este medicamento en estos padecimientos, claro está, sería de mayor utilidad al hacerlo de manera simultánea con el uso de óxido nítrico para disminuir de manera notable las presiones vasculares pulmonares en la HPPN y un destete exitoso del óxido nítrico, el cual no contamos en nuestro medio por limitaciones económicas. Nuestra estrategia a seguir es: continuar con el trabajo de investigación en la recopilación de mayor número de pacientes para el estudio y aplicación de citrato de sildenafil en HPPN, y así poder brindar mejor pronóstico y tratamiento disponibles para HPPN en el servicio de Neonatología.

INTRODUCCION

La Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) es un trastorno asociado con un gran número de enfermedades cardiopulmonares, con mantenimiento de resistencias vasculares pulmonares altas, hipertensión pulmonar no asociado a anomalías cardíacas primarias y teniendo alterada la vasorreactividad, obteniendo como resultado cianosis central grave, que se debe a cortocircuito derecha-izquierda a través de los canales fetales, ductus arteriosus y foramen ovale, lo que causa una hipoxemia crítica. Por ello inicialmente se denominó persistencia de la circulación fetal. Su incidencia es de 1:1500 recién nacido vivos, mientras otras literaturas refieren 1:500 ó 1:700 nacidos vivos, y se estima que la padecen el 1% de los ingresos en las UCI neonatales(11,8).

Durante el proceso hipóxico sistémico, la arteria pulmonar ocasiona cortocircuito intrapulmonar, por lo que la hipoxia aunado a acidosis, que se presenta en ésta patología, producen vasoconstricción pulmonar subsecuente que aumenta aún más la presión pulmonar, estableciéndose un círculo vicioso de cortocircuito, con más hipoxia y más acidosis(30). En pacientes con antecedente de HPPRN presentan alta morbilidad en cuanto a trastornos y alteraciones en el desarrollo psicomotriz y audiológico (46%), retardo

cognitivo (30%), pérdida de la audición (19%) y una alta tasa de hospitalizaciones de manera frecuente(7).

Por lo tanto, el manejo de HPPN va encaminado a la corrección de la hipoxia mediante soporte ventilatorio y cardiovascular, sedación, corregir sus alteraciones metabólicas con uso de hiperventilación ó uso de bicarbonato, y medicamentos que induzcan la vasorelajación arterial pulmonar de manera selectiva, los cuales han mostrado últimamente grandes resultados, con el uso concomitante de óxido nítrico inhalado e inhibidores selectivos de enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como **Citrato de Sildenafil**, el cuál ha tenido gran auge en el tratamiento de la HPPN.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1969, *Gersony y cols.* describieron recién nacidos a término en los cuales la cianosis central severa que presentaban era causada por un cortocircuito de derecha –izquierda a través de los canales fetales (foramen ovale y ductus arteriosus) en ausencia de enfermedad cardíaca congénita. Sus reportes introdujeron el término "síndrome de persistencia de circulación fetal" para caracterizar a estos infantes.

Dos años después, *Siassi y cols.* proporcionaron una extensa descripción de este síndrome, etiquetándolo como "Obstrucción Vascular Pulmonar Persistente del Recién Nacido". Estos estudios estimularon muchos otros investigadores a documentar sus experiencias sobre este tipo de recién nacidos, produciendo un consistente panorama de casos de cianosis central severa, con grados de distress respiratorio variables(1).

En el año de 1968, se observó que el sulfato de magnesio, medicamento que reduce la respuesta del músculo liso a las aminas simpaticomiméticas y no simpaticomiméticas vasopresoras, así como retarda la salida de la acetilcolina e interfiere con la transmisión en la unión neuromuscular y en los ganglios simpáticos, bloqueaba la vasoconstricción en perros y en 1992 Abu – Osba reporta efectos benéfico de este medicamento en 9 neonatos con HPP severa(30).

La ecocardiografía, importante estudio de imagen para excluir alteraciones estructurales miocárdicas, así como corroborar diagnóstico, evaluación y seguimiento de la HPPN, fue utilizada en 1977 por Riggs y cols. para medir diferencias entre recién nacidos con HPPN y testigos(29).

En 1983, los investigadores Fox y Duara, utilizaron la hiperventilación para disminuir la presión de la arteria pulmonar mediante la alcalosis respiratoria, disminuyendo la presión parcial de CO₂ a "nivel crítico", con

parámetros ventilatorios de presión inspiratoria pico (Pip) más altas, presión positiva al final de la espiración (PEEP) baja, relación inspiración – espiración 1:1 y oxígeno al 100%(29).

EPIDEMIOLOGIA

Se sabe de antemano, que la HPPN es una enfermedad propia del recién nacido que involucra tanto pacientes a término y postérmino, principalmente debido a que éstos tienen más desarrollado la vasculatura pulmonar, sin embargo, ciertas patologías del paciente pretérmino condicionan ó precipitan dicho evento, como ejemplo tenemos la enfermedad de membrana hialina, hipoglucemia, hipoxia perinatal principalmente. Como ya se mencionó anteriormente, su incidencia es muy variable. Basado en criterios diagnósticos establecidos, se sugiere incidencia de 0.43-6.8 en 1000 nacimientos vivos, una mortalidad del 10-20%(5), en países desarrollados. Según Goetzman y cols. refieren un caso por cada 1454 nacidos vivos, John y cols. declara un caso por cada 690 recién nacidos vivos, mientras que en un estudio realizado en 1990 se estimó que nacieron 4'179,000 niños, de los cuales 4600 desarrollaron HPPN(30).

El ingreso a UCIN de pacientes con HPPN se estima en 1%, otros estudios mencionan hasta un 1.4% de las admisiones a UCIN en 1992, como promedio de edad de 39 semanas de gestación y una relación de sexo a favor del sexo masculino de 3:1 hasta 5:1(30).

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología es caracterizada por hipertensión pulmonar persistente, la cual produce corto-circuito de derecha-izquierda a través del foramen ovale y conducto arterioso, resultando una marcada hipoxemia. Nombres adicionales fueron introducidos para este síndrome, incluyendo "Síndrome de Circulación Transicional Persistente" (SCTP), "Persistencia de Circulación Cardiopulmonar Fetal" (PCCF), e "Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido" (HPPRN). De este grupo, "Síndrome de Persistencia de Circulación Fetal" e "Hipertensión Pulmonar Persistente Del Recién Nacido" han sido ampliamente aceptados, y utilizados de manera intercambiable(1).

Como introducción, para poder entender mejor esta forma de hipertensión pulmonar, es conveniente primero, repasar la transición de la circulación fetal a la de la vida extrauterina.

Una transición normal ocurre en 4 fases (2):

- 1) ***In útero:*** la resistencia vascular pulmonar excede la resistencia vascular sistémica, esto lleva a que tanto la aurícula como el ventrículo derecho excedan la presión de las cavidades izquierdas, esta diferencia de presiones, sumada a las características anatómicas de la aurícula derecha, hacen que gran parte de la sangre oxigenada que llega a la aurícula derecha proveniente de la vena cava inferior (sangre oxigenada), llegue a la aurícula izquierda a través del *foramen oval*, para asegurar una perfusión del cerebro con sangre mejor oxigenada.

La sangre que retorna por la vena cava superior preferencialmente llega al ventrículo derecho, solo el 10% perfunde al pulmón (este volumen aumenta cuando el feto está cerca de término hasta el 27%), pero debido a las altas presiones pulmonares, la mayor parte pasa por el *ductus arterioso* y se mezcla con la sangre mejor oxigenada (fig. 1).

- 2) ***Fase Intermedia:*** Ocurre en el primer minuto luego del nacimiento, los pulmones llenos de líquido pasan a distenderse con aire.
- 3) ***Fase Rápida:*** Lleva de 12 a 24 horas, la producción de vasodilatadores como las prostaciclina y el óxido nítrico, reducen la resistencia vascular pulmonar.

4) **Fase Final:** Consiste en la remodelación de la musculatura pulmonar, las paredes vasculares pre-acinares en el recién nacido normal están muy muscularizadas, en los próximos meses este espesor va a disminuir y consiguientemente disminuir la resistencia pulmonar.

Entonces, fisiopatológicamente la aparición de HPPN consiste en un fallo en la circulación pulmonar neonatal en alcanzar o mantener una baja resistencia vascular tras el nacimiento, por lo que persisten elevadas las resistencias vasculares pulmonares. Una reactividad pulmonar alterada que provoca un incremento de la **resistencia vascular pulmonar (PVR)** y por ende una marcada hipertensión. En la génesis de la Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) intervienen:

- a) Fallo en la liberación mantenida de dilatadores endógenos, principalmente Prostaciclina I₂ y óxido nítrico.
- b) Aumento en la producción de vasoconstrictores a base de leucotrienos, tromboxanos, factor activador plaquetario y endotelinas.
- c) Fallo en la respuesta ante estímulos mecánicos o químicos (metabólicos, canales del calcio).
- d) Remodelación vascular restrictiva y otras anomalías estructurales.

El síndrome de HPPN puede ser clasificado etiopatogénicamente en(11):

1) *Restricción de flujo anatómica*: con anomalías estructurales de los vasos pulmonares, bien por disminución del número de arterias o aumento de la muscularización de las arteriolas. Suelen ser formas graves.

2) *Restricción de flujo funcional*, sin anomalías estructurales de los vasos pulmonares y con el denominador común de vasoconstricción arteriolar. Suelen ser formas más benignas y deberse a múltiples alteraciones pulmonares, hipóxicas, infecciosas, metabólicas o cardiocirculatorias, que afectan al recién nacido durante sus primeras horas de vida.

También podemos clasificar la HPPN según su fisiopatogenia bajo estas tres condicionantes principales(28):

- 1) Falta de desarrollo pulmonar y lecho vascular pulmonar, por ejemplo la hernia diafragmática congénita.
- 2) Adaptación inadecuada del lecho vascular pulmonar a la transición que se produce en el nacimiento, por ejemplo stress, hemorragia, aspiración, hipoxia e hipoglucemia.
- 3) Desarrollo insuficiente del lecho vascular pulmonar en el interior del útero como consecuencia de una enfermedad conocida ó incierta.

Así pues, cambios tempranos en la vasorreactividad, junto la disminución en la aparición en la producción de vasodilatadores endógenos y un aumento

de sustancias vasoactivas ó alteración en las células del músculo liso, elevan la presión arterial pulmonar. Como consecuencia, debido al aumento de las resistencias vasculares pulmonares, se ha visto una marcada hipertrofia ventricular derecha y remodelación de las pequeñas arterias pulmonares después de 8 días de instalada la hipertensión pulmonar. Los canales fetales (foramen oval y ductus arteriosus) se hacen presentes en las alteraciones cardíacas en respuesta a hipertensión arterial pulmonar persistente, presentándose el Síndrome de Persistencia de Circulación Fetal.

CUADRO CLINICO

Los recién nacidos comienzan su deterioro al momento del nacimiento ó durante las primeras 12 horas de vida. El espectro de presentación de la HPN es muy amplia, desde una leve cianosis neonatal transitoria con poco o sin disfunción miocárdica, hasta una severa cianosis persistente, hipoxemia, y severa disfunción miocárdica. Esto depende de la severidad del stress perinatal y la respuesta individual del campo vascular pulmonar y miocárdico hacia el stress.(1).

La HPPN debida a policitemia, causas idiopáticas, hipoglucemia o asfixia pueden dar lugar a una intensa cianosis con taquipnea, aunque en un principio

los signos de sufrimiento respiratorio pueden ser mínimos. El signo principal, y el más importante es la cianosis central, se acompaña de taquicardia, y grados variables de dificultad respiratoria (30).

Los niños con HPPN asociado con aspiración meconial, neumonía por Streptococo del grupo B, hernia diafragmática o hipoplasia pulmonar suelen mostrar cianosis, quejido respiratorio, aleteo nasal, retracciones intercostales, taquicardia y choque (8).

La isquemia miocárdica, la disfunción de los músculos papilares con insuficiencia mitral ó tricuspídea y el "aturdimiento" cardíaco, producen choque cardiogénico con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, de la perfusión de los tejidos y de la liberación de oxígeno.

La hipoxia es muy lábil, y a menudo, desproporcionada con los hallazgos de las radiografías de tórax, debido a ser una patología de hipoflujo pulmonar.

Otros hallazgos frecuentes en el paciente con HPPN son hipoglucemia, policitemia, hipocalcemia, hipomagnesia, hipokalemia, hipotermia, acidemia.

La clasificación de Kentucky, establecida por la Universidad del mismo nombre, ha adoptado una calificación por estadios, útil para caracterizar la enfermedad y tomar decisiones para su tratamiento:

**CLASIFICACION POR ESTADIOS DE LA UNIVERSIDAD
DE KENTUCKY**

Cálculo del gradiente alveólo-arterial $(a/a) = (7 + FiO_2) \cdot (PCO_2 + PO_2)$
Normal = menor de 20 mmHg.

- 1.- Estadio I:
 - a) Estabilidad cardiorrespiratoria
 - b) Gradiente alveóloarterial de 20 - 250mmHg.

- 2.- Estadio II:
 - a) gradiente a/a de 250 a 500 mmHg.
 - b) Marcada labilidad (cianosis u oximetrías bajas durante los cuidados rutinarios.
 - c) Dependencia al O₂ ambiental.
 - d) Considerar ventilación mecánica tempranamente.

- 3.- Estadio III:
 - a) Gradiente a/a de 500 a 600 mmHg.
 - b) Cianosis persistente.
 - c) Tendencia a la hipotensión arterial.
 - d) Difícil mantener oxemia adecuada a pesar del ventilador mecánico
 - f) Tendencia a la oliguria.

- 4.- Estadio IV:
 - a) Gradiente a/a de 600 a 625 mmHg.
 - b) Difícil mantener P_O2 arriba de 40 Torr.
 - c) Marcada hipotensión arterial y venosa central.

- 5.- Estadio V:
 - a) Gradiente arriba de 625 mmHg.
 - b) Estadio Final.
 - c) Hipoxemia y acidosis persistente (P_O2 menor de 40 Torr y pH menor de 7.25) a pesar de manejo intensivo.

METODOS DIAGNOSTICOS

La sospecha y diagnóstico de HPPN se realiza primeramente con cuadro ó antecedente de hipoxia perinatal severa, síndrome de aspiración de meconio, enfermedad de membrana hialina, hipoglucemia o hipotermia severa. Los métodos diagnósticos que corroboren dicha patología son los siguientes,

a) **Radiografía de tórax:** llama la atención una desproporción entre las necesidades de oxígeno y las escasas alteraciones radiológicas. Cardiomegalia puede ser prominente, especialmente en presencia de hipoxia neonatal y falla cardíaca (1).

b) **Gasometría:** Muestra hipoxemia intensa y cambiante, con gran labilidad en la oxigenación, a causa de la gran inestabilidad vascular pulmonar, y acidosis grave.

Gasometrías arteriales escalonadas, manifiestan una diferencia de Presión parcial de O₂ de 15 a 20 mmHg (o de la SatHb de 5%) entre muestras pre y postductales, lo cual indica cortocortocircuito a través del conducto arterioso.

c) **Ecocardiografía:** Es en la actualidad el método no invasivo más útil para corroborar diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Persistente Del Recién Nacido. Se define como hipertensión pulmonar una presión sistólica en arteria

pulmonar en reposo superior a 25 mmHg, pero en varias reuniones de expertos en cardiología pediátrica de la OMS se definió la hipertensión pulmonar como una presión sistólica en arteria pulmonar superior a 30 mmHg.

Los recién nacidos con hipertensión pulmonar presentan ausencia de cardiopatía estructural. La ecocardiografía con doppler color permiten visualizar el cortocircuito atrial o ductal con toda claridad, en sentido derecha a izquierda o bidireccional, así como visualizar la insuficiencia tricuspídea y estimar la presión pulmonar(11). Además, éste método es útil para el diagnóstico precoz del síndrome, ya que los hallazgos preceden por varias horas al deterioro clínico. También se observa sobrecarga de ventrículo derecho, ya sea, hipertrofia o aumento en el tamaño de ventrículo derecho, con movimiento paradójico del tabique interventricular en insuficiencia tricuspídea.

d) **Cateterismo cardíaco:** Poco utilizado. Indica directamente la presión elevada en la arteria pulmonar. Al contrario, los aparatos para vigilar saturaciones como el oxímetro transcutáneo de pulso, han eliminado casi por completo la necesidad del cateterismo, no siendo así en los casos más inestables y cuándo se hacen protocolos de investigación.

e) **Biopsia pulmonar:** Nunca de usa, sólo en casos muy raros para el diagnóstico de HPPN en forma “antemortem”, como en el caso de “Displasia Capilar Alveolar Congénita”, trastorno raro del desarrollo vascular pulmonar.

f) **Electrocardiograma:** Se observa trazos de hipertrofia de ventrículo y aurícula derecha, así como eje desviado hacia la derecha.

TRATAMIENTO

La terapia actual para reducir la hipertensión pulmonar, se encuentra haciendo grandes adelantos y enormes satisfacciones al médico, sin embargo y como se ha descrito anteriormente, se acompaña de una mortalidad importante. Su fisiopatología, así como los factores que intervienen, los mediadores químicos intra y extracelulares están siendo mejor entendidos, debido a la aplicación de la biología molecular en dicha patología. El tratamiento actual incluye ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia, alcalosis producida por la hiperventilación, hiperoxia, sedación, antibióticos, surfactante, terapia con drogas vasodilatadores y cardiotónicos.

En el manejo del paciente con HPPN, de manera primordial, como en todo paciente neonato, se debe tomar en cuenta la eutermia, un adecuado aporte de líquidos intravenoso de acuerdo a sus días de vida y compromiso

cardiopulmonar, toma de tensión arterial, aporte óptimo de glucosa y vigilancia de electrolitos séricos.

En caso de alteraciones en estas variables, deberán ser corregidas para evitar efectos negativos en los sistemas cardiovascular y metabólico, y por ende, en la perfusión tisular y disminución de oxígeno de manera sistémica.

La adecuada oxigenación del paciente es una parte importante del tratamiento en un paciente que sospechamos de HPPN. En ocasiones basta administrar oxígeno al 100% para aumentar la presión parcial de O₂ alveolar, y así disminuir la vasoconstricción pulmonar.

Pero en muchas ocasiones, esto no es suficiente. Esto debido a que presentan presiones parciales bajas de O₂ a pesar de tener oxígeno al 100%, así como acompañarse de fatiga respiratoria por su debilidad muscular en parrilla costal en pacientes prematuros y aumento de su dificultad respiratoria, por lo que la ventilación mecánica asistida es necesaria. Existen dos modalidades ventilatorias para el manejo de HPPN, y éstas se deben ajustar según las necesidades del paciente y metas terapéuticas del médico tratante. Estas son: *Ventilación Mecánica Convencional* y *Ventilación Mecánica de Alta Frecuencia*.

Por lo anterior, los ajustes ventilatorios van a variar según los cambios radiológicos en la afección pulmonar encontrados en el paciente, su estado hemodinámico y cambios gasométricos generados por dichos cambios.

A continuación vemos en el siguiente cuadro, los objetivos de dichas modalidades ventilatorias para el tratamiento con HPPN:

<u>Objetivos</u>	<u>Hiperventilación</u>	<u>Ventilación Conservada</u>
pH deseado	7.5	7.5
Frecuencia Ciclados	Hasta 100x'	Igual a la frecuencia del del paciente
Pip (cm H ₂ O)	Alta (más de 35cm H ₂ O)	Mínimo necesario para elevación torácica.
PaCO ₂	20 - 25	40 - 60

Se aconseja que la PCO₂ no esté por debajo de 30mmHg ya que la vasoconstricción que ésta produce, se asocia a leucomalacia en el cerebro de los recién nacidos(2).

La formación de numerosos radicales libres, cuando la concentración de oxígeno es del 100%, es tan importante y deletérea, que esta medida prácticamente no se aconseja en el manejo actual de esta enfermedad(2).

Para manejar este síndrome, es muy importante llevar al paciente a la alcalosis (pH 7.50-7.55) ya que en éste estado, la hemoglobina no cambia la conformación tridimensional que posee al salir del pulmón (relajada) por la que presentaría en la sangre venosa (tensa), y entonces el óxido nítrico endógeno puede actuar como vasorelajador evitando que este último no se libere de la hemoglobina al paso por el pulmón. Además es sabido que la reducción de la vasoconstricción pulmonar es debido al aumento del pH y no así a la disminución de la PCO₂. A esta alcalosis no solo se puede llegar por la hiperventilación como mencionamos anteriormente, sino también por el uso del bicarbonato. El bicarbonato de sodio, se debe administrar continuamente, teniendo en cuenta que no se debe mezclar con inotrópicos y otras drogas, hasta lograr un pH de 7.50-7.55.

La sedación es muy importante, se debe lograr mediante la abolición de los estímulos al niño; colocación de vendas en los ojos y en los oídos, proveerle el nido (recuerdo de su habitat intraútero), evitar ruidos innecesarios. Se aconseja el uso del midazolam, ya que el mismo tiene poco efecto sobre la tensión

sistémica, no así los relajantes musculares ya que aumentan el deterioro y enfermedad pulmonar(2).

El uso del surfactante ha cambiado el pronóstico de algunas formas de hipertensión pulmonar, sobre todo cuando la etiología es la membrana hialina. Pero esta droga ha mostrado excelentes resultados en el manejo de la hipertensión pulmonar causado por otras patologías, como sepsis y la aspiración meconial, ya que ambas producen un importante consumo del mismo a las 36-48hrs de iniciada la enfermedad(2).

Medidas para estabilizar la presión arterial se encuentra útil la administración de **Dopamina** a dosis de 2 a 5 mcrg/kg/min, la cual tendrá efectos positivos sobre la disfunción miocárdica. Otros autores prefieren asociar la dobutamina (a dosis inferior a 10 mcrg/kg/min), en especial en las HPPN con disminución del gasto cardíaco durante la sepsis. La administración de **plasma fresco o seroalbúmina al 5%**, a la dosis de 10-20 ml/kg/hora, es obligada si aparece hipotensión arterial.

Los casos graves de HPPN (PaO_2 postductal <50 mmHg con FiO_2 de 100%, gradiente alveólo-arterial de $\text{O}_2 >610$ mmHg, índice de oxigenación ≥ 40) todavía tienen una mortalidad superior al 75%, y en ellos se está utilizando la **ECMO** (oxigenación por membrana extracorpórea) o **AREC** (asistencia respiratoria extracorpórea) con un 88% de supervivencia.

El ECMO brinda sostén ventilatorio a pacientes con HPPN con las siguientes características: 1) Hipoxia refractaria a ventilación mecánica, 2) Fugas intratables que interfieran en la ventilación mecánica, 3) Que tengan 7 a 10 días de vida y 80% de posibilidad de fallecer, 4) Índices ventilatorios muy alterados. Según los índices en los países desarrollados, se señalan una mejoría de supervivencia desde el 20% hasta el 83% en los lactantes con HPPN.

Dentro de los medicamentos vasodilatadores, en 1988, el factor de relajación derivado del endotelio (FRDE) fue reconocido como *óxido nítrico* (ON). Desde entonces, un rol importante para los óxidos de nitrógeno endógeno (NO_x) fueron descritos en todos los sistemas vertebrados, que involucran funciones tan diferentes como la inhibición de plaquetas, neurotransmisión central y autonómica, lisis de células tumorales, acción bactericida, estimulación de liberación de hormonas y relajación de músculo liso(2).

La evidencia de los estudios sugieren que el ON desempeña un rol importante en enfermedades como el asma, daño pulmonar mediado por complejo inmune, síndrome de dificultad respiratoria en adultos e hipertensión pulmonar(2).

El *ON* tiene una potente acción vasodilatadora. Es sintetizado por la óxido nítrico-sintetasa. Esta oxidoreductasa convierte a la L-arginina en L-citrulina mediante un proceso enzimático, existiendo tres formas de ésta enzima: Tipo I se expresa en neuronas, Tipo II inducida por citoquinas de macrófagos y otras células y Tipo III sintetizada en el endotelio celular, respondiendo a agonistas físicos y bioquímicos que aumentan las concentraciones de calcio intracelular.

Una vez sintetizado a partir de L-arginina, el *ON* difunde desde el endotelio hacia el músculo liso. Allí activa a la guanilato ciclasa soluble que transforma el GTP en GMP, y produce un aumento en los niveles de guanosina monofosfato, causando la relajación del músculo liso.

La administración del *ON* por vía inhalatoria produce una vasodilatación selectiva de las arteriolas pulmonares en los alvéolos ventilados, mejorando la relación ventilación perfusión y por ende de la oxigenación. El *ON* se combina con la hemoglobina eritrocitaria, formando metahemoglobina. De esta forma, no actúa sobre el tono vascular sistémico, inactivándose a nivel pulmonar. El resultado final es una caída del índice de resistencia vascular pulmonar sin afectación del índice de resistencia vascular sistémico.

El tratamiento de estos pacientes se encuentra hoy en un punto esperanzador, en el cuál los avances realizados día a día durante los últimos años, desde el punto de vista de estudios fisiopatológicos, celulares y los

nuevos tratamientos desarrollados, permiten prever un horizonte mucho más positivo que el pronóstico infausto ante el cual nos enfrentábamos hace unos años.

La intensa investigación que se está desarrollando en el campo de la Hipertensión Pulmonar, ha permitido que vayan apareciendo medicamentos que disminuyan las resistencias vasculares pulmonares mediante el conocimiento de la fisiopatología de la Hipertensión Pulmonar. Sobre los últimos 40 años, han aparecido dentro de los medicamentos vasodilatadores que disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, como ejemplo tenemos agonistas adrenérgicos y antagonistas (ej. Fentolamina), vasodilatadores arteriales (ej. Hidralazina), nitratos (ej. Nitroglicerina), inhibidores la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canales de calcio(3), la Endotelina potente vasoconstrictor y un mitógeno de células del músculo vascular liso, aislado por primera vez en 1988 por Yanagisawa(10) que podría tener un papel en la remodelación vascular que ocurre en la Hipertensión Pulmonar Primaria. Sin embargo, otra nueva clase de medicamentos que pueden ser útiles en la Hipertensión Pulmonar, que mediante estudios controlados, se ha utilizado en la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido son los inhibidores de la fosfodiesterasa, específicamente de la tipo 5 (PDE5) como el *Sildenafil*.

La **PDE5**, la cuál abunda en los pulmones y tejido peneano, metaboliza y limita la actividad del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) evitando la vasodilatación. Este nucleótido media las acciones vasculares del **Oxido Nítrico(ON)**. El **ON** descubierto en 1987(7) activa a la guanilato ciclasa soluble y produce un aumento en los niveles de GMPc causando la relajación del músculo liso(3). **Sildenafil** produce aumento del nivel intracelular de GMP cíclico inhibiendo la enzima **PDE5**(9). El uso de **Sildenafil** en artículos consultados se refieren a dosis de inicio desde 0.2mg/k/dosis aumentando hasta 2mg/k/dosis cada 6, 8 u 12 horas, según las necesidades y condiciones del paciente (6). La intensa experiencia clínica con el uso del **Sildenafil**, incluye casos con *Antz y Wessel*, los cuales reportaron su experiencia con niños (edades de un día , 6 semanas y 4 meses de vida, con peso de 3.1 kg, 3.5kg y 4kg respectivamente), con hipertensión pulmonar seguida de una cirugía cardíaca por enfermedad congénita. El **Sildenafil** fue utilizado después de varios intentos fallidos para discontinuar uso de **Oxido Nítrico**. La dosis administrada fue la mitad de la dosis ajustada al peso para un adulto (50mg para un adulto de 70kg). **Sildenafil** (1mg via sonda nasogástrica) resultó en un aumento de los niveles de GMPc dentro de los primeros 90 minutos de administración, con una asociación de la caída de la presión arterial pulmonar

y un destete exitoso del uso del **Oxido Nítrico**. No se detectaron efectos adversos en la presión arterial sistólica de los pacientes(7).

Erickson y cols. utilizaron **Sildenafil** via oral en Hipertensión Pulmonar en la niñez y neonatal (ambos primaria y secundaria). Cinco de sus 24 pacientes fueron neonatos y lactantes menores (edad media: 7 semanas, rango 2-28; peso promedio 4.1 kg, rango 2.1-4.5kg) todos ellos refractarios al retiro gradual del **Oxido Nítrico** a pesar de soporte alcalino e inotrópico. **Sildenafil** permitió la discontinuación del **Oxido Nítrico** sin inestabilidad hemodinámica dentro de las 4-6 horas en todos los pacientes. Cuatro pacientes fueron extubados dentro de las primeras 48hrs del cese de terapia con **Oxido Nítrico**. Siendo eliminado principalmente por ruta hepática, neonatos con disfunción hepática o aquellos que reciben cierto tipo de antibióticos y agentes antifúngicos, pueden causar una reducción en la eliminación del **Sildenafil**.

Por lo tanto, un medicamento el cual, mediante reportes de caso control por varios autores, ha demostrado un uso importante en la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, concretando así, una forma alternativa de tratamiento a los pacientes neonatales de éste Hospital, ya que la utilización de **Oxido Nítrico** en nuestro medio hospitalario es bastante costoso y de difícil acceso a dicho elemento. Por lo que, **Sildenafil** sería un medicamento vasodilatador accesible, valorando su respuesta y beneficio en pacientes neonatales.

TRABAJO DE INVESTIGACION

Objetivos Generales:

1.- Indagar sobre el tratamiento médico y las medidas alternativas para disminuir la presión pulmonar del recién nacido con Hipertensión Pulmonar Persistente.

2.- Contribuir al estudio y utilización de medicamentos que puedan mejorar las condiciones del recién nacido en dicha patología, en base a los resultados obtenidos en la investigación de ésta tesis y a futuro.

Objetivos Particulares:

1.- Valorar la respuesta en el recién nacido con Hipertensión Pulmonar Persistente con el uso del Citrato de Sildenafil.

2.- Correlacionar estudios gasométricos, ecocardiográficos y examen físico para diagnóstico de Hipertension Pulmonar Persistente en el Recién Nacido.

Metodología:

El siguiente estudio preliminar tiene características de tipo Prospectivo,
Longitudinal, Observacional y Descriptivo

HIPOTESIS

1.- El uso de Citrato de Sildenafil disminuirá la presión arterial pulmonar en pacientes con Hipertensión Pulmonar Del Recién Nacido.

2.- Con el uso de Citrato de Sildenafil aumentará la presión parcial de oxígeno arterial en pacientes con Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido.

MATERIAL Y METODOS

El estudio preliminar se realizó en el servicio de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el período comprendido entre 1ero de Abril del 2004 al 15 Agosto del 2004.

Con un grupo de estudio neonatológico, la muestra integraba 7 pacientes con el siguiente material de estudio:

1.- Gasómetro *GEMR Premier 3000 Modelo 5700*

2.- Ventiladores: *Sechrist Millenium Infant Ventilator*

Sechrist IV – 100 B

Bear Cub Infant Ventilator

Baby Bird Pediatric Ventilator.

3.- Sonda de alimentacion orogástrica *8Fr.*

4.- Ecocardiógrafo *APOGEE CX ATL Interspec Cardiology*

5.- Oxímetro de pulso *NELLCOR N-200*

PRO PAQ 106 EL. Protocol Systems,INC.

6.- Baumanometro tipo *kritickon.*

PRESENTACION DEL MEDICAMENTO

1.- Citrato de Sildenafil: VIAGRA, Laboratorios PFIZER.

- Presentación: tabletas de 50mg.

- Preparada en solución homogeneizada

fórmula: cada 50ml contiene 50mg de citrato de sildenafil.

c.b.p. 50ml.

2.- Dosis (mg/kilo/dosis) basado en estudio por Antz y Wessel del 2003.

Cada 8 – 12hrs.

Dosis Administrada: 0.2mg /Kg/dosis c/8hrs

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Recién nacido pretérmino o término con datos clínicos, ecocardiográficos y gasométricos compatibles con hipertension pulmonar.
- 2.- Presencia de foramen Ovale permeable, CIA y PCA.
- 3.- Pacientes de reciente diagnóstico con hipertensión pulmonar.
(menos de 24hrs).
- 4.- Pacientes con EMH diferentes grados, SAM, Hipoxia perinatal, condicionantes de HPP.
- 5.- Pacientes sin tratamiento inicial para hipertensión pulmonar persistente.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Malformaciones cardíacas congénitas (Transposición de grandes vasos, Conexión anómala completa de venas pulmonares, Comunicación interventricular, Coartación Aortica, Estenosis Pulmonar, Atresia Tricuspídea o Mitral, Atresia Pulmonar, Ventriculo único, Tetralogía de Fallot).
- 2.- Malformaciones de tubo digestivo (atresia esofagica, estenosis congénita hipertrófica del píloro).
- 3.- Pacientes con patología abdominal preexistente (perforación intestinal, invaginación, volvulus intestinal, íleo hipóxico, hernia diafragmática congénita).
- 4.- Pacientes con micosis sistémicas.

VARIABLES

- 1.- Ecocardiografía: Tamaño ventrículo derecho, Relación Arteria Aorta/Arteria Pulmonar, Insuficiencia Tricuspídea. (presión pulmonar) una vez al día por 5 días.
- 2.- Gasometría: PCO₂, pH, HCO₃, SATO₂ una vez al día por 5 días.
- 3.- Ventilador: FIO₂, Pip, FC, PEEP
- 4.- APGAR al minuto y a los 5 minutos.
- 5.- Peso al nacimiento.
- 6.- Tensión arterial Brazo derecho todos los días.
- 7.- Saturación oximetría pulso Brazo derecho/Pierna izquierda.
- 8.- Sexo, Edad gestacional, diagnóstico de ingreso.

RESULTADOS

En el período realizado desde el 1ro de Abril de 2004 al 15 de Agosto del 2004, se analizaron 7 pacientes con los criterios antes mencionados.

Durante ese período hubo 2345 recién nacidos vivos, de los cuales 32 pacientes tuvieron HPPN, con una tasa de mortalidad de 13.5 por cada 1000 recién nacidos vivos. Así mismo representa el 8.5% del total de los egresos en este período del servicio de Neonatología.

De los 7 casos obtenidos, predominó el sexo masculino (6 pacientes) con una relación de 6:1 sobre el sexo femenino (un paciente).

Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico ecocardiográfico antes de haber transcurrido 24 hrs de iniciado su proceso cardiopulmonar, así como haber iniciado el tratamiento médico a base de citrato de Sildenafil de manera simultánea con los demás medicamentos descritos en la literatura para HPPN.

Las patologías más frecuentes condicionantes de HPPN fueron la Enfermedad de Membrana Hialina grado II en 4 casos, siguiendo después Enfermedad de Membrana Hialina grado I, Síndrome de Aspiración de Meconio y un caso de Neumonía In Utero.

La edad gestacional promedio de los pacientes con HPPN fue de 34 a 36 semanas de gestación en 5 pacientes, posteriormente un caso por igual entre

30 – 32 y de 36 – 38 semanas de gestación. En 3 pacientes presentaban peso entre 1 kg a 1.25kgs, y el resto de los casos presentaban un caso por igual.

En dos pacientes se presentó APGAR bajo no recuperado, dos pacientes se intubaron al nacimiento, mientras que los demás pacientes no presentaron datos de asfixia perinatal.

Las tensiones arteriales al momento del diagnóstico no mostraron alteraciones, todos ellos manejaron tensiones arteriales diastólicas arriba de 40mmHg y un solo paciente presentó tensión arterial sistólica elevada de 90mmHg. Solamente en un paciente presentó oximetría de pulso transcutáneo por debajo de 80%, los demás presentaron oximetrías de pulso dentro de parámetros normales.

Ecocardiográficamente, los parámetros se mantuvieron dentro de rangos normales, con tamaño ventricular derecho promedio de 1cm. medidos en diástole. La relación arteria aorta y arteria pulmonar se mantuvo 1:1. Así mismo la relación velocidad entre ambas se conservó normal. El parámetro ecocardiográfico importante para corroborar diagnóstico de HPPN es el hallazgo de la insuficiencia tricuspídea, los cuales todos los pacientes cumplían con dicho criterio, obteniéndose 2 casos con cifras arriba de 70 mmHg (HPPN severa), tres casos entre 44 – 46 mmHg y dos casos entre 32 – 35 mmHg. Los canales fetales asociados con más frecuencia que se detectaron

fue foramen oval permeable en 4 casos, 3 pacientes con persistencia de conducto arterioso y 2 pacientes con comunicación interauricular.

Gasométricamente 4 casos presentaban acidosis respiratoria y sólo uno con alcalosis de tipo respiratoria. La saturación de oxígeno por gasometría se encontraba arriba del 80% en 6 pacientes, mientras que un solo caso por debajo del 80%. En dos pacientes presentaban PCO₂ dentro de rangos normales, mientras que en 5 pacientes se encontraban por debajo de 33 mmHg, siendo la cifra mínima hasta 20 mmHg. Tres pacientes presentaron bicarbonato en gasometría entre 24.6 y 27.7, y los demás pacientes mostraron bicarbonato bajo entre rangos de 10 hasta 17.5.

En cuanto a parámetros ventilatorios, 6 pacientes se manejaron con Pip arriba de 30 cmH₂O y solamente un paciente con Pip de 22 cmH₂O. La frecuencia de ciclados arriba de 65 por minuto en 6 pacientes incluso se llegó a necesitar frecuencia de ciclados en un sólo paciente de 90 ciclados por minuto, y un paciente con ventilación mecánica convencional de 50 ciclados por minuto. El PEEP se logró manejar en la mayoría de los pacientes (5 casos) con rangos normales de 2-4 mmH₂O, y solamente dos pacientes con rangos de 5-6 mmH₂O.

En cuanto a la clasificación de Kentucky, todos ellos se encontraban en estadio III (500 – 600 mmHg), lo que nos indicaba cianosis persistente y de difícil manejo ventilatorio.

Desafortunadamente, fallecieron 6 pacientes durante la investigación, con una tasa de mortalidad del 85% de los casos, teniendo como diagnóstico de defunción choque cardiogénico en 3 pacientes, un paciente con choque mixto (séptico y cardiogénico), un caso con hemorragia pulmonar masiva y un caso de Persistencia de hipertensión Pulmonar *per sé*.

Se cuenta con paciente que al primer día de vida presentó clínicamente y gasométricamente datos de hipertensión pulmonar persistente. Se intuba paciente y se somete a ventilación mecánica convencional. Se realiza ecocardiograma mostrando insuficiencia tricuspídea con presión pulmonar de 75mmHg (HPP severa) al inicio de su patología.

Se inicia protocolo de sildenafil a dosis de 0.3mg/kilo/dosis por vía oral con sonda orogástrica. Además de medicamentos con dopamina a 10mcg/K/min y bicarbonato a 0.25mEq/k/hr.

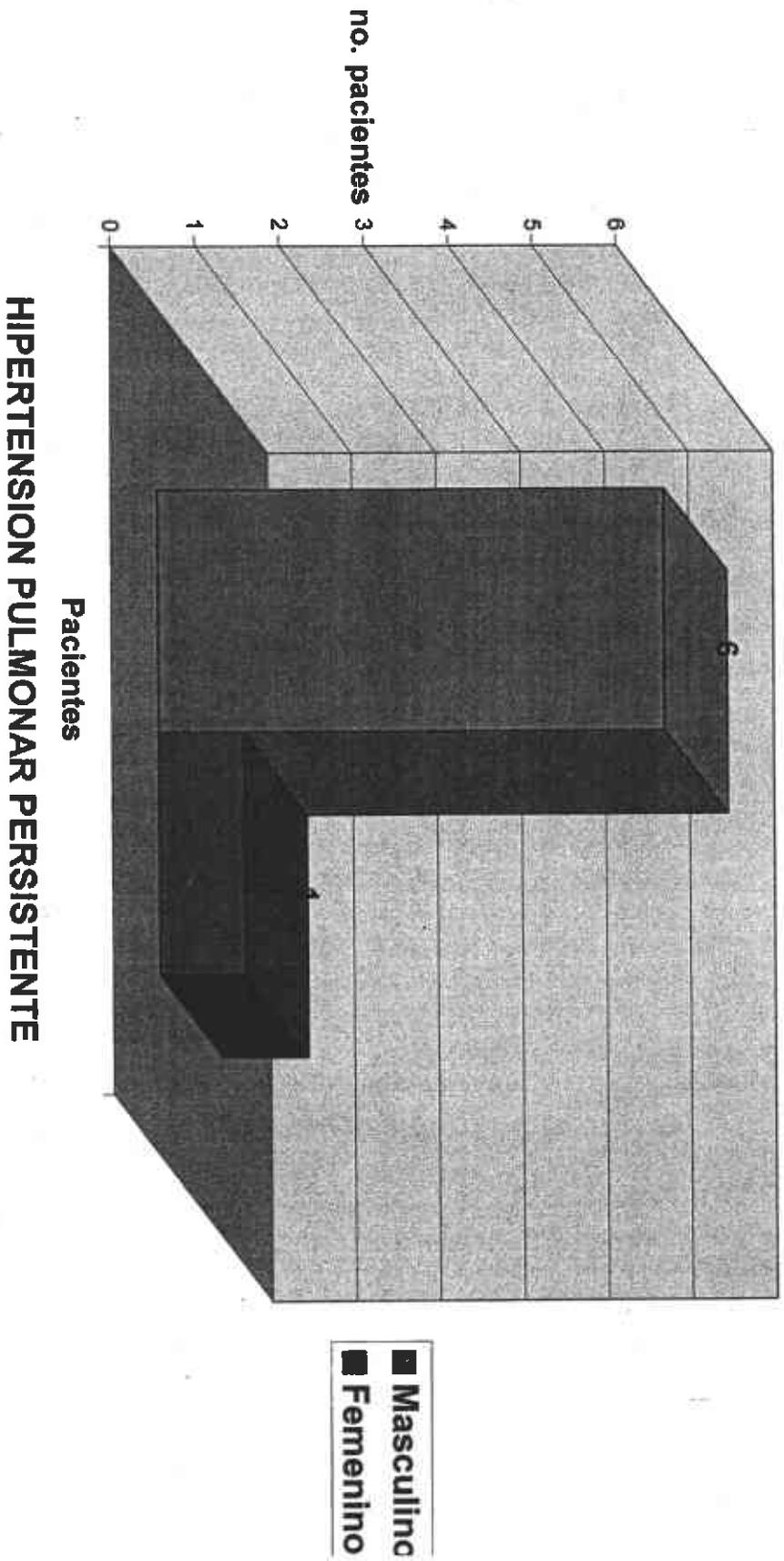
Al tercer día presenta disminución de presión pulmonar hasta 35mmHg corroborado por ecocardiografía. Al cuarto día paciente con ejercicios de SIMV en ventilador mecánico, tolerando adecuadamente parámetros

ventilatorios bajos, se extuba de manera electiva sin complicaciones ni incidentes. Se mantuvo dos semanas hospitalizado posterior a extubación sin datos de dificultad respiratoria. Se inicia alimentación por via oral, tolerando adecuadamente sin datos de compromiso abdominal.

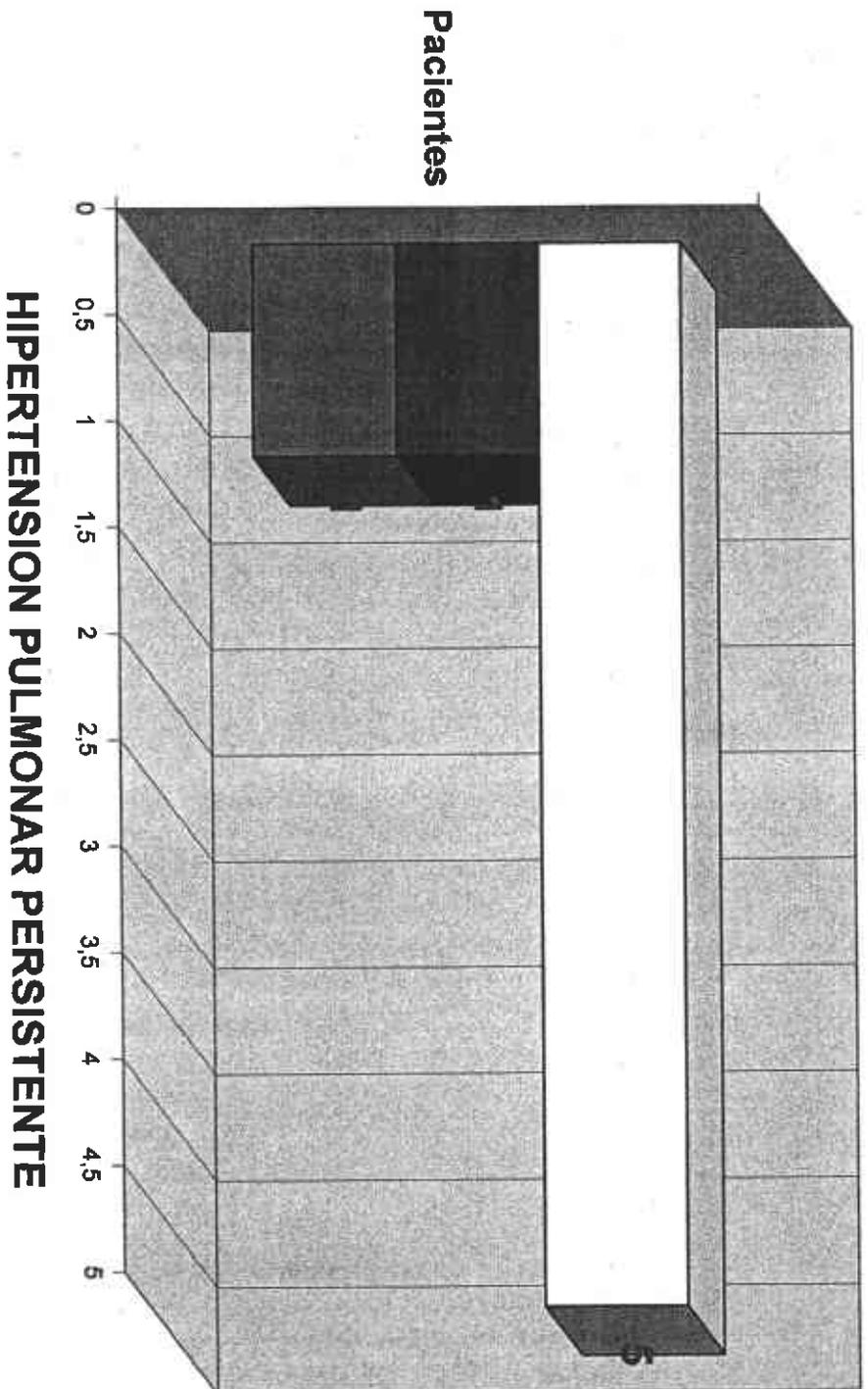
Paciente egresado sin patología respiratoria ni abdominal. Se encuentra en vigilancia ponderal y consulta de niño sano.

A continuación, mostraremos gráficamente los resultados obtenidos en nuestra investigación:

**Gráfico no. 1 Distribución Por Sexo
n = 7**

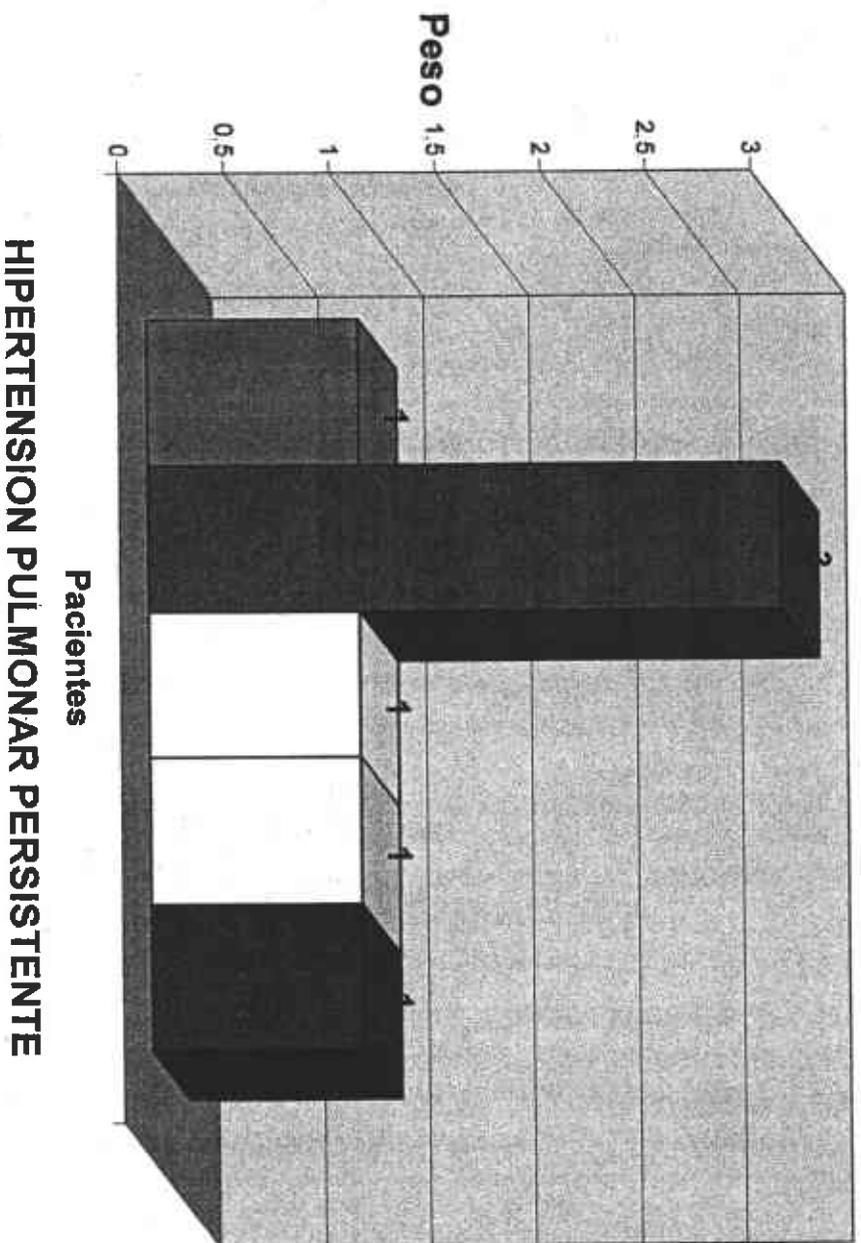


**Gráfico no. 2 Distribución Por Edad Gestacional
n = 7**



- 34 - 36 SDG
- 36 - 38 SDG
- 30 - 32 SDG

**Gráfico no. 3 Distribución Por Peso
n=7**



- 750grs - 1.00 kgs
- 1.00 kgs - 1.25 kgs
- 2.00 kgs - 2.25 kgs
- 3.00 kgs - 3.25 kgs
- 3.25 kgs - 3.50 kgs

**Grafico no. 4 Distribución por Diagnóstico de Ingreso
n=7**

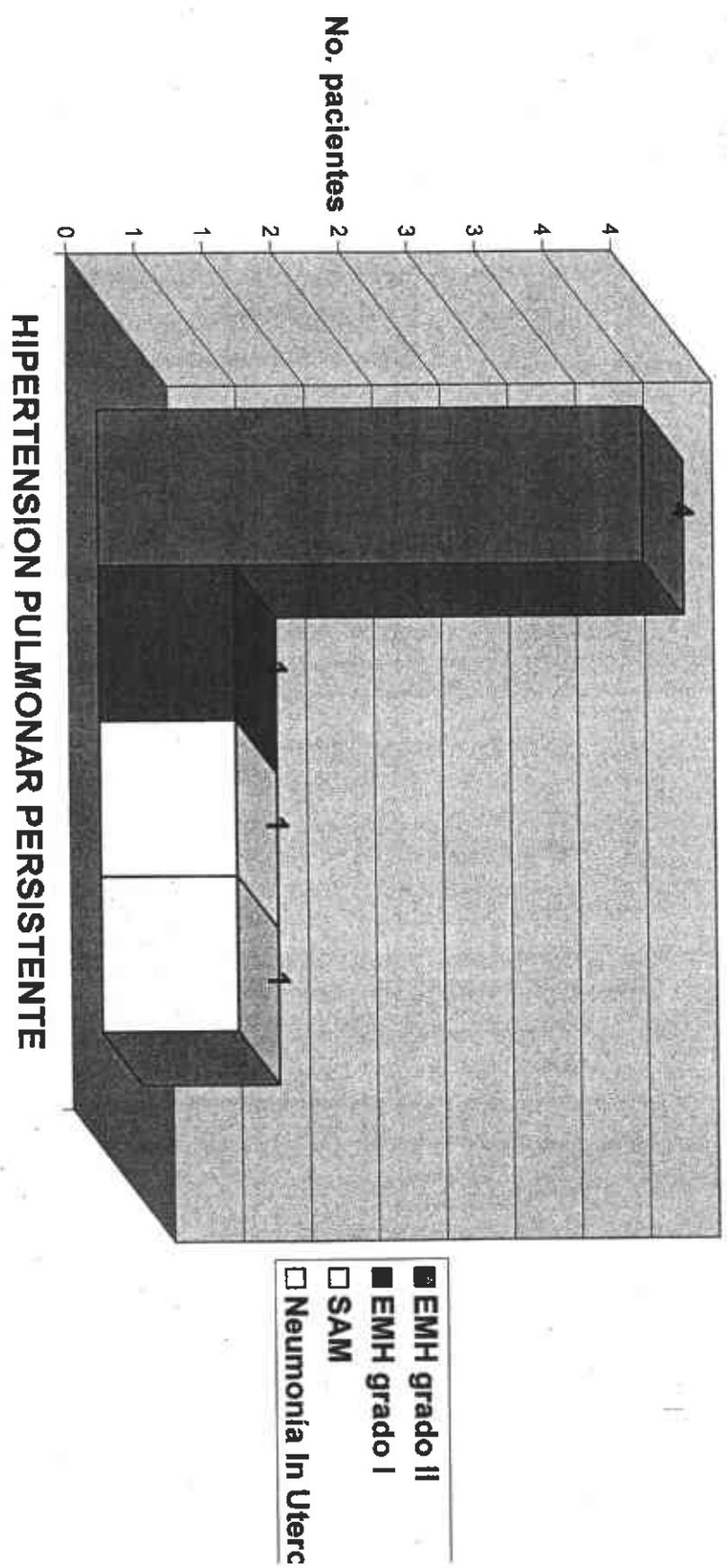
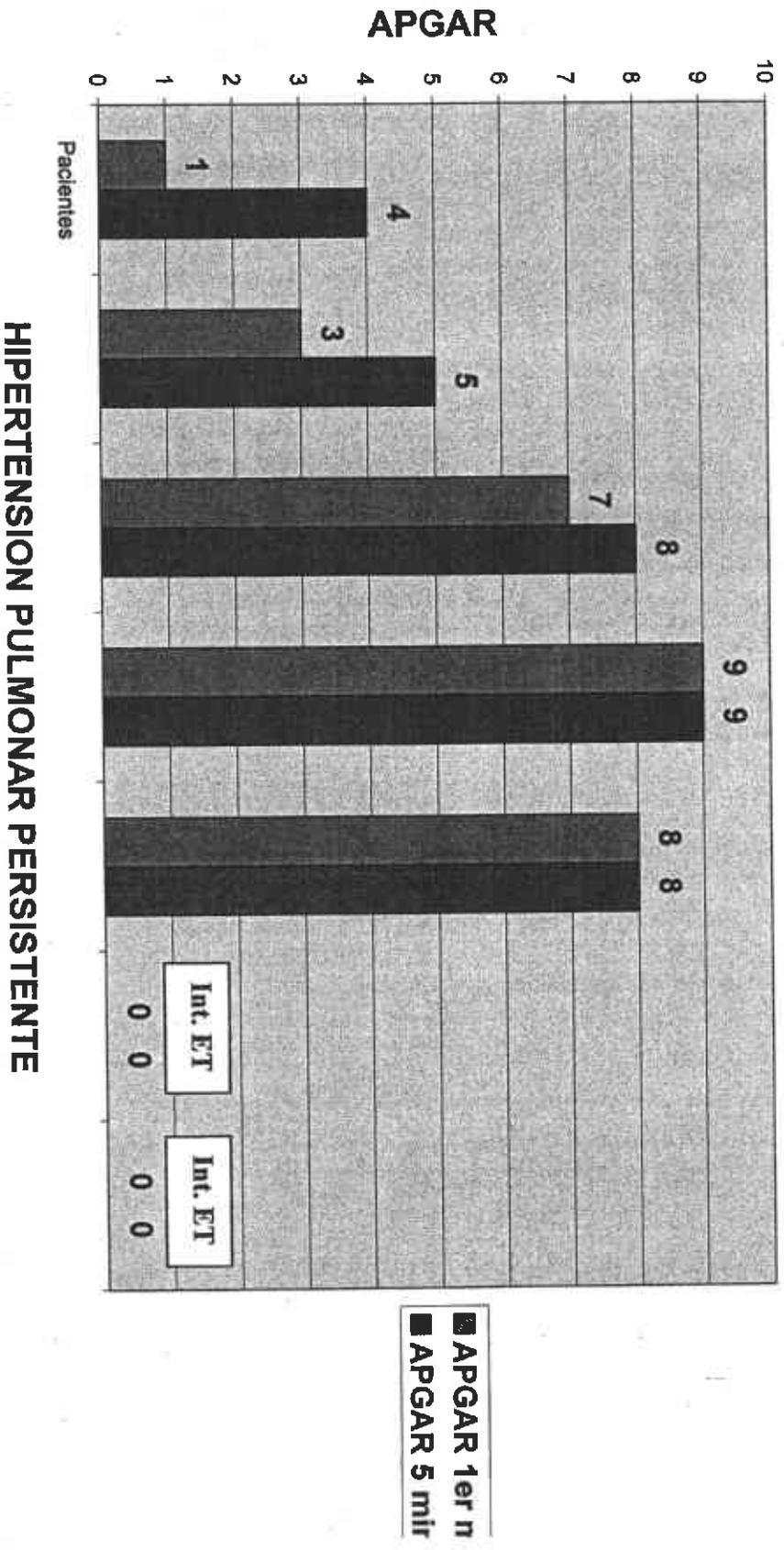
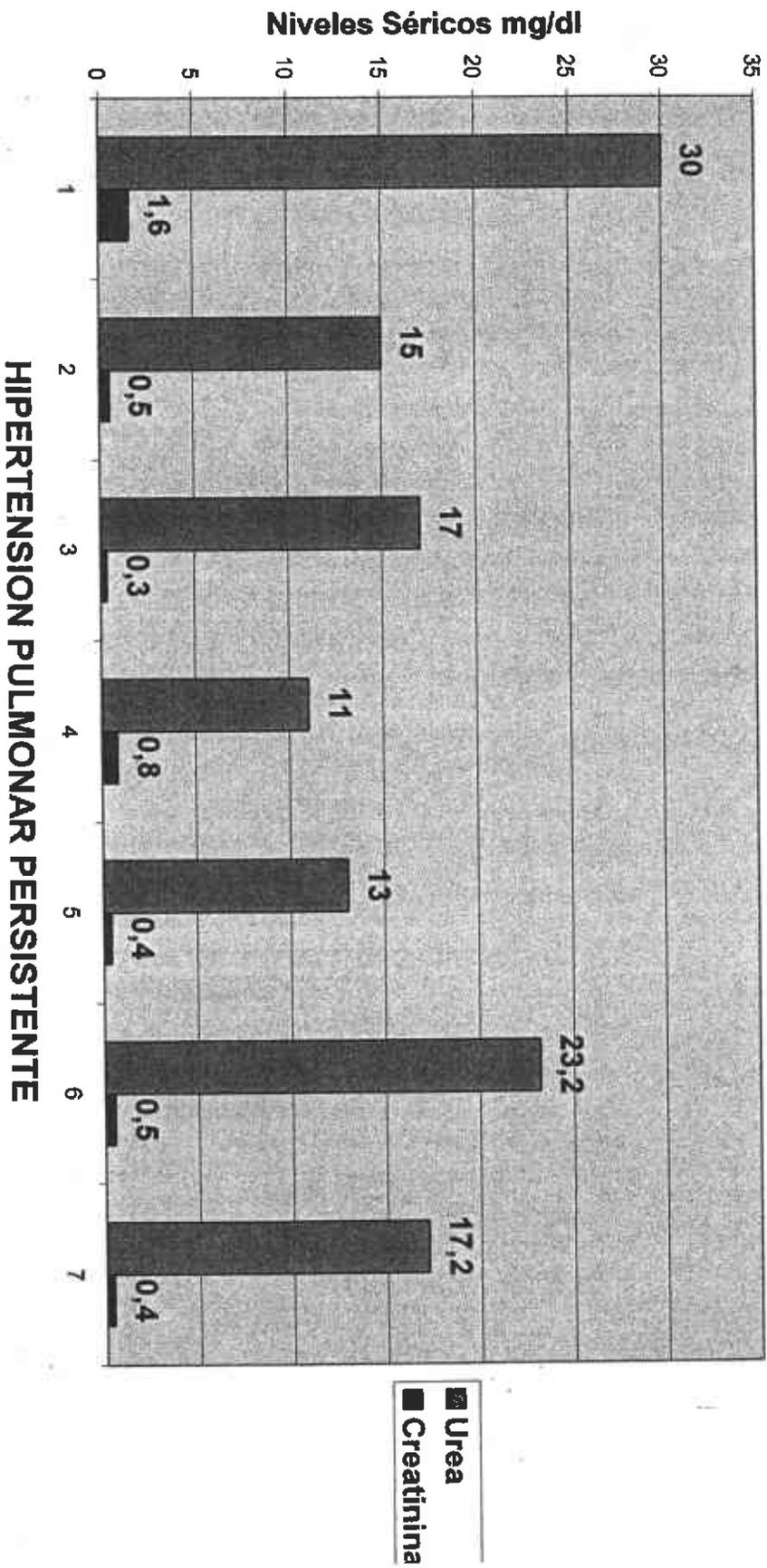


Gráfico no. 5 APGAR minuto/5 min.
n=7

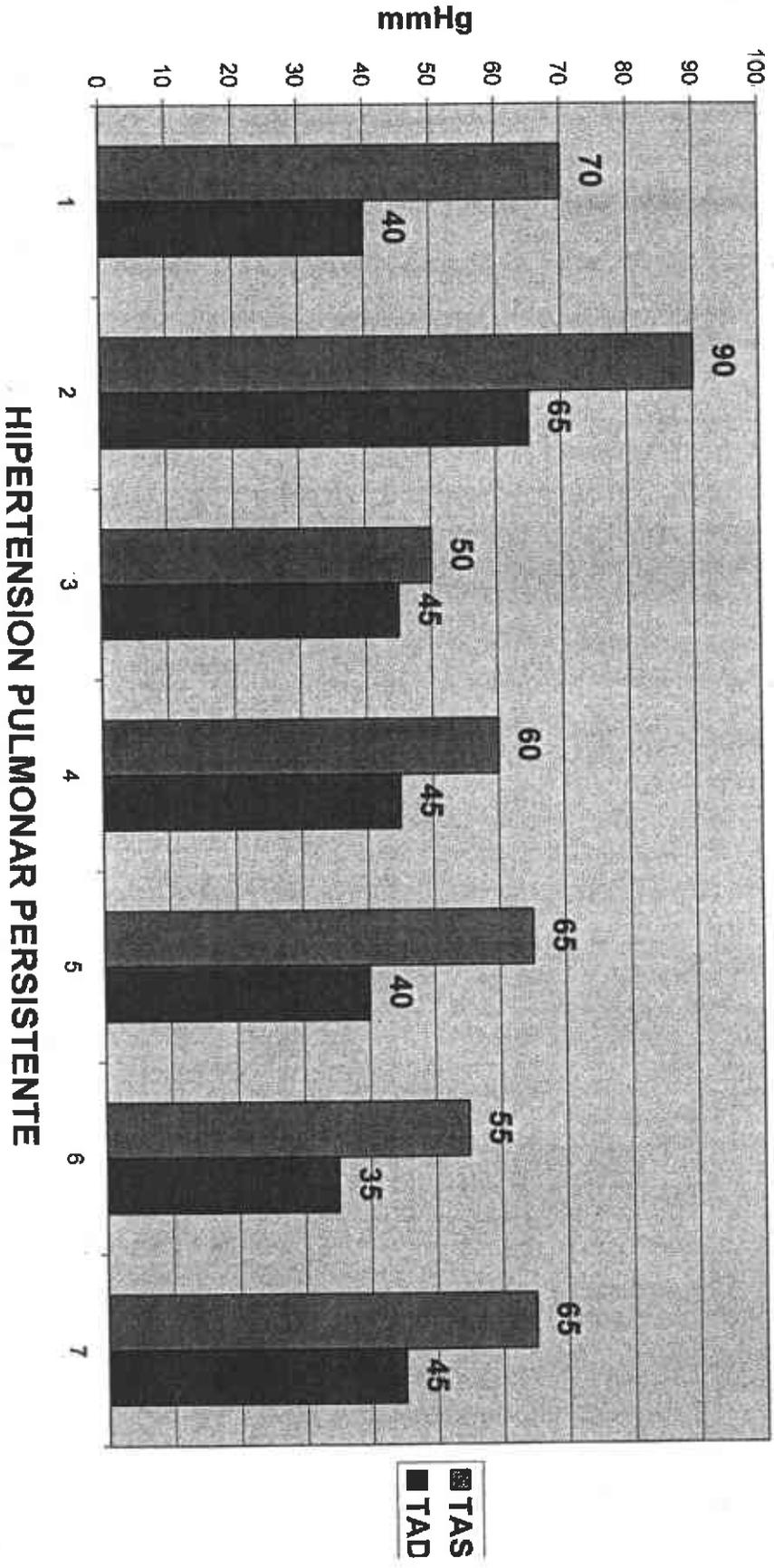


Int. ET: Intubación Endotraqueal

**Gráfico no.6 Relación Urea / Cr.
n=7**



**Gráfico no. 7 Tensión Arterial Sistémica
n=7**



**Gráfico no. 8 Oximetría de Pulso
n=7**

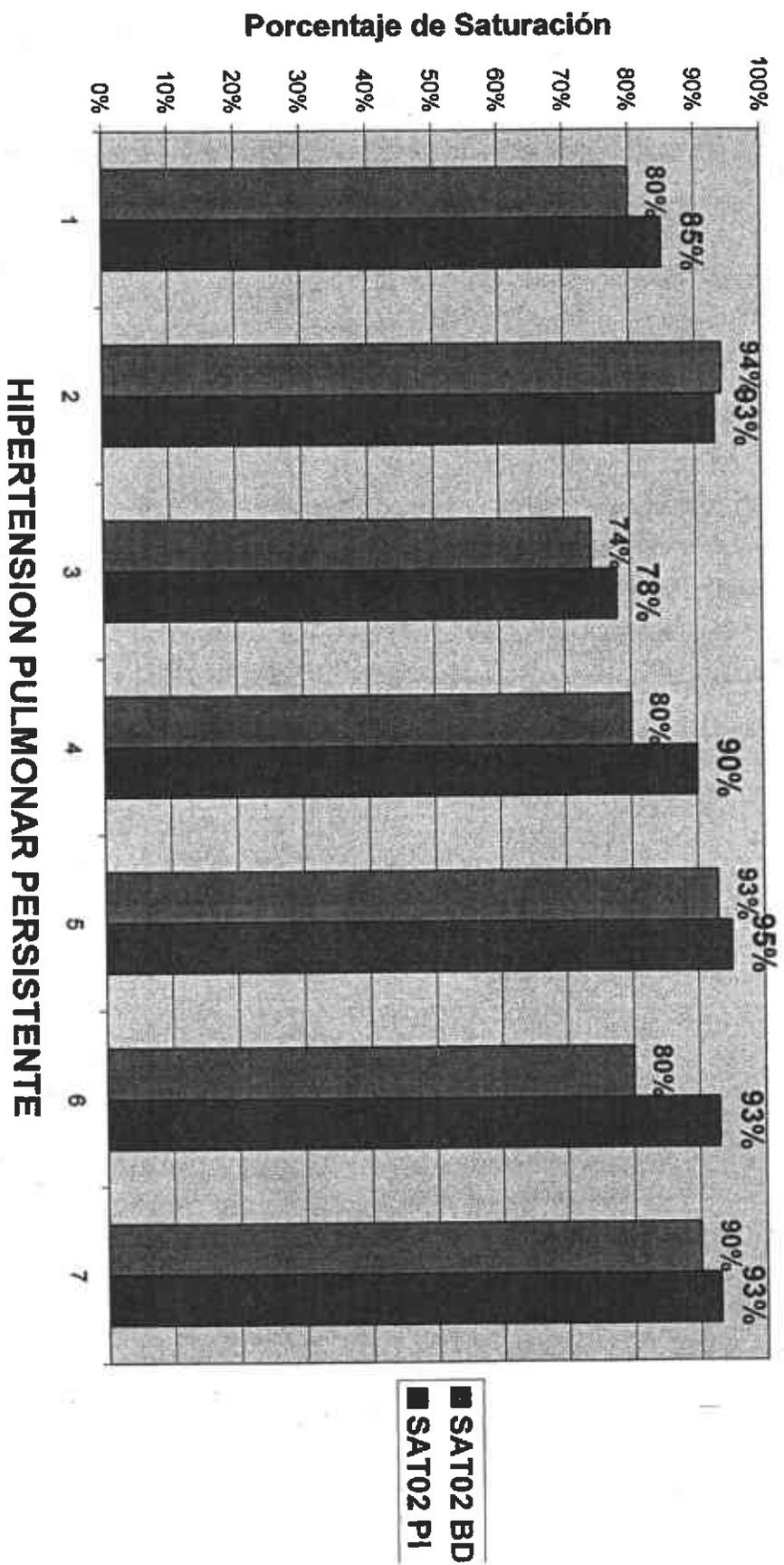
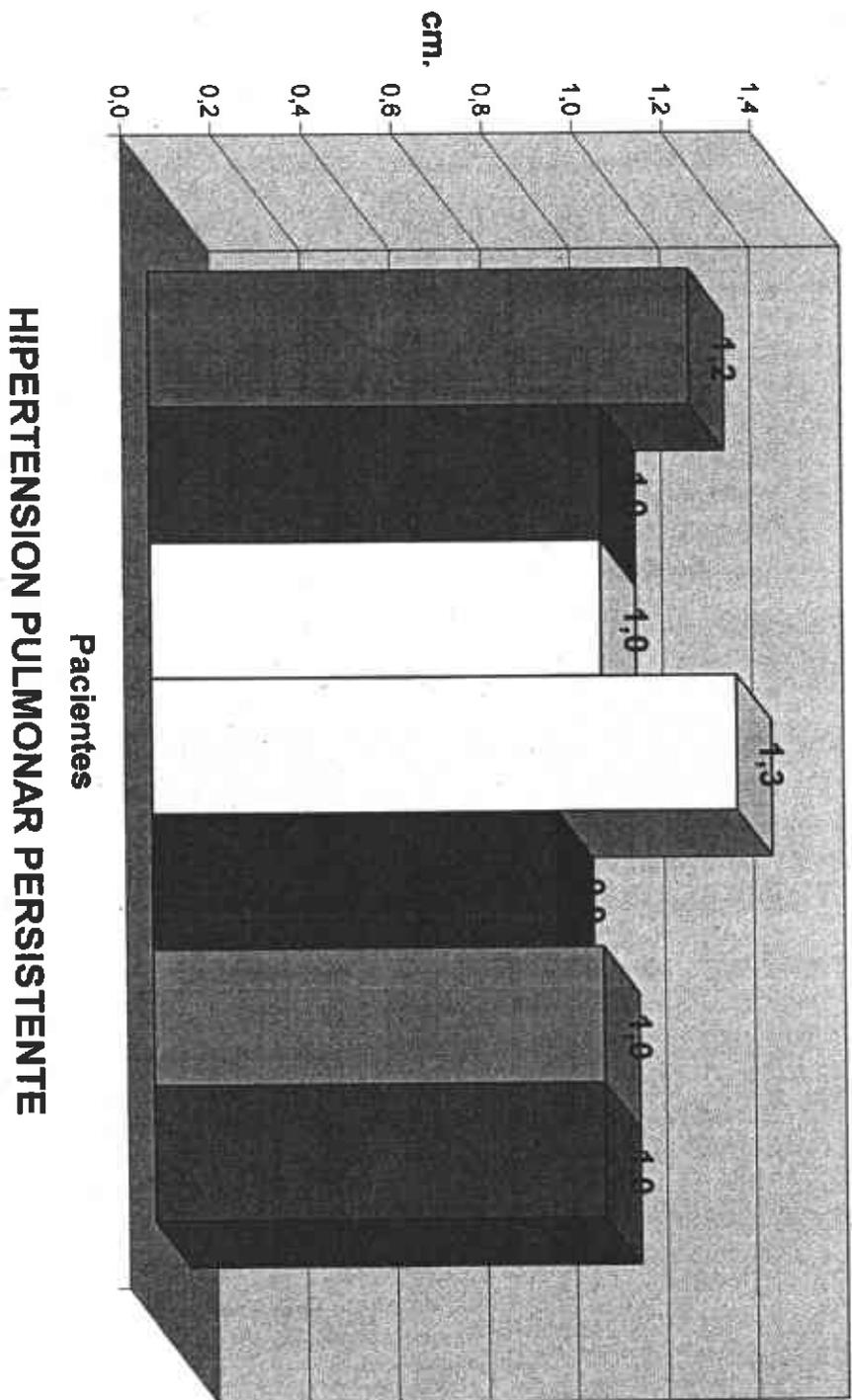
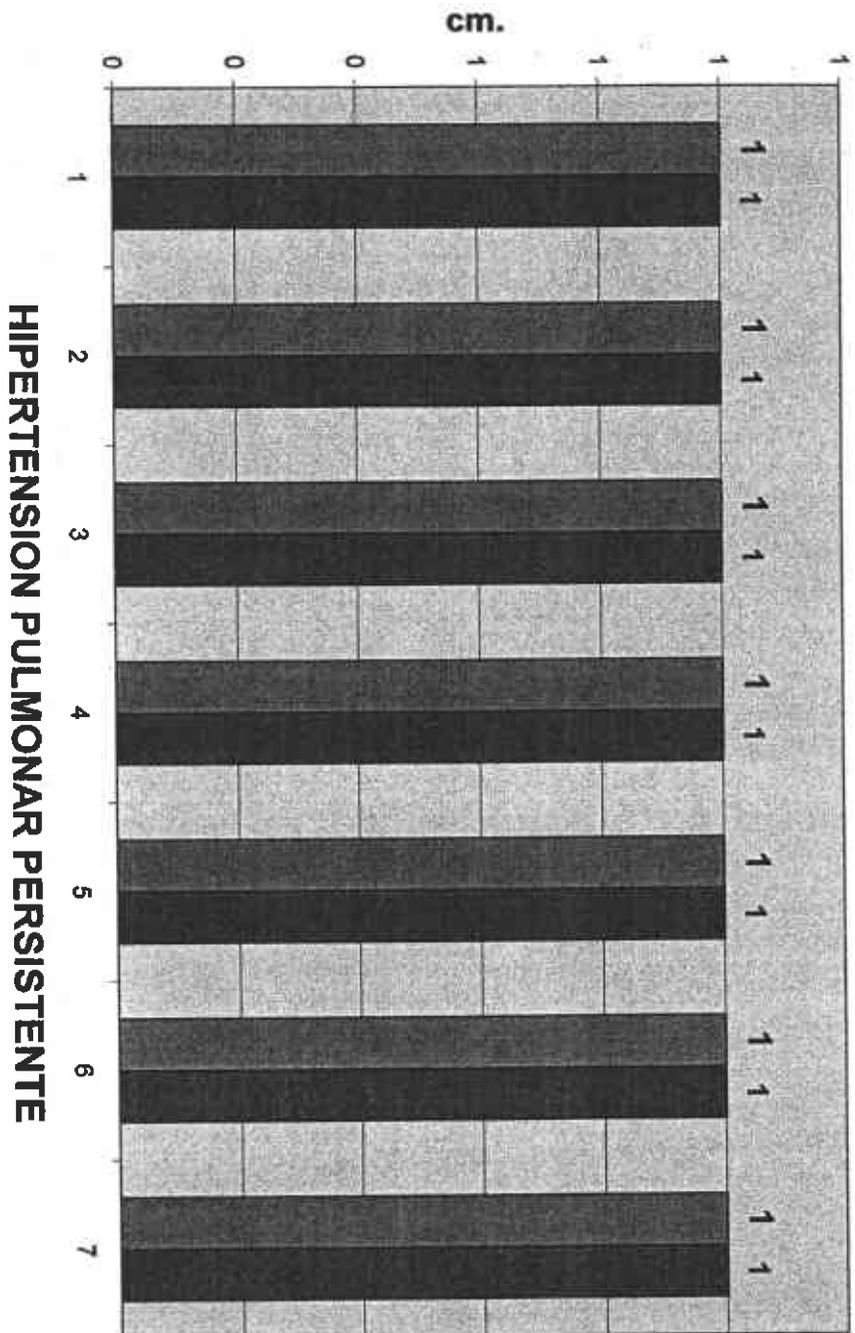


Gráfico no. 9 Tamaño Vent. Derecho
n=7



- Pac.1
- Pac.2
- Pac.3
- Pac.4
- Pac.5
- Pac.6
- Pac.7

**Gráfico no.10 Relación Ao/Ap
n=7**



■ Arteria Aorta
■ Arteria Pulmonar

**Gráfico no. 11 Relación Velocidad Ap/Ao
n=7**

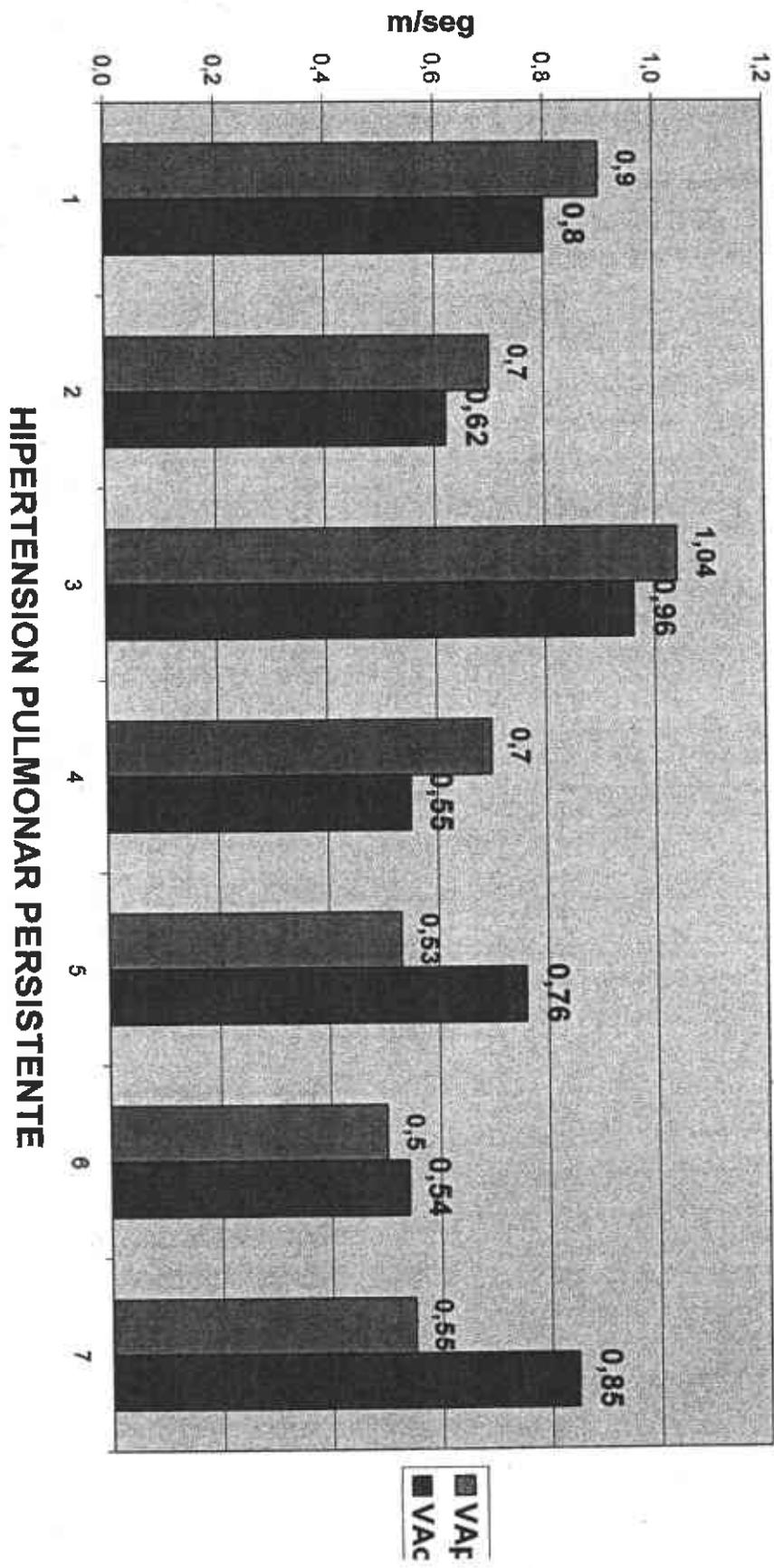


Gráfico no.12 Insuf. Tricuspídea
n=7

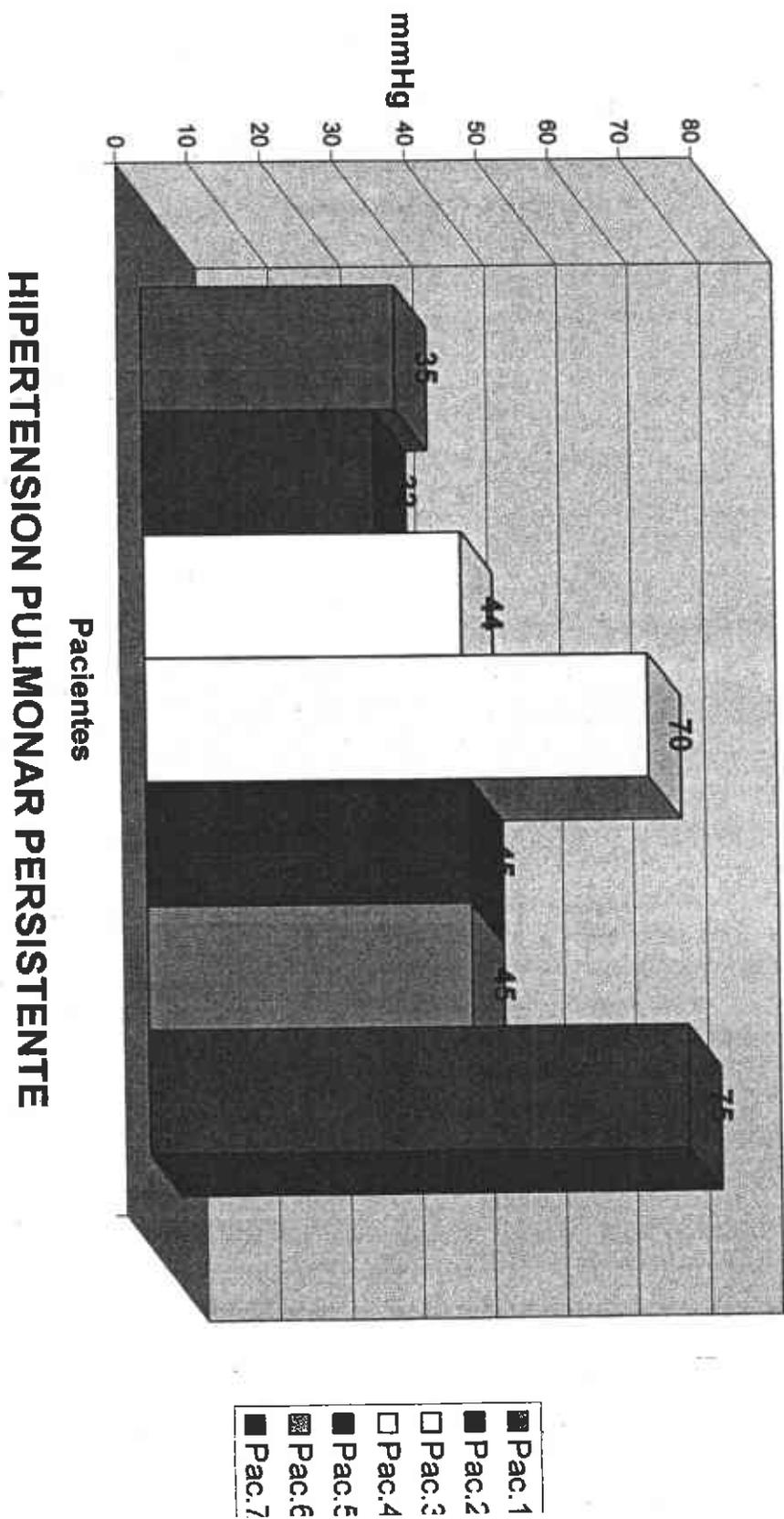
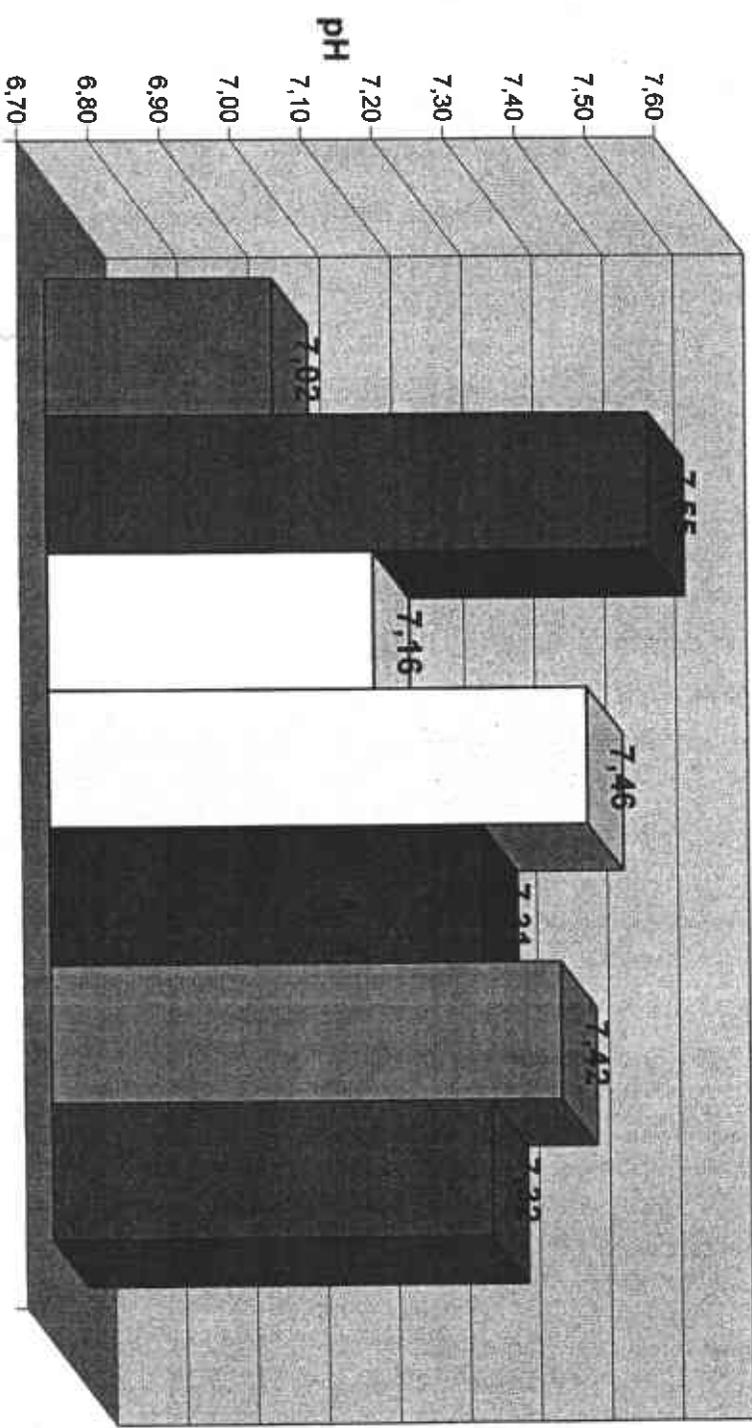


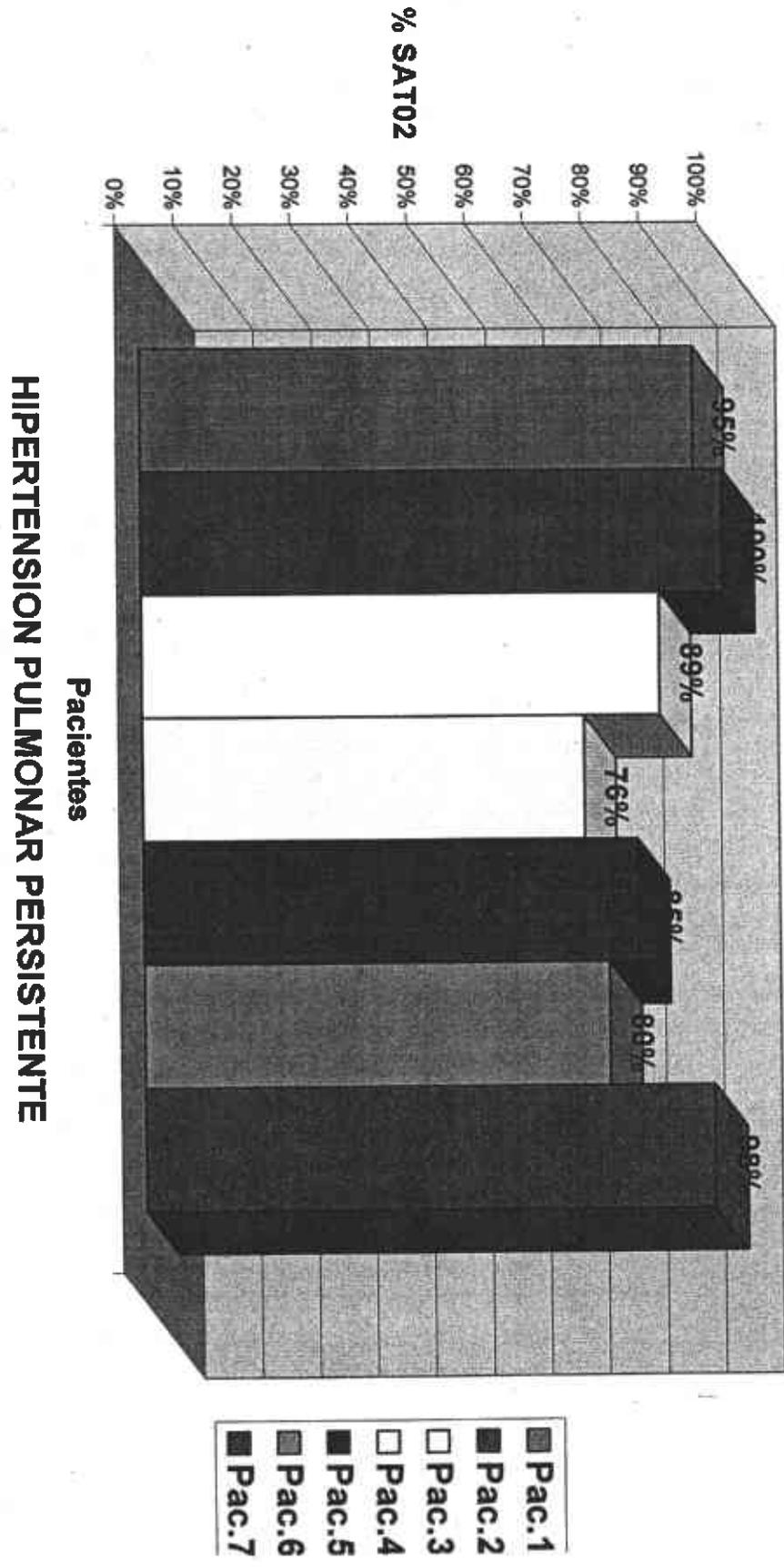
Gráfico no.13 Gasometría Arterial (pH)
n=7



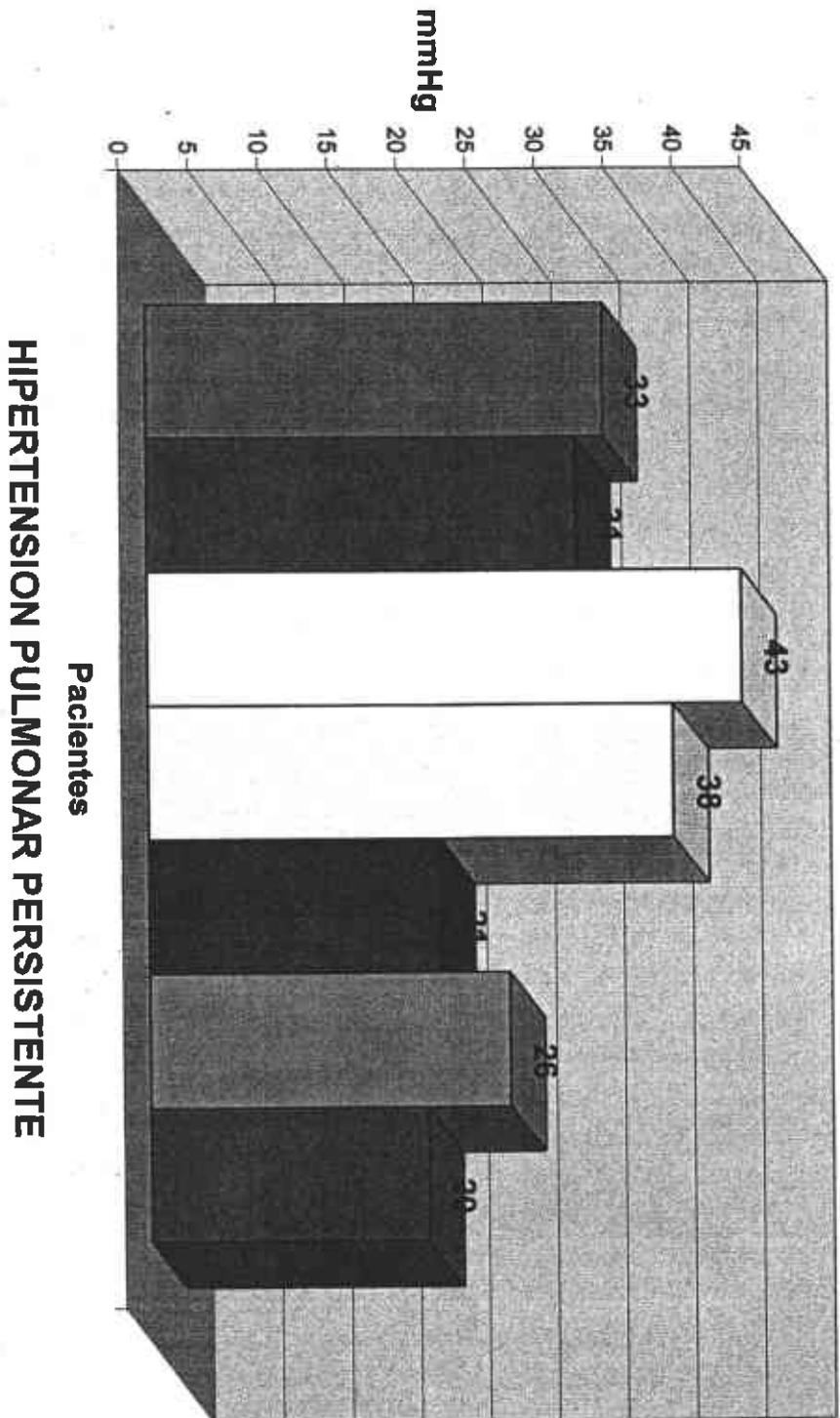
Pacientes
HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE

- Pac.1
- Pac.2
- Pac.3
- Pac.4
- Pac.5
- Pac.6
- Pac.7

Gráfico no.14 Gasometría Arterial (SAT02)
n=7



**Gráfico no.15 Gases arteriales (PCO2)
n=7**



- Pac.1
- Pac.2
- Pac.3
- Pac.4
- Pac.5
- Pac.6
- Pac.7

**Gráfico no.16 Gasometría Arterial (HCO₃)
n=7**

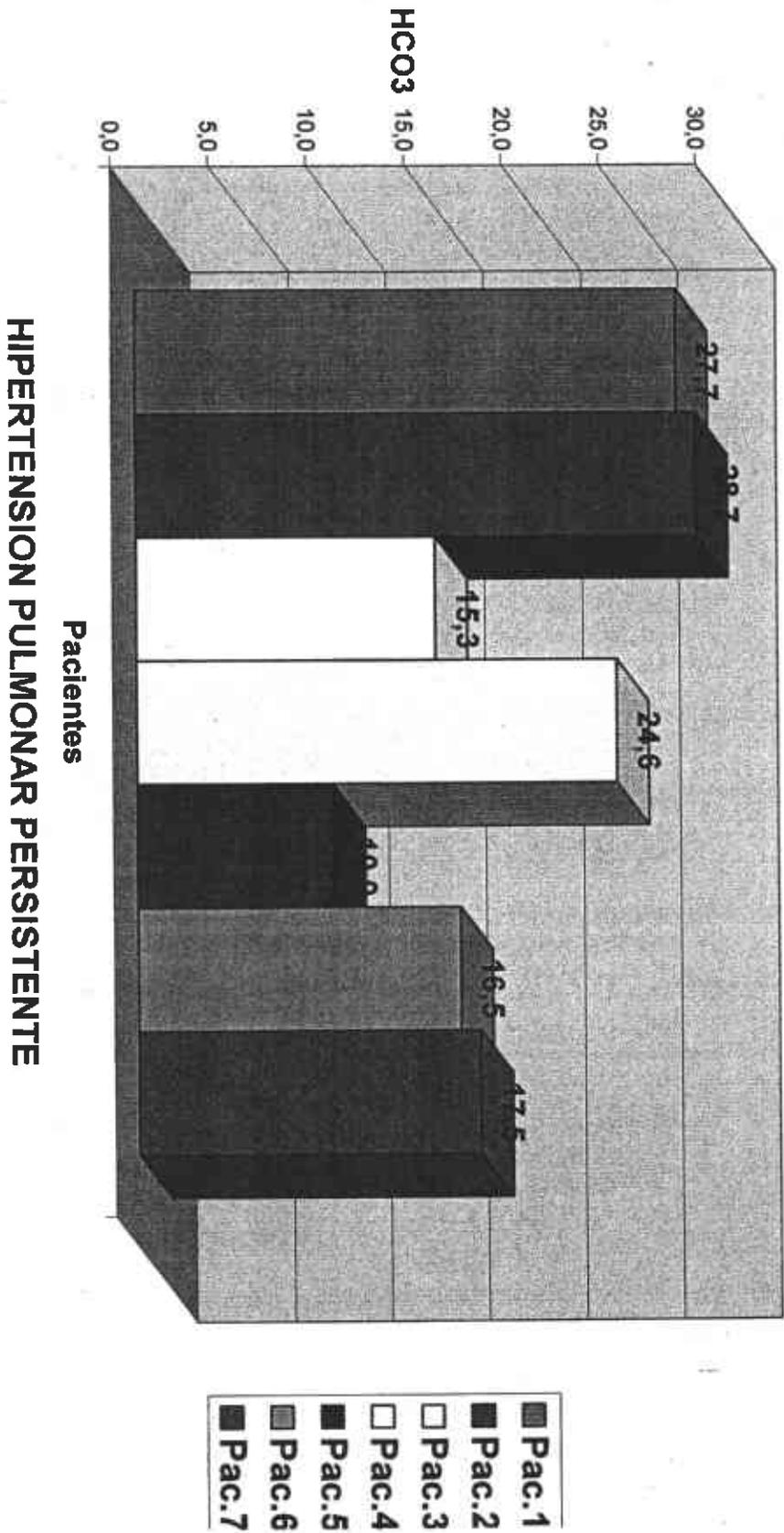
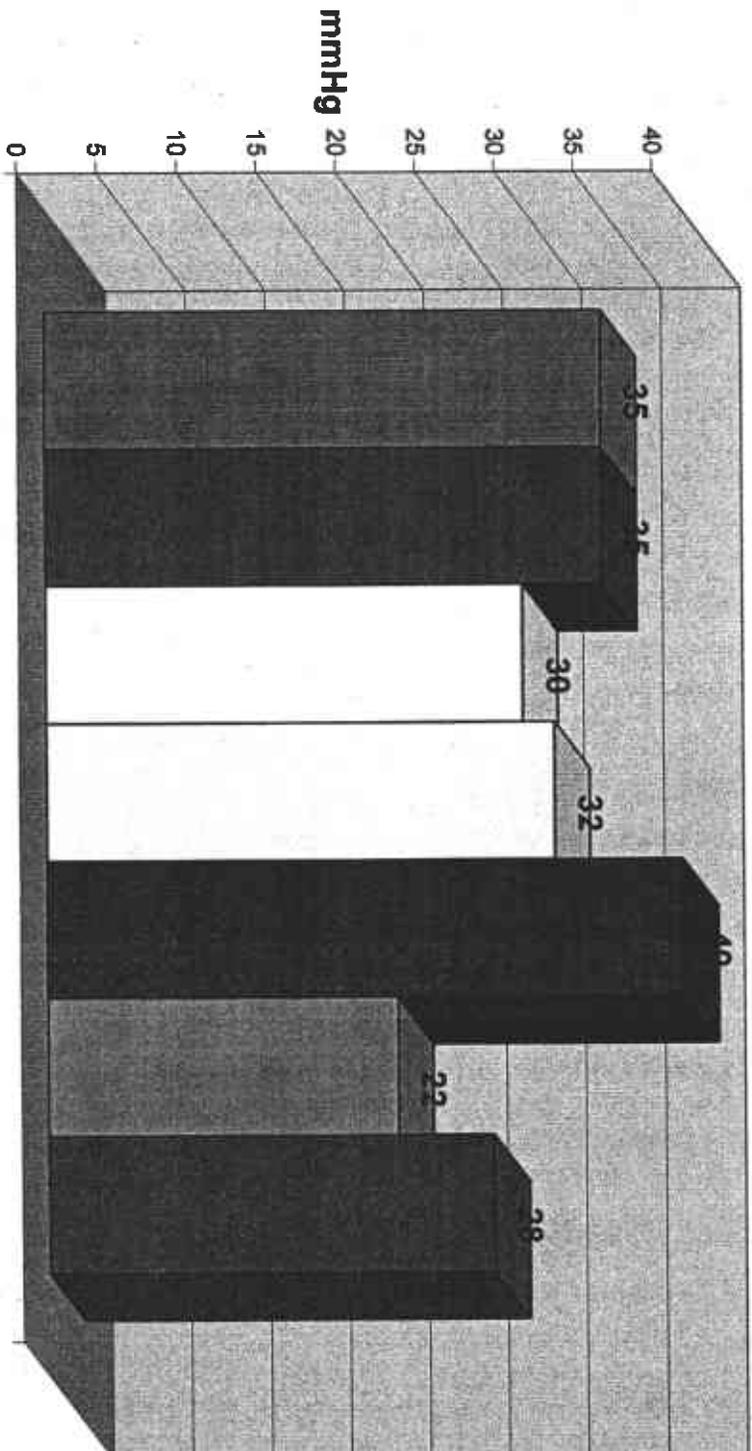


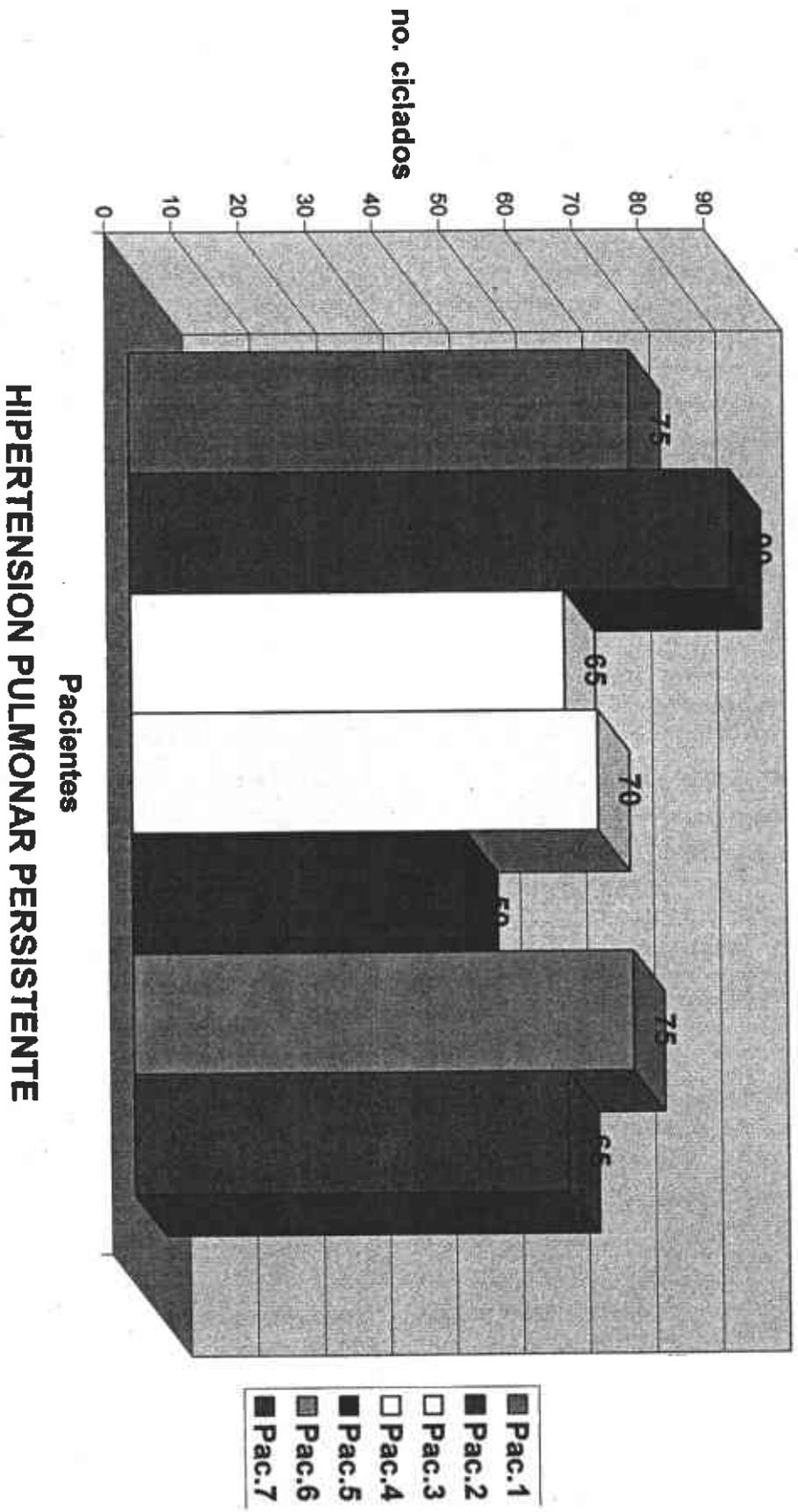
Gráfico no.17 Parámetros Ventilatorios (Pip)
n=7



Pacientes
HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE

- Pac.1
- Pac.2
- Pac.3
- Pac.4
- Pac.5
- Pac.6
- Pac.7

Gráfico no. 18 Parámetros Ventilatorios (FC)
n=7



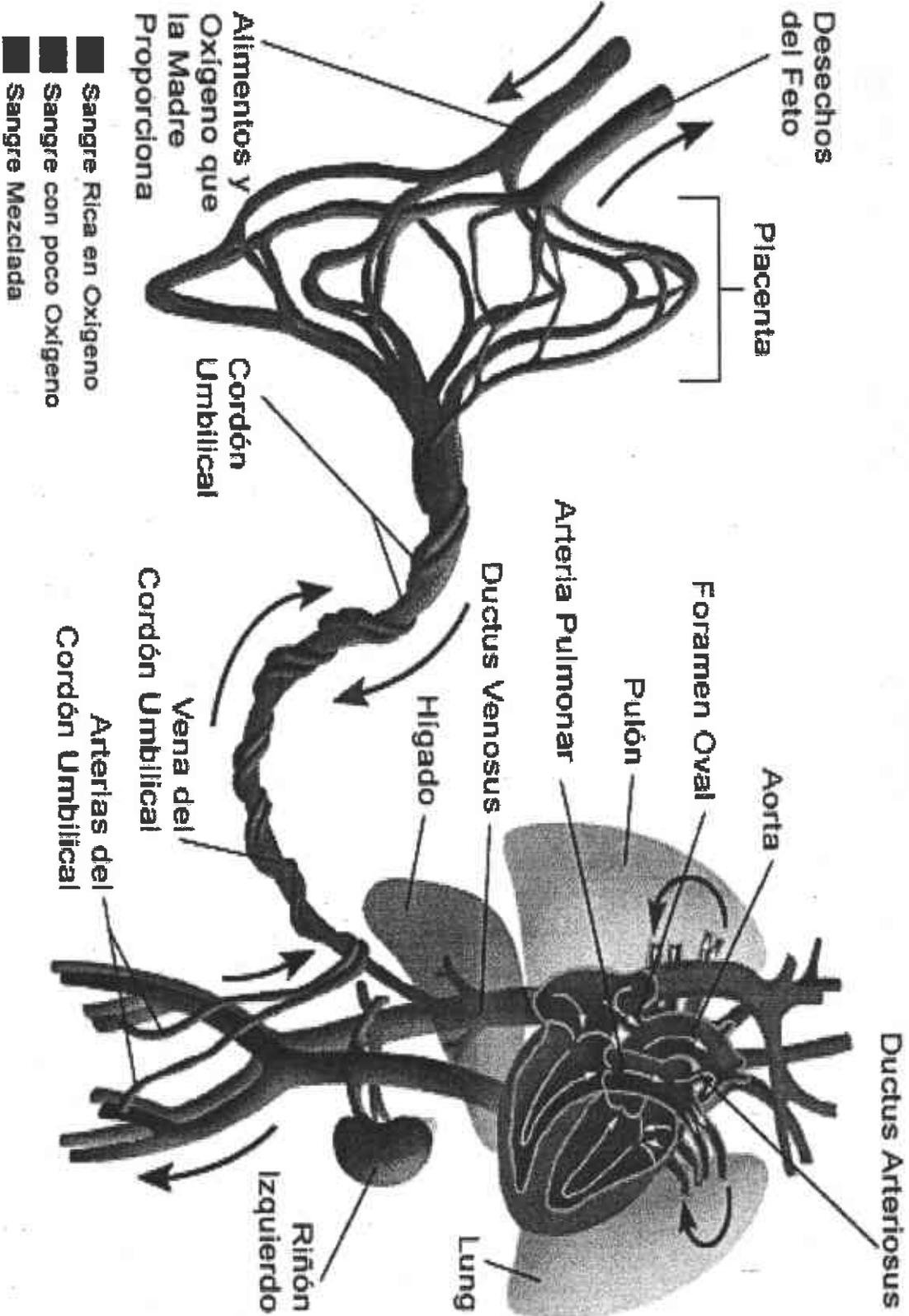
HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE

Pacientes

- Pac.1
- Pac.2
- Pac.3
- Pac.4
- Pac.5
- Pac.6
- Pac.7

FIGURA No. 1

Circulación en el Feto



DISCUSION:

La Hipertensión Pulmonar Persistente del Neonato, aparece en los recién nacidos pretérmino, término y posttérmino con asfixia de parto, neumonía por aspiración, sepsis por Streptococcus del grupo B, enfermedad de la membrana hialina, hipoglucemia, policitemia e hipoplasia pulmonar por hernia diafragmática, pérdida del líquido amniótico, oligohidramnios o derrames pleurales. La evolución final de los niños con Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) depende de la encefalopatía hipóxico-isquémica asociada y de la capacidad para reducir la resistencia vascular pulmonar. El pronóstico a largo plazo de los recién nacidos con HPPN que sobreviven al tratamiento con hiperventilación es comparable al de los que sufren enfermedades de gravedad equivalente (por ejemplo asfixia de parto, hipoglucemia, policitemia). Cuando el tratamiento se hace con OMEC, el pronóstico es también favorable; el 85-90% de los niños sobreviven y el 70-75% de los supervivientes son normales al año de vida, esto en países desarrollados. Los recién nacidos con hernia diafragmática y HPPN grave tienen mal pronóstico con mortalidad arriba del 95% y su PCO₂ pre y postquirúrgico supera los 40mmHg a pesar de la ventilación mecánica. Estos pacientes pueden responder a la OMEC, pero algunos no pueden vivir sin la

derivación o mueren al interrumpirla. En estos niños puede resultar beneficioso el trasplante pulmonar(8).

Sabemos que en nuestro medio hospitalario no podemos adquirir este tipo de procedimientos, por su difícil acceso y altos costos, sin embargo, tenemos tratamientos alternativos los cuales podrían ayudarnos a disminuir dicha utilización de procedimientos mediante el uso, aunado al tratamiento establecido para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en éste hospital, del **Citrato de Sildenafil** como vasodilatador arterial pulmonar. Esto nos traería, tanto al servicio de neonatología como cardiología pediátrica, medidas y tratamientos más al alcance de los familiares del paciente y personal médico de éste hospital, pudiendo obtener buenos resultados en nuestro campo neonatal, y tratar de evitar complicaciones y mejorar nuestro manejo en paciente con Hipertensión Pulmonar Persistente Del Recién Nacido.

Es importante mencionar, que en estudios anteriores, se había mencionado al recién nacido a término con más casos de HPPN, sin embargo ahora la tendencia es diferente, ya que en nuestra investigación y literatura actual, este ha virado principalmente a los recién nacidos pretérmino como la edad gestacional mas frecuente para la aparición de HPPN. Esto puede ser debido al gran aumento de nacimientos vivos pretérmino en este hospital y la incorporación del servicio de perinatología en este hospital desde 1995, lo cuál

vino a aumentar la atención oportuna intrahospitalaria de madres embarazadas con productos pretérmino y el rápido manejo de ellos en el servicio de Neonatología. Sin embargo, las condiciones para adquirir medicamentos, principalmente factor surfactante en las primeras horas de vida, la falta o disminución de recursos hospitalarios, hacen un pronóstico desfavorable en estos pacientes, condicionando así, posibilidades muy altas para desarrollo de HPPN y pronóstico sombrío.

CONCLUSIONES

Podemos concluir pues ,que la mortalidad de los pacientes pretérmino y de término con HPPN continúa siendo ,elevado en nuestro Hospital. La relación masculino – femenino en la presentación de HPPN se apega bastante a la literatura, siendo en esta ocasión de 6:1, el factor condicionante más común en los recién nacidos pretérmino con HPPN es la enfermedad de membrana hialina grado II.

Como se comentó anteriormente, la ecocardiografía es una valiosa herramienta para corroborar diagnóstico de HPPN, ya que en todos los pacientes que se sospechaba de dicha patología, se comprobó de manera clara. Mediante la insuficiencia tricuspídea, se determina la velocidad de regurgitación, que al utilizar la Ecuación de Bernulli, tenemos el gradiente de

vino a aumentar la atención oportuna intrahospitalaria de madres embarazadas con productos pretérmino y el rápido manejo de ellos en el servicio de Neonatología. Sin embargo, las condiciones para adquirir medicamentos, principalmente factor surfactante en las primeras horas de vida, la falta o disminución de recursos hospitalarios, hacen un pronóstico desfavorable en estos pacientes, condicionando así, posibilidades muy altas para desarrollo de HPPN y pronóstico sombrío.

CONCLUSIONES

Podemos concluir pues ,que la mortalidad de los pacientes pretérmino y de término con HPPN continúa siendo ,elevado en nuestro Hospital. La relación masculino – femenino en la presentación de HPPN se apega bastante a la literatura, siendo en esta ocasión de 6:1, el factor condicionante más común en los recién nacidos pretérmino con HPPN es la enfermedad de membrana hialina grado II.

Como se comentó anteriormente, la ecocardiografía en una valiosa herramienta para corroborar diagnóstico de HPPN, ya que en todos los pacientes que se sospechaba de dicha patología, se comprobó de manera clara. Mediante la insuficiencia tricuspídea, se determina la velocidad de regurgitación, que al utilizar la Ecuación de Bernulli, tenemos el gradiente de

presión para cuantificar con certeza la presión pulmonar. Así también es un valioso estudio para la evaluación subsiguiente de los pacientes con este mal. Existen otros valores ecocardiográficos que nos ayudan a determinar la HPPN, pero el parámetro 100% confiable es la insuficiencia tricuspídea. En la mayoría de ellos se correlacionó la gasometría, cuadro clínico y ecocardiográfico de HPPN. Sin embargo, la importancia radica principalmente en la sospecha clínica ante pacientes con antecedentes perinatales condicionantes de HPPN y su mejor abordaje oportuno de estos pacientes. Desafortunadamente no se pudo comprobar en estos resultados preliminares la utilidad significativa de Citrato de Sildenafil en pacientes con HPPN, sin embargo la literatura de manera científica, apoya el uso de este medicamento en estos padecimientos, claro está, sería de mayor utilidad al hacerlo de manera simultánea con el uso de óxido nítrico para disminuir de manera notable las presiones vasculares pulmonares en la HPPN y un destete exitoso del óxido nítrico, el cuál no contamos en nuestro medio por limitaciones económicas. Nuestra estrategia a seguir es: continuar con el trabajo de investigación en la recopilación de mayor número de pacientes para el estudio y aplicación de Citrato de Sildenafil en HPPN, y así poder brindar mejor pronóstico y tratamiento disponibles para HPPN en el servicio de Neonatología.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Moss: HEART DISEASE IN INFANTS, CHILDREN AND ADOLESCENTS; Editorial Williams and Wilkins, 6ta Edición; Cap 67; Páginas 1347-1361; 2001.
- 2.- Martín Pedro Moya*: HIPERTENSION PULMONAR; *Coordinador UTI, Servicio de Neonatología, HUMN, UNC, Córdoba, Argentina, 2003.
- 3.- Sanjay Mehta, MD: SILDENAFIL FOR PULMONARY ARTERIAL HIPERTENSION, EXCITING BUT PROTECTION REQUIRED; **The Am College Of The Chest Physicians Journal**, Volume 123, Número 4, Abril 2003.
- 4.- A. Moreno Galdó*: HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA; *Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Materno-Infantil Vall d' Hebron. Barcelona. **Anales Españoles De Pediatría**, Vol. 56, Suplemento 2, 2002.
- 5.- Hiroshi Watanabe, MD,PhD*: SILDENAFIL FOR PRIMARY AND SECONDARY PULMONARY HIPERTENSION. *Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics and the Department of Internal Medicina III, Hamamatsu University School of Medicine. **American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics**; Volume 71, Número 5, 2002.

6.- W.D Carroll, R. Dhillon*: SILDENAFIL AS A TREATMENT FOR PULMONARY HYPERTENSION. **Department of Respiratory Medicine, Birmingham. Childrens Hospital, Steelhouse Lane, UK. Arch Dis Child; Vol. 88, Páginas 827-828, 2003.*

7.- J.N. Travadi*: PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS FOR PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN. **Department of Neonatal Paediatrics, King Edward Memorial Hospital for Women, Subiaco, Western Australia, Australia. Pediatric Pulmonology; Vol. 36, Páginas 529-535, 2003.*

8.- Nelson: HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL (HPPN); **Tratado de Pediatría**; Vol. 1, Capítulo 97.7, Edición 16va., páginas 556-558, 2001

9.- Wessel L. David: VIAGRA PARA HIPERTENSION PULMONAR: THE ROLE OF cGMP AND THE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS. **Harvard Medical School.**

Dirección WWW.sociedadmedicallanquihue.cl/neonatologia/NEONATAS/neonatas171202.html

- 10.- Steinborn H. Robin, MD: HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO; OXIDO NITRICO Y LA ENDOTELINA EN LA FISIOPATOLOGIA Y EL TRATAMIENTO. **Clínicas de Perinatología: Medidores de la Inflamación En La Salud Y Enfermedades Perinatales; Vol 2; Pag. 381 – 397; Editorial Interamericana; 1995.**
- 11.- Figueras, J. Dr: HIPERTENSION PULMONAR DEL RECIEN NACIDO. Sección Neonatología. Servicio Pediatría U. Integrada. ICGON. Enero 2000.
- 12.- Mullershausen, Florian, PhD: INHIBITION OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 BY THE ACTIVATOR OF NITRIC OXIDE – SENSITIVE GUANYLYL CYCLASE BAY 41 – 2272. **Jour Circulation; Vol. 109; Pag. 1711 – 1713; 2004. Disponible en <http://www.circulation.org>**
- 13.- Munzel, Thomas, MD: PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF VASCULAR SIGNALING CONTROLLED BY CYCLIC GUANOSINE 3', 5' – CYCLIC MONOPHOSPHATE – DEPENDENT PROTEIN KINASE. **Jour Circulation; Vol. 108; Pag. 2172 – 2183; 2003. Disponible en <http://www.circulation.org>**

14.- Schultze- Neick, Ingram, MD: INTRAVENOUS SILDENAFIL ISA POTENT PULMONARY VASODILATOR IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE. **Jour Circulation**; Vol. 108; Pag. 167-173. 2003.

Disponible en <http://www.circulation.org>

15.- A. Sebkhii, PhD: PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 AS A TARGET FOR THE TREATMENT OF HYPOXIA – INDUCED PULMONARY HYPERTENSION. **Jour Circulation**; Vol. 107; Pag. 3230-3225; 2003.

Disponible en <http://www.circulation.org>

16.- Kaisers Udo, MD: SELECTIVE PULMONARY VASODILATION IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. **Crit Care Med**; Vol. 31; No. 4; Pag. 337-342; 2003.

17.- Pedro de Sarasqueta*Dr: EVOLUCION DEL GASTO VENTRICULAR IZQUIERDO EN NEONATOS CON HIPERTENSION PULMONAR.

**Area de Neonatología. Servicio de Cardiología Hospital Nacional de Pediatría Prof.*

Dr. Juan P. Garrahan. Arch. argent. pediatr; Vol. 100; 2002.

18.- Schalcher Christoph: INTERACTION OF SILDENAFIL WITH cAMP – MEDIATED V ASODILATION *IN VIVO*. **Jour Hypertension**; Vol. 40; Pag. 763 – 767; 2002. *Disponible en <http://www.hypertensionaha.org>*

- 19.- Tworetzky, Wayne: INHALED NITRIC OXIDE IN NEONATES WITH PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION. **The Lancet**; Vol. 357; January 13; 2001.
- 20.- Ichinose Fumito, MD: NEBULIZED SILDENAFIL IS A SELECTIVE PULMONARY VASODILATOR IN LAMBS WITH ACUTE PULMONARY HYPERTENSION. **Crit Care Med**; Vol. 29; No. 5; 2001.
- 21.- Kageyama, Kyoko, MD: FACTORS CONTRIBUTING TO SUCCESSFUL DISCONTINUATION FROM INHALED NITRIC OXIDE THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY. **Pediatric Critical Care Medicine**; Vol. 5; No. 4; Pag. 351 – 355; July 2004.
- 22.- Matot, Idit, MD: PULMONARY RESPONSES TO SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE – 5 AND PHOSPHODIESTERASE – 3 INHIBITORS. **Chest**; Vol. 125; No. 2; Pag. 644 – 651; February 2004.
- 23.- Keller L. Roberta, MD*: TREATMENT OF REBOUND AND CHRONIC PULMONARY HYPERTENSION WITH ORAL

SILDENAFIL IN AN INFANT WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA. * *From The Cardiovascular Research Institute and the Department of Pediatrics, The University of California San Francisco, San Francisco, CA.* **Pediatric Critical Care Medicine**; Vol. 5; No. 2; Febrero 2004.

- 24.- Schnitzler J. Eduardo: **CUIDADOS INTENSIVOS PEDIATRICOS.** Capítulo 7 – B Oxido Nítrico; Pag: 110 – 117; Editorial Mc-Graw – Hill; 2001.
- 25.- Herrera Vicharelli, Elsa Dr: **HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO; DIAGNOSTICO CLINICO – ECOCARDIOGRAFICO Y TRATAMIENTO. Tesis No. HIES – 01 – T262;** Hospital Infantil del Estado de Sonora; Noviembre 2000.
- 26.- Park K. , Myung*: **CARDIOLOGIA PEDIATRICA. MANUAL PRACTICO DE MOSBY.** **Professor of Pediatrics, Division of Cardiology University of Texas Health Science Center, San Antonio Texas.* Editorial Elsevier; Pag: 243 – 248. 3era Edición; 2003.
- 27.- Gomella · Cunningham · Eyal · Zenk: **NEONATOLOGIA;** Cap. 62 Anomalías Cardíacas; Editorial Panamericana; 4ta Edición; Pag 409 – 415; 2003.

- 28.- Silverman H. Norman*: **PEDIATRIC ECHOCARDIOGRAPHY;**
**Professor of Pediatrics and Radiology (Cardiology). Pediatric Echocardiography Laboratory. Cap. 2 Quantitative Methods to Enhance Morphological Information Using Ultrasound; Editorial Williams & Wilkins; 1er Edición; 1993.*
- 29.- Fuentes Colín, Hipólito Dr: **HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO. REVISION DE 41 CASOS.**
Tesis No. HIES – 97 - T161. Hospital Infantil del Estado de Sonora; Febrero 1997.
- 30.- Narang A. Bhakoo: **PERSISTENT PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION OF THE NEWBORN.** **Indan J Pediatric; Vol. 59; Pag. 735 – 739; 1992.**