



**HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MEDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO:

**SILDENAFIL COMO VASODILATADOR PULMONAR
EN HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE
DEL RECIÉN NACIDO.**

DR. VICTOR JAVIER FLORES CRUZ.

ASESORES:

DR. RODRIGO SANTAMARIA MUÑOZ.

DR. JOSÉ MANUEL DIAZ GÓMEZ.

DRA. LEOVA PACHECO GIL.



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MEDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO:

**SILDENAFIL COMO VASODILATADOR PULMONAR
EN HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE
DEL RECIÉN NACIDO.**

DR. VICTOR JAVIER FLORES CRUZ.

ASESORES:

**DR. RODRIGO SANTAMARIA MUÑOZ.
DR. JOSÉ MANUEL DIAZ GÓMEZ.
DRA. LEOVA PACHECO GIL.**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: DR. VICTOR JAVIER FLORES CRUZ.
FECHA: AGOSTO DE 2009

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2009.

Dedicatorias:

A Dios:

Por estar junto a mí en cada momento de mi vida.

A la mujer de mi vida:

Por tu amor y cariño que son
mi fuerza día con día.

A mi hijo:

Por todos los momentos no compartidos.
Con todo mi amor.
Este logro es tuyo.

A mis Padres y Hermanos:

Por todo el apoyo y cariño incondicional
que me han brindado.

A mis compañeros de Residencia:

Por los conocimientos y momentos v
A todos Gracias.

Agradecimientos:

- Agradezco de manera especial al Dr. Rodrigo Santa María Muñoz, por la confianza y apoyo como mi Asesor de Tesis.
- Al Dr. José Manuel Díaz Gómez y a la Dra. Leova Pacheco Gil por su gran apoyo en la realización de este trabajo de Investigación.
- Hago mención especial de agradecimiento para el Dr. Borbolla Sala, por su invaluable apoyo y orientación metodológica, a su paciencia y profesionalismo.
- Especialmente a cada Niño que toco mis manos, pues su enfermedad y sufrimiento fueron mis mejores cátedras, cada uno de ellos me brindó las mejores enseñanzas que obtuve en mi formación como Pediatra y ser humano. Ellos son mis mejores Maestros.

INDICE

| | |
|-------------------------------------------|----|
| I RESUMEN..... | 3 |
| II ANTECEDENTES | 4 |
| III MARCO TEORICO..... | 6 |
| IV JUSTIFICACIÓN..... | 38 |
| V PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 40 |
| VI OBJETIVOS..... | 42 |
| a) General. | |
| b) Específicos. | |
| VII HIPÓTESIS..... | 42 |
| VIII METODOLOGÍA..... | 43 |
| a) Diseño de trabajo. | |
| b) Universo de trabajo. | |
| c) Muestra de trabajo. | |
| d) Criterios de inclusión. | |
| e) Criterios de eliminación. | |
| f) Operacionalización de las variables. | |
| g) Definición de variables. | |
| h) Diseño e Instrumento de medición. | |
| i) Análisis estadístico. | |
| j) Consideraciones éticas. | |
| IX RESULTADOS..... | 49 |
| X DISCUSIÓN | 60 |
| XI CONCLUSIONES..... | 63 |
| XII BIBLIOGRAFÍA..... | 65 |
| XIII CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 71 |
| XIV ANEXOS..... | 72 |
| Anexo 1. Hoja de recolección de datos. | |
| Anexo 2. Hoja de autorización de estudio. | |

Resumen.

Título. Sildenafil como vasodilatador pulmonar en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente.

Introducción. La HPPRN es consecuencia de una alteración en la transición circulatoria perinatal fetal-neonatal, normal. Se caracteriza por aumento de la resistencia vascular pulmonar al nacer. En la UCIN del Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, la HPPRN constituye la primera causa de muerte. El tratamiento de elección es la administración de Óxido Nítrico y ventilación de alta frecuencia. Se ha iniciado el uso de sildenafil oral para el manejo de la HPPRN, con las ventajas de bajo costo, así como el conveniente de la vía oral sin ninguna correlación de la necesidad de manejar ventilación de alta frecuencia.

Objetivo. Evaluar la eficacia del sildenafil oral como vasodilatador pulmonar en recién nacidos de término con HPPRN.

Material y métodos. Estudio de tipo prospectivo, longitudinal, analítico, experimental. El universo lo constituye los recién nacidos atendidos en la UCIN del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”. Como muestra se tomará a todos los pacientes con diagnóstico de HPPRN, con Índice de Oxigenación > 13 y saturación de oxígeno arterial menor de 85%. A estos pacientes se les administro sildenafil vía oral a 2 mg/kg/dosis por un total de 8 dosis. Se registro el Índice de Oxigenación, pO₂, pCO₂, pH, Sat.O₂, parámetros ventilatorios PIP, PEEP, ciclados ventilatorios y FiO₂ administrado. Se registraron los datos antes de la primera dosis de sildenafil posteriormente un registro de los mismos cada 6 hrs durante 48 hrs.

Resultados. Se incluyeron 15 recién nacidos con diagnóstico de HPPRN a los cuales se administró sildenafil oral a 2 mg/kg/dosis por un total de 8 dosis. Se observó mejoría significativa en la reducción del índice de oxigenación, así como una mejoría en los niveles de pH arterial, así como en los niveles de presión arterial de oxígeno y saturación de oxígeno arterial, se observó además reducción en los niveles de bióxido de carbono arterial. En relación a los parámetros de ventilación estos lograron reducirse de forma progresiva conforme se administro el sildenafil.

Conclusión. El sildenafil administrado por vía oral muestra utilidad en el manejo de neonatos con hipertensión pulmonar persistente, manifestado por una mejoría en los parámetros gasométricos y en la disminución progresiva en los parámetros de ventilación mecánica que reciben los pacientes con esta patología.

Antecedentes.

El sildenafil es el primer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que desde sus inicios pasó a ser un medicamento de gran demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil (Viagra), y más recientemente con un nombre comercial diferente (Revatio) a ser una terapia oral, muy efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en adultos¹. El sildenafil también ha sido administrado a recién nacidos por vía oral durante los últimos 2 a 4 años como una terapia potencial para la hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN)¹.

La incidencia de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido de término, varía en las diferentes comunicaciones entre 0.43 a 6.8 por cada 1000 nacidos vivos².

La PDE-5 es uno de los reguladores claves de la vasodilatación posnatal de las arterias pulmonares inducida por óxido nítrico; la inhibición de la PDE-5 puede producir vasodilatación aún en ausencia de endotelio funcional y puede potenciar la respuesta vasorrelajante al óxido nítrico exógeno y al nitroprusiato; este efecto benéfico también se ha mostrado en adultos humanos¹. Un estudio aleatorizado de diseño cruzado en adultos mostró que el sildenafil oral mejora significativamente la tolerancia al ejercicio, el índice cardíaco y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria¹.

En otro estudio aleatorizado el sildenafil produjo principalmente vasodilatación pulmonar y mejora del intercambio gaseoso en pacientes con fibrosis pulmonar grave e hipertensión pulmonar secundaria¹.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente ha evolucionado en los últimos 10 a 15 años pero la mortalidad presentada permanece entre un 10-20% o incluso algo mayor³. La mortalidad de la hipertensión arterial varía de acuerdo a los índices de cada institución sin embargo esta oscila entre un 10 a 20%². En la actualidad el tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar persistente es la ventilación de alta frecuencia más óxido nítrico⁴ en unidades que dispongan de estos recursos. En muchas unidades de cuidados intensivos neonatales como la nuestra, se carece de la utilización de óxido nítrico¹, esto principalmente por sus altos costos.

En algunas publicaciones entre 1999 y 2002 han sugerido los beneficios potenciales del sildenafil oral^{5,6} como vasodilatador pulmonar selectivo, mostrándolo tan efectivo como el óxido nítrico inhalado.

El sildenafil ha sido iniciado en la terapéutica de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en los últimos 2-4 años, sin embargo su estudio para este fin no ha sido completa ni sistemáticamente evaluado¹, ya que el único estudio aleatorizado en neonatos se publicó solo muy recientemente.

En México se reporta un estudio en donde se administró sildenafil como fármaco vasodilatador pulmonar en 13 neonatos con hipertensión pulmonar persistente con resultados alentadores⁷.

En nuestra unidad de terapia intensiva neonatal recientemente se ha iniciado el uso del sildenafil a dosis de 2 mg por kilo por dosis cada 6-8 horas¹, sin embargo no contamos con un estudio controlado.

Marco teórico.

La Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es consecuencia de una alteración en la transición circulatoria perinatal fetal-neonatal, normal. Este proceso se caracteriza por un aumento persistente de la resistencia vascular pulmonar al nacer. La mejora del tratamiento ventilatorio, el tratamiento con óxido nítrico inhalado y la oxigenación por membrana extracorpórea, han dado lugar a una mayor supervivencia, de neonatos con hipertensión pulmonar persistente. Los supervivientes de este proceso corren riesgo de sufrir secuelas adversas, incluidas neumopatía crónica, discapacidades en el desarrollo neurológico, deterioro auditivo y hemorragia intracraneal o infarto cerebral⁸.

Transición circulatoria perinatal. La transición circulatoria perinatal normal se caracteriza por una disminución rápida de la resistencia vascular pulmonar que acompaña a la primera respiración y un aumento destacado de las resistencias vasculares sistémicas, con el pinzamiento del cordón umbilical. Estos acontecimientos aumentan las resistencias vasculares sistémicas relativas a la resistencia vascular pulmonar y provocan el cierre funcional del agujero oval. Los mediadores humorales liberados como respuesta al aumento del contenido de oxígeno arterial y el cambio del pH dan lugar al cierre del conducto arterioso. Estos acontecimientos señalan el cambio en la circulación pulmonar y sistémica de circuitos paralelos desde un punto de vista funcional hasta circuitos en serie. La fisiología de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido mimetiza la circulación fetal en la que la resistencia vascular pulmonar supera la resistencia vascular sistémica y se desarrolla un shunt derecha a izquierda a través del agujero oval o del conducto arterioso. Antes del nacimiento, esta configuración

circulatoria da lugar a la distribución sistémica de la sangre oxigenada procedente de la circulación placentaria. En la vida posnatal provoca una disminución de la perfusión pulmonar e hipoxia⁸.

Epidemiología.

Los factores de riesgo perinatal documentados en asociación con este proceso incluyen la tinción por meconio del líquido amniótico y procesos neonatales como fiebre, anemia y enfermedades pulmonares. A pesar de que se siguen investigando los mecanismos de la patogenia prenatal, se han identificado diversos procesos perinatales y neonatales cuyas relaciones con la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido están bien establecidas⁸.

1.- Asfixia intrauterina o perinatal. Es el diagnóstico más habitual. El estrés y la hipoxia fetales prolongados pueden producir anomalías del remodelado y muscularización de las arterias pulmonares de menor calibre. La asfixia aguda al nacer también da lugar a liberación de factores humorales vasoconstrictores y a la supresión de vasodilatadores, posiblemente induciendo un vasoespasmo pulmonar⁸.

2.- Las enfermedades parenquimatosas pulmonares, incluidos el síndrome de distrés respiratorio, la neumonía y los síndromes de aspiración, en particular la aspiración de meconio, pueden causar vasoespasmo pulmonar inducido por la hipoxia, o pueden asociarse con el remodelado vascular pulmonar característico. Los mecanismos que dan lugar a una hipertensión pulmonar asociada parecen ser más importantes cuando el feto es de edad gestacional más avanzada⁸.

3.- Las anomalías del desarrollo pulmonar, incluyendo la displasia alveolocapilar, la hernia diafragmática congénita y la hipoplasia parenquimatosa, suelen asociarse con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido⁸.

4.- La disfunción miocárdica, la miocarditis, el cierre intrauterino del conducto arterioso y diversas formas de cardiopatías congénitas, incluidas las lesiones obstructivas izquierdas y derechas, dan lugar a hipertensión pulmonar⁸.

5.- La neumonía y/o la septicemia de origen bacteriano o vírico pueden iniciar una hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. En este contexto clínico de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen a la hipertensión pulmonar incluyen la supresión de la producción de óxido nítrico, la depresión miocárdica mediada por endotoxinas y vasorreactividad pulmonar asociada a la liberación de tromboxanos y leucotrienos⁸.

6.- La predisposición genética puede influir en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. En neonatos con este proceso se ha descrito una concentración plasmática baja de arginina y metabolitos del óxido nítrico y tienen mayores probabilidades de presentar polimorfismos específicos en la posición 1405 del gen de la carbamoilfosfato sintetasa⁸.

Patología y fisiopatología⁸.

- a) El remodelado vascular pulmonar es patognomónico de la hipertensión pulmonar persistente del recién idiopática y se ha documentado en neonatos que han fallecido de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, después de una aspiración de meconio. La muscularización anómala de las arterias intraacinares normalmente no musculares, con un aumento del grosor medio de las arterias musculares de mayor calibre,

provoca una disminución del área transversal del lecho vascular pulmonar y un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Se están investigando los mecanismos que originan el remodelado vascular. Una posibilidad es que sea consecuencia de la hipoxia, intrauterina, Este mecanismo es verosímil desde el punto de vista biológico puesto que los factores de crecimiento humoral liberados por las células endoteliales lesionadas por la hipoxia estimulan la vasoconstricción y un sobrecrecimiento muscular⁸.

- b) La hipoplasia pulmonar afecta al desarrollo de los tanto de los alvéolos como las arterias pulmonares. Puede observarse como una anomalía aislada o junto con una hernia diafragmática congénita, un síndrome de oligohidramnios, una agenesia renal (Es decir, síndrome de Potter) o anomalías asociadas con una disminución de la respiración fetal⁸.
- c) El vasoespasmo pulmonar se sospecha en neonatos con una hipertensión pulmonar persistente del recién nacido reversible. El proceso patológico subyacente, las enfermedades asociadas y la madurez del huésped parecen modular la respuesta fisiopatológica. La hipoxia induce una profunda vasoconstricción pulmonar y la academia exagera esta respuesta. Las sustancias vasoactivas neurales y humorales pueden contribuir a la patogenia de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, a la respuesta a la hipoxia o a ambas. Dichos agentes incluyen los factores asociados con la activación plaquetaria y la producción de metabolitos del ácido araquidónico. Es probable que la supresión de la producción de óxido nítrico endógeno, prostaciclina o bradicinina y la liberación de troboxanos (A2 y su metabolito B2) y leucotrienos (C4 y D4), endotelina y factor de

crecimiento plaquetario median el aumento de la resistencia vascular pulmonar observado en la septicemia y/o la hipoxia⁸.

d) Disfunción miocárdica con aumento de la resistencia vascular pulmonar.

1.- La disfunción ventricular derecha puede deberse al cierre intrauterino del conducto arterioso, lo que provoca una alteración de la hemodinamia fetal, hipertensión pulmonar posnatal, insuficiencia del ventrículo derecho y shunt derecha a izquierda en la aurícula. La insuficiencia del ventrículo derecho que da lugar a una alteración en la distensibilidad diastólica puede causar un shunt auricular derecha a izquierda incluso en ausencia de aumento en las resistencias vasculares pulmonares⁸.

2.- La disfunción ventricular izquierda provoca una hipertensión venosa pulmonar y refleja la hipertensión arterial pulmonar, con frecuencia hasta niveles suprasistémicos. Más tarde puede desarrollarse un shunt hemodinámico derecha a izquierda por medio del conducto arterioso. El tratamiento de esta forma de hipertensión pulmonar requiere estrategias destinadas a mejorar la función del ventrículo izquierdo antes que simplemente reducir la resistencia vascular pulmonar elevada⁸.

e) Los factores mecánicos que influyen a la resistencia vascular pulmonar incluyen el gasto cardiaco y la viscosidad de la sangre. Un gasto cardiaco bajo recluta un menor número de canales arteriolas y puede aumentar la resistencia vascular pulmonar por este mecanismo al igual que por su efecto primario de disminución del contenido de oxígeno venoso mixto. Asociadas generalmente a policitemia, la hiperviscosidad reduce la perfusión de la microvasculatura pulmonar.

Diagnóstico.

Es preciso considerar sistemáticamente una hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en la evaluación de cualquier recién nacido cianótico¹².

- a) Entre los casos de sospecha de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, los diagnósticos alternativos más habituales incluyen una enfermedad del parénquima pulmonar grave no complicada, septicemia y cardiopatía congénita⁸.
- b) En general, la exploración física es más anodina para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido que para los signos de los diagnósticos asociados. Entre los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, en el examen físico destacan latido precordial, un segundo ruido cardiaco único o desdoblado estrechamente y acentuado, así como un soplo sistólico compatible con una insuficiencia tricúspide, en especial cuando una lesión perinatal hipóxica isquémica precede a la hipertensión pulmonar persistente⁸.
- c) Un gradiente en la oxigenación entre los valores de los gases sanguíneos arteriales preductales (brazo derecho o cráneo) y posductales (Extremidad inferior o abdomen) obtenidos simultáneamente o las determinaciones transcutáneas de la saturación de oxígeno documentan la presencia de un shunt hemodinámico derecha a izquierda del conducto arterioso. Una diferencia de la saturación de oxígeno pre y posductal del 10% o mayor en ausencia de una cardiopatía estructural sugiere una hipertensión pulmonar persistente. Un subgrupo de neonatos con hipertensión pulmonar persistente solo manifiesta un shunt hemodinámico a nivel del agujero oval.

Por consiguiente, la ausencia de una persistencia significativa del conducto arterioso no excluye una hipertensión pulmonar asociada con un shunt hemodinámico derecha a izquierda auricular aislado⁸.

- d) La radiografía de tórax suele ser normal o muestra la enfermedad pulmonar parenquimatosa asociada o un escape de aire. La silueta cardiaca es normal o muestra un aumento en los límites; el flujo sanguíneo pulmonar es normal o está disminuido⁸.
- e) En el electrocardiograma se observará un predominio del ventrículo derecho que se encuentra dentro de los límites normales para la edad. Menos a menudo, el electrocardiograma puede revelar signos de isquemia o de infarto miocárdico o hallazgos compatibles con una cardiopatía estructural⁸.
- f) En todos los recién nacidos en los que se sospeche hipertensión pulmonar persistente es preciso llevar a cabo un estudio ecocardiográfico para alorar el shunt hemodinámico y la función ventricular, y para excluir una cardiopatía congénita cianótica. La prueba Doppler color es útil para evaluar la presencia de un shunt intracardiaco o ductal. Los marcadores ecocardiográficos adicionales, como un tabique aplanado o arqueado hacia la izquierda, sugieren hipertensión pulmonar. La presión de la arteria pulmonar puede calcularse utilizando un muestreo continuo Doppler de la velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide, si esta presente⁸.
- g) Otras consideraciones diagnósticas. Diversos procesos, algunos de los cuales se asocian a hipertensión pulmonar secundaria, se diagnostican

erróneamente como hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Por esta razón, un importante aspecto de la evaluación del neonato con una supuesta hipertensión pulmonar persistente es el esfuerzo para descartar otros procesos, incluidos⁸.

1.- Anomalías cardiovasculares estructurales asociadas con el shunt ductal auricular derecha a izquierda incluidas las siguientes:

a. Obstrucción del retorno venoso pulmonar. Retorno venoso pulmonar anómalo total infradiaphragmático, corazón izquierdo hipoplásico, cor triatriatum y estenosis mitral congénita.

b. Enfermedades miopáticas del ventrículo izquierdo. Fibroelastosis endocárdica y enfermedad de Pompe.

c. Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. Estenosis aortica crítica, estenosis aortica supra valvular, interrupción del arco aórtico y coartación de la aorta.

d. Shunt izquierda derecha obligatorio. Defecto del cojín endocárdico, malformación arteriovenosa, truncus y fístula arteriovenosa coronaria.

e. Procesos diversos. Anomalía de Ebstein y transposición de grandes vasos.

2.- Una disfunción ventricular izquierda a derecha asociada a un shunt derecha izquierda. En ocasiones la disfunción del ventrículo izquierdo, debida a isquemia u obstrucción causada por una enfermedad miopática del ventrículo izquierdo o a obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, se presenta con un shunt ductal derecha a izquierda. La disfunción del ventrículo derecho puede asociarse con un shunt auricular

derecha a izquierda como consecuencia de una disminución de la distensibilidad diastólica y un aumento de la presión telediastólica. Es preciso diferenciar estos diagnósticos de la hipertensión pulmonar persistente originada por anomalías vasculares pulmonares⁸.

- h) Los signos que hacen pensar más en una cardiopatía congénita cianótica que en hipertensión pulmonar persistente incluyen cardiomegalia, pulsos débiles, precordio hiperdinámico, pulsos diferencial entre las extremidades inferiores, edema pulmonar, soplo de grado III/IV y un valor persistente de la tensión de oxígeno arterial (PaO_2) de 40 mmHg o inferior⁸.

Prueba de la hiperoxia.

- Conservar Fio_2 al 100% por 5 -10 minutos. Si persiste con PaO_2 menor de 50 mm hg (o saturación transcutanea < 88%) sugiere derivación de derecha a izquierda (hipertensión pulmonar persistente o cardiopatía congénita cianógena)

Prueba de hiperoxia-hiperventilación.

- Ventilar manualmente con Fio_2 al 100%, ciclado mayor de 100 por minuto y presión pico suficiente para expandir el torax durante 5 a 10 minutos con la finalidad de llevar la $PaCO_2$ a valores entre 35-30 mmhg de manera transitoria
- Un incremento de la PaO_2 mas de 20 mm Hg (O de la saturación transcutanea mas del 10%) sobre el valor previo a la prueba, sugiere hipertensión pulmonar persistente. Una prueba negativa sugiere cardiopatía congénita cianógena.

V. Tratamiento.

- A. Oxígeno complementario. La hipoxia es uno de los vasoconstrictores pulmonares más potentes. Por esta razón, el uso de oxígeno

complementario para obtener una tensión de oxígeno arterial o elevada o normal es el tratamiento más importante usado para reducir la presión vascular pulmonar elevada. En presencia de hipoxia, es preciso administrar oxígeno al 100% al recién nacido cianótico a término o casi a término. Al cabo de 10 minutos es preciso evaluar los efectos de la oxigenoterapia con un análisis de los gases arteriales posductales. Si la PaO_2 posductal es inferior a 100 mmHg en oxígeno al 100% o la saturación de oxígeno es inferior al 90%, se llevara a cabo un análisis de gases arteriales preductales y posductales simultaneos o de la saturación de oxígeno para valorar el shunt transductal. La monitorización no invasiva continua permite la detección de cambios rápidos de la oxigenación⁸.

B. Intubación y ventilación mecánica. Se instituyen medidas de soporte ventilatorio cuando la hipoxia persiste a pesar de la administración máxima de oxígeno mediante cabezal o cuando la PaO_2 se encuentra en los límites a pesar de la administración de suplementos con oxígeno al 100%. Las estrategias específicas para las medidas de soporte respiratorio y ventilación mecánica varían en los distintos centros médicos. Se recomienda una estrategia que mantenga una oxigenación adecuada y una ligera hiperventilación, inicialmente tratando de mantener una PaO_2 superior a 80 mmHg, una tensión de dióxido de carbono arterial ($PaCO_3$) de 35-45 mmHg y un pH de 7.35-7.45. Después de 12-24 horas de estabilidad, estos parámetros pueden modificarse gradualmente aceptando valores de saturación de oxígeno superiores al 90-92%, valores de $PaCO_2$ de 45-55

mmHg y un pH menos alcalino, con una cuidadosa atención a las respuestas fisiológicas del paciente⁸.

1.- La naturaleza de la anomalía parenquimatosa pulmonar subyacente, en el caso de que esté presente, y la labilidad o estabilidad clínica del neonato son factores importantes que han de considerarse cuando se escogen las estrategias específicas de tratamiento respiratorio⁸.

2.- En ausencia de enfermedad alveolar, una presión media elevada de las vías respiratorias puede dificultar el gasto cardiaco y aumentar el retorno venoso pulmonar. Utilizamos una estrategia de ventilación mecánica de tiempo inspiratorio breve, de baja presión, destinada a reducir a un mínimo la presión media de las vías respiratorias. Los ajustes típicos del ventilador son frecuencia, 30-60 respiraciones por minuto, presión inspiratoria máxima (PIP) 20-25 cmH₂O, presión teleinspiratoria positiva (PEEP) 3-4 cm-H₂O, y duración inspiratoria, 0.3-0.4 segundos. Puede requerirse un flujo elevado de gas (20-30 l/min), y para mantener la PEEP en niveles bajos en presencia de niveles elevados de flujo se utiliza un sistema de tubos del ventilador de gran diámetro⁸.

3.- Cuando la hipertensión pulmonar del recién nacido complica una enfermedad pulmonar parenquimatosa, las estrategias apropiadas del ventilador abordan la enfermedad pulmonar primaria. En recién nacidos cuya hipertensión pulmonar persistente se asocia una enfermedad parenquimatosa pulmonar grave suele ser útil una ventilación oscilatoria de alta frecuencia⁸.

C. Oxido nítrico inhalado (iNO). El oxido nítrico inhalado mediante ventilación convencional o ventilación de alta frecuencia en dosis de 5-40 partes por millón disminuye selectivamente la resistencias vasculares pulmonares. El oxido nítrico es una sustancia que se produce de forma natural en las células endoteliales. Con independencia de que lo produzca el endotelio pulmonar o se distribuya a través del circuito del ventilador, el oxido nítrico difunde en las células musculares lisas, aumenta la concentración de guanosín monofosfato cíclico (cGPM) intracelular, relaja el complejo actina-miosina y da lugar a vasodilatación pulmonar. En la circulación, el oxido nítrico es fijado por la hemoglobina y, por esta razón, a penas da lugar a vasodilación sistémica e hipotensión⁸.

1.- Se considera la administración de oxido nítrico inhalado en recién nacidos >34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar persistente > 25 después de haber optimizado el reclutamiento pulmonar y otros tratamientos. El oxido nítrico inhalado es más eficaz después de un reclutamiento pulmonar suficiente, lo que entre neonatos con enfermedad difusa se obtiene con el uso concomitante de ventilación oscilatoria de alta frecuencia y/o tratamiento con surfactante⁸.

2.- Se inicia el oxido nítrico inhalado a una dosis de 20 ppm (partes por millón) y anticipamos una mejora de la oxigenación o una disminución de la labilidad al cabo de 15-20 minutos⁸.

3.- A medida que mejora la oxigenación, gradualmente reduce la concentración de oxígeno inspirado. Si la FiO_2 es menor de 0.6, la PaO_2 es mayor de 60 y la $SaCO_2$ es mayor de 90%, se reduce al oxido nítrico

inhalado hasta 10 ppm. Si se mantiene mayor oxigenación, gradualmente se reduce el óxido nítrico inhalado de 10 a 5-1 ppm. Esto habitualmente acontece a lo largo de 3-4 días, pero en casos graves puede requerir más tiempo⁸.

4.- El destete del óxido nítrico inhalado debe efectuarse con precaución para evitar un potencial rebote de la hipoxia. Cuando la FiO_2 es menor de 0.4 y la oxigenación se mantiene con 1 ppm de óxido nítrico inhalado, transitoriamente se aumenta la FiO_2 hasta 0.6 y se interrumpe la administración de óxido nítrico inhalado. Si la oxigenación disminuye y la FiO_2 es mayor a 0.6, se reinicia el óxido nítrico inhalado con 1 ppm y, al cabo de 4-8 hrs, se reintenta la interrupción de óxido nítrico inhalado⁸.

5.- Una toxicidad potencial del óxido nítrico inhalado es la metahemoglobinemia. Por esta razón, es preciso monitorizar a diario la concentración de metahemoglobina en neonatos que reciben óxido nítrico⁸.

6.- Puesto que no todos los neonatos con hipertensión arterial persistente responden al óxido nítrico inhalado (alrededor de un 40%) y algunos pueden deteriorarse rápidamente, recomendamos el tratamiento de neonatos en estado crítico en un Centro en donde la ECMO esté fácilmente disponible⁸.

D. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). La ECMO es un tratamiento que puede salvar la vida de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en los que el tratamiento convencional y/o tratamiento con óxido nítrico inhalado fracasa⁸.

E. Sedación y analgesia.

Dado que la liberación de catecolaminas activa los receptores alfa adrenérgicos pulmonares, por lo que potencialmente aumenta la resistencia vascular pulmonar, un tratamiento adyuvante útil es un analgésico opiáceo como el sulfato de morfina (0.1 mg cada 2-4 hrs según necesidades) o el fentanilo (3-8 mcg/kg/hr). Este agente es un potente opiáceo de acción corta que reduce el dolor y el malestar y disminuye a un mínimo la actividad del sistema nervioso simpático. En raras ocasiones utilizamos un bloqueo neuromuscular con pancuronio (0.1 mg/kg por dosis cada 1-3 hrs según necesidades) para obtener una relajación muscular con el objetivo de sincronizar por completo la respiración del neonato con ventilación mecánica⁸.

F. Alcalosis metabólica. Después de la oxigenación, el segundo aspecto más importante del tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es la corrección de la acidosis. Más que la hipocapnia, la alcalosis es el estímulo fisiológico que reduce la resistencia vascular pulmonar. Puede obtenerse la alcalosis con una ligera hiperventilación, optimizando la presión arterial y la perfusión, y/o con un tratamiento metabólico con bicarbonato de sodio. En neonatos con hipertensión pulmonar persistente se recomienda mantener el pH en unos límites de 7.35-7.45⁸.

G.- Es necesario un gasto cardiaco adecuado para incrementar al máximo la oxigenación tisular y el contenido de oxígeno venoso mixto. La optimización de la presión arterial sistémica para contrarrestar la resistencia vascular

pulmonar elevada, disminuyendo o eliminando eficazmente los shunts hemodinámicos derecha izquierda, es un objetivo terapéutico a corto plazo. Puesto que muchos recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente presentan valores de resistencia vascular pulmonar equivalentes a una presión arterial sistémica normal o casi normal, es razonable establecer los objetivos iniciales del tratamiento para aumentar la presión arterial hasta valores de 60-80 mmHg (sistólica) y 50-60 mmHg (Media). En el contexto clínico de la hipertensión pulmonar persistente, con frecuencia para obtener un gasto cardíaco adecuado se requieren una reanimación de volumen y agentes presores, como la dopamina, la dobutamina y/o la adrenalina. Cuando la función cardíaca está muy deteriorada, en ocasiones son útiles los agentes cardiotónicos como la milrinona. Para los neonatos con procesos fisiopatológicos asociados con una depleción de volumen intravascular (p. ejemplo hemorragia, hidropesía, extravasación capilar) o una disminución de las resistencias vasculares pulmonares (p. ejemplo shock séptico) o hipotensión arterial sistémica, pueden ser importantes tratamientos adyuvantes como las medidas de soporte del volumen intravascular con suero fisiológico 0.9% o los concentrados de hematíes⁸.

- H. Corrección de otras anomalías metabólicas. Las anomalías bioquímicas pueden contribuir al shunt de derecha izquierda a través del deterioro del gasto cardíaco. En el tratamiento de neonatos con hipertensión pulmonar persistente es especialmente importante la corrección de la hipoglucemia y la hipocalcaemia para proporcionar los sustratos adecuados para la función miocárdica y la respuesta de los agentes farmacológicos⁸.

- I. Corrección de la policitemia. La hiperviscosidad, asociada con policitemia, aumenta la resistencia vascular pulmonar y se acompaña de la liberación de sustancias vasoactivas a través de la activación plaquetaria. Se considerará una exanguineotransfusión parcial para disminuir el hematocrito a 50-55% en neonatos con hipertensión pulmonar persistente cuyo hematocrito central supera el 65%⁸.
- J. Agentes farmacológicos adicionales. El tratamiento farmacológico complementario se dirige a los objetivos simultáneos de optimizar el gasto cardiaco, aumentar la presión arterial sistémica y disminuir la resistencia vascular pulmonar. La consideración de los diagnósticos asociados y diferenciales y los conocimientos de la hipotética patogenia del shunt derecha izquierda serán útiles en la selección del mejor agente o combinación de agentes para un paciente concreto⁸.

Sildenafil como droga terapéutica en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

El sildenafil es un inhibidor de la PDE-5 que ha mostrado ser selectivo en la disminución de la resistencia vascular pulmonar tanto en modelos animales como en adultos humanos^{9,10}. Los nucleótidos cíclicos llamados segundos mensajeros monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y adenosín monofosfato cíclico (AMPc), descubiertos hace 40 años, desempeñan un papel central en la transmisión de señales intracelulares y en la relajación de la musculatura lisa vascular. El sildenafil produce vasodilatación por el aumento del GMPc secundario a la inhibición de la fosfodiesterasa involucrada en su degradación de GMPc a GMP¹¹,

¹². Un estudio en modelo neonatal mostró un efecto de vasodilatación en las arterias pulmonares⁸ además de una disminución en la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar ^{13, 13}.

La PDE-5 es uno de los reguladores claves de la vasodilatación posnatal de la arterias pulmonares inducida por óxido nítrico; la inhibición de la PDE-5 puede producir vasodilatación aún en ausencia de endotelio funcional y puede potenciar la respuesta vasorrelajante al óxido nítrico exógeno y al nitroprusiato; este efecto benéfico también se ha mostrado en adultos humanos^{14, 14, 15, 16}. Un estudio aleatorizado de diseño cruzado en adultos mostró que el sildenafil oral mejora significativamente la tolerancia al ejercicio, el índice cardíaco y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria¹⁸.

En otro estudio aleatorizado el sildenafil produjo principalmente vasodilatación pulmonar y mejora del intercambio gaseoso en pacientes con fibrosis pulmonar grave e hipertensión pulmonar secundaria²⁰. En recién nacidos y niños el sildenafil ha sido considerado un medicamento promisorio para el tratamiento de la HPPN, sin embargo sólo han sido publicadas comunicaciones de casos aislados o series de unos pocos de ellos^{17, 18}, tres muy recientemente^{19,20}.

La incidencia de hipoxemia refractaria neonatal y/o HPPN en recién nacidos a término o cercanos a él varía en las diferentes comunicaciones entre 0,43 a 6,8 por cada 1.000 nacidos vivos. El tratamiento de la HPPN ha evolucionado en los últimos 10 a 15 años pero la mortalidad presentada permanece entre un 10 a 20 %

o incluso algo mayor. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) ha mostrado ser de utilidad en el tratamiento de esta condición, sin embargo su uso no está libre de efectos adversos serios y varias "terapias alternativas" tales como la ventilación de alta frecuencia (HFV), el surfactante y el óxido nítrico inhalado (iNO) han sido usadas a modo de rescate con diferentes porcentajes de éxito en la disminución de la frecuencia de la utilización de ECMO.

La incidencia de hipoxemia refractaria neonatal y/o HPPN en recién nacidos a término o cercanos a él varía en las diferentes comunicaciones entre 0,43 a 6,8 por cada 1.000 nacidos vivos. El tratamiento de la HPPN ha evolucionado en los últimos 10 a 15 años pero la mortalidad presentada permanece entre un 10 a 20 % o incluso algo mayor^{21,22}. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) ha mostrado ser de utilidad en el tratamiento de esta condición, sin embargo su uso no está libre de efectos adversos serios y varias "terapias alternativas" tales como la ventilación de alta frecuencia (HFV), el surfactante y el óxido nítrico inhalado (iNO) han sido usadas a modo de rescate con diferentes porcentajes de éxito en la disminución de la frecuencia de la utilización de ECMO²⁶.

Además de las terapias anteriormente anotadas, la prostaciclina inhalada también se ha presentado como tratamiento efectivo²³. Ahora bien, la ECMO, el iNO y la prostaciclina son terapias costosas y no están disponibles en muchas regiones del mundo donde la mortalidad por HPPN es mucho más elevada que en los países industrializados, donde algunos de los que sobreviven tienen alta morbilidad dada

por trastornos del neurodesarrollo, compromiso auditivo, retardo cognitivo, pérdida de la audición y un alto índice de rehospitalización^{26,24}.

La revisión de las comunicaciones no controladas publicadas del uso del sildenafil oral tanto en adultos como en neonatos, y los resúmenes de congresos (Sociedad de Pediatría Americana, Sociedad Iberoamericana de Neonatología) demuestran que el sildenafil oral se está usando por todo el mundo sin un protocolo claro ni con una guía clínica precisa. En muchas comunicaciones de casos el sildenafil se usa solo, pero Filan et al²⁵ presentan su uso combinado con prostaglandina (PGE-1) intravenosa después de la reparación de una HDC; otros autores lo presentan combinado con iNO^{17,29-26,27}. Por otro lado, en un modelo animal de hipertensión pulmonar con enfermedad parenquimatosa, cuando se administra sildenafil intravenoso en dosis de más de 0,5 a 2 mg/kg cada 2 h junto con iNO¹⁷ se produce una gran vasodilatación pulmonar acompañada de un inaceptable deterioro de la oxigenación y de gran vasodilatación sistémica.

Sin embargo, en un caso de hipertensión pulmonar neonatal secundario a compromiso de la alveolarización y arteriopatía pulmonar plexiforme²², el tratamiento con sildenafil oral en unión del iNO produjo una recuperación de la crisis hipertensiva pulmonar. La terapia a largo plazo con sildenafil se asoció en este caso a una completa resolución de la hipertensión pulmonar²⁸. Otros autores han probado de usar el sildenafil en forma nebulizada tanto en animales como *in vitro*^{29, 30}. En un modelo animal de hipertensión pulmonar neonatal aguda el sildenafil, tanto por vía oral como por vía intravenosa o en forma nebulizada,

mostró ser un vasodilatador selectivo pulmonar sin efecto sobre la presión arterial sistémica, potenciando además el efecto del iNO³³. La nebulización de 10 a 30 mg de sildenafil disminuye la presión de la arteria pulmonar en el 21 a 26 %. Cuando los 10 mg de sildenafil fueron inhalados respirando simultáneamente 2 a 5 ppm de iNO, la presión de la arteria pulmonar disminuye en un 35 a 43 %. El aumento del efecto vasodilatador de iNO por el sildenafil nebulizado parece ser producido por la estabilización del GMPc. El sildenafil inhalado no compromete la oxigenación, no incrementa el cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda, ni compromete la capacidad de iNO para reducir este cortocircuito³³.

Al igual que la administración enteral de sildenafil, la administración nebulizada no prolonga la duración de la vasodilatación pulmonar producida por el iNO.

Adicionalmente, otras publicaciones anteriores, entre 1999 y 2002, habían sugerido los beneficios potenciales del sildenafil oral^{31, 32} como vasodilatador pulmonar selectivo, mostrándolo tan efectivo como el iNO. En corderos recién nacidos con hipertensión pulmonar aguda inducida por análogos intravenosos de tromboxano³⁵, las dosis acumulativas del sildenafil oral (12,5, 25 y 50 mg) disminuyeron progresivamente la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, actuando por lo tanto como vasodilatador pulmonar. La presión arterial sistólica disminuyó sólo en un 12 % después de la máxima dosis acumulativa. La infusión de L-NAME (un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico) inhibe la vasodilatación pulmonar inducida por sildenafil, indicando que este efecto es dependiente de la vía del óxido nítrico³⁵.

Ya para entonces el sildenafil oral también había sido descrito como efectivo en la disminución de los efectos secundarios del retiro del iNO en 3 niños con hipertensión pulmonar secundaria a cirugía correctiva de cardiopatías congénitas³³. La dosis administrada fue la mitad de la dosis ajustada para un adulto (50 mg para un varón de 70 kg). El sildenafil (1 mg por la sonda nasogástrica) produjo un aumento de las concentraciones de GMPc en los 90 min siguientes a su administración, lo cual se asoció con una disminución de la presión arterial pulmonar y el consecuente destete del iNO. No se notaron efectos adversos sobre la presión arterial sistémica.

Erickson et al³⁶ presentaron el uso de sildenafil oral para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria neonatal y pediátrica (tanto primaria como secundaria). Un total de 5 de los 24 pacientes presentados eran neonatos y los demás niños pequeños (edad media de 7 semanas, rango de 2 a 28 semanas; peso medio 4,1 kg, rango de 2,1 a 4,5 kg), todos tenían hipertensión pulmonar persistente suprasistémica después del retiro gradual del iNO, aún a pesar de la alcalinización y el soporte inotrópico. El sildenafil permitió el retiro del iNO en todos los pacientes sin producir inestabilidad hemodinámica en las siguientes 4 a 6 h de su administración. Cuatro de los pacientes fueron extubados en las siguientes 48 h de haber suspendido la administración de iNO³⁶.

En dos estudios controlados aleatorizados grandes, de publicación reciente, pero no realizados en neonatos, el uso del sildenafil mejoró la capacidad de tolerancia al ejercicio y la hemodinamia en pacientes adultos con hipertensión arterial

pulmonar sintomática³⁴ y mejoró significativamente los síntomas, la tolerancia al ejercicio y los parámetros hemodinámicos de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave³⁵. Lo anterior llevó a que la Food and Drug Administration (FDA) aprobara el sildenafil (ahora con otro nombre comercial: Revatio) como tratamiento único o combinado para la hipertensión arterial pulmonar del adulto.

Poco se conoce acerca del uso del sildenafil en adultos con apneas y en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a lesión pulmonar grave. En pacientes adultos con apnea obstructiva grave del sueño, una dosis simple de 50 mg al tiempo de dormir empeora los trastornos respiratorios y las desaturaciones³⁶. En pacientes con estado terminales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática el sildenafil disminuyó la resistencia vascular pulmonar sugiriéndose como una alternativa terapéutica³⁷. Sin embargo, en un estudio en cerdos recién nacidos, el sildenafil mostró ser perjudicial para los animales con lesión pulmonar³⁸. El sildenafil intravenoso en este estudio prospectivo de dosis acumulativa-respuesta, con incremento de la dosis de 0,4, a 1, y a 3 mg/kg redujo la presión media de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en un 30%. Este efecto fue alcanzado en los animales sin lesión pulmonar con la menor dosis, sin cambios subsecuentes para las dosis mayores. Pero en los animales con lesión pulmonar experimental, el sildenafil produjo en forma dosis-dependiente un empeoramiento del índice de oxigenación. En estos animales el sildenafil intravenoso disminuyó la resistencia vascular sistémica en dosis bajas, mientras que esto sólo ocurrió en los animales sin lesión pulmonar cuando se usaban las dosis altas. Los autores concluyen que

el sildenafilo intravenoso es un potente vasodilatador pulmonar, que debe ser administrado con precaución ante la presencia de lesión pulmonar debido a un aumento del índice de oxigenación (dosis-dependiente) y a la posible vasodilatación sistémica concomitante aún con dosis bajas⁴².

Por su mecanismo de acción, el sildenafilo puede no tener un papel importante como terapia de rescate para el fallo del iNO en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa grave. En un estudio en perros³⁹, donde se administró iNO (40 ppm), sildenafilo intravenoso (0,1 mg/kg/h) y nitroprusiato de sodio (5 µg/kg/min) se comunicó que el iNO fue más efectivo que los otros 2 fármacos para disminuir la vasoconstricción pulmonar hipóxica y que el sildenafilo no mostró más selectividad por la circulación pulmonar que el nitroprusiato de sodio. En este estudio el iNO no afectó la presión arterial sistémica, mientras que el sildenafilo y el nitroprusiato de sodio la disminuyeron en forma similar⁴³.

La farmacocinética del sildenafilo necesita ser mejor estudiada en neonatos; en dos estudios publicados muy recientemente^{40, 41}, cerdos con hipertensión pulmonar fueron aleatorizados a recibir sildenafilo intravenoso en dosis de 0,06, 0,2 o 2,0 mg/kg/h⁴⁵, en ellos ni la circulación regional ni el metabolismo aeróbico fueron afectados y la presión pulmonar se redujo de una manera dosis-dependiente diferente a lo sucedido en el estudio en perros anteriormente descrito⁴⁴. El sildenafilo intravenoso no produjo cambios significativos en la presión arterial sistémica a la dosis de 0,06 y 0,2 mg/kg/h, pero sí una disminución significativa de la misma a la dosis de 2,0 mg/kg/h⁴⁴. La selectividad pulmonar

(relación entre presión pulmonar/presión sistémica) fue mejor en el grupo tratado con 0,2 mg/kg/h⁴⁴, resultado también diferente a lo publicado en el estudio con modelos caninos tratados con 0,1 mg/kg/h⁴³. En ratones recién nacidos a quienes les administraban dosis altas de sildenafil intravenoso (10, 30 y 50 mg/kg) o de sildenafil oral (10, 30 y 100 mg/kg), se evidenció que después del primer paso intestinal se tenía aproximadamente el 71 % de la dosis oral y que el efecto del primer paso hepático después de la absorción en la vena porta disminuía aproximadamente a 49 % la dosis oral.

El sildenafil es principalmente eliminado por vía hepática, por lo tanto su eliminación puede verse disminuida en recién nacidos con disfunción hepática y en aquellos que reciben ciertos tipos de antibióticos y agentes antimicóticos; esto no ha sido comunicado para adultos. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio de la farmacocinética de este medicamento en recién nacidos humanos. Hasta la fecha solamente un estudio aleatorizado piloto, de "prueba de concepto" con una muestra pequeña, ha sido publicado en relación a sildenafil oral en HPPN. En este estudio⁴² se mostró la viabilidad del uso y la eficacia del sildenafil oral a dosis de 1 mg/kg/dosis (máximo 2 mg/kg/dosis) cada 6 h para el tratamiento de HPPN grave en niños a término o cercano a él donde las terapias de rescate y las alternativas tales como la ventilación de alta frecuencia, el surfactante, el iNO y la ECMO tienen disponibilidad limitada o son inasequibles. Los niños de los dos grupos del estudio (placebo y sildenafil) estaban gravemente enfermos, con fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) de 1,0 e índice de oxigenación mayor de 40. Los parámetros ventilatorios al ingreso del estudio eran similares para ambos

grupos (valores medios en cmH₂O: presión pico inspiratoria [PIP] 33 frente a 34; presión positiva teleespiratoria [PEEP] 4,2 frente a 4,8; presión media de la vía aérea 19 frente a 18; índice de oxigenación 56 frente a 44, y presión parcial arterial de oxígeno [PaO₂] [torr] de 34,2 [□ 12,5] y 42,7 [□ 11,3], respectivamente). Los resultados obtenidos son muy esperanzadores, encontrándose una mejora significativa del índice de oxigenación y de la supervivencia. Nuestro grupo concluye que el sildenafil oral fue administrado fácilmente, fue bien tolerado y fue efectivo en el tratamiento de la HPPN grave⁴⁶.

Si tenemos en cuenta que la HPPN es una condición con un amplio espectro de gravedad, los pacientes pretérmino menores de 35-36 semanas de gestación con cuadros leves o moderados no deben ser tratados con este fármaco hasta que otros estudios documenten la eficacia y seguridad a largo plazo del mismo. Por otra parte, es importante que en cada centro donde el sildenafil sea utilizado en casos seleccionados se tenga la información exacta sobre sus cifras de mortalidad en recién nacidos a término y cercanos a él con HPPN clasificados según la causa subyacente y la gravedad de la misma en los meses o años previos a la introducción del fármaco. Sugerimos⁴⁶ incluso que estos datos sean comparados con la literatura médica existente y de ser necesario el manejo general y la ventilación (convencional y/o HFV) sean optimizados en busca de mejores resultados.

Los pacientes en quienes se debe considerar la administración del sildenafil oral deben ser los recién nacidos a término o casi a término con HPPN grave e índice

de oxigenación elevado⁴⁶ (es decir: > 25, 30 o 40), en quienes la mortalidad es elevada (al menos por encima del 30% e incluso del 40 % en algunas unidades de cuidados intensivos neonatales)⁴⁶.

Otros candidatos que pueden ser considerados para ser tratados son aquellos pacientes en tratamiento con iNO a los cuales no se les ha podido suspender la administración de este gas⁴⁶. La decisión se debe tomar aún con más cuidado, revisando los “pro y los contras”, en aquellos casos de hipertensión pulmonar asociada a neumonía, enfermedad cardíaca o displasia broncopulmonar grave.

El tratamiento podría ser considerado cuando con cierta gravedad de la enfermedad (descrita antes) no hay signos persistentes de mejoría y se predice una elevada mortalidad. La clave está en la oportunidad del tratamiento ya que como clínicos no deseamos exponer a niños innecesariamente a una terapia no probada. Si hiciésemos esto, muchos pacientes mejorarían, seguramente no por el sildenafil, pero nuestras convicciones de los ‘efectos positivos’ se harían más y más fuertes. Por otra parte, tampoco deseamos utilizarlo demasiado tarde cuando sus efectos terapéuticos positivos potenciales ya no se consigan.

Hasta que otra evidencia adicional esté disponible, se sugiere iniciar el tratamiento con el sildenafil intragástrico en dosis de 1 mg/kg cada 6 h⁴⁶ tratando de evitar usar dosis más altas. Podría ser que algunos pacientes responderían a la mitad o aún a menos de esta dosis, pero otros sólo responderán a dosis de 2 mg/kg o incluso a dosis mayores³⁹. Hoy no sabemos la recomendación exacta, por lo tanto

es suficiente decir que 2 mg/kg/dosis no parece asociarse con hipotensión arterial sistémica en recién nacidos humanos, pero que en niños con lesión grave del pulmón la respuesta puede ser diferente empeorando su hipoxemia y su hipotensión cuando usamos las dosis más altas.

Una vez más, esto no está bien definido a la luz de los conocimientos actuales. La recomendación aquí es observar la respuesta individual y suspender la medicación después de haber obtenido una respuesta y una mejoría clara (es decir: disminución del índice de oxigenación a menos de 20 o una disminución del 20 al 50 % de valor inicial). El tratamiento también se debe interrumpir después de administrar 6 a 8 dosis sin obtener mejoría o en cualquier momento si se presenta hipotensión sistémica. Hasta que se tenga más evidencia, consideramos conveniente evitar el tratamiento neonatal prolongado innecesario tanto en recién nacidos que responden como en aquellos que no lo hacen.

Por ahora el medicamento debe ser administrado en el estómago, por sonda nasogástrica u orogástrica, y no debe ser administrado como nebulización. Para asegurar una mejor dilución y una preparación estéril, ésta la debe hacer en lo posible el farmacéutico. Se sugiere utilizar⁴⁶ la tableta de 50 mg de sildenafil diluida en 25 ml de Oral base □ (gel de galactosa), para una concentración final de 2 mg/ml. (Si la solución es refrigerada ésta expira un mes después de la preparación.) El agua destilada puede ser tan buena como el Oral base para la dilución³⁹, sin embargo diluida de esta manera debe ser administrada muy pronto para evitar la rápida precipitación. En cualquiera de las dos formas, se desconoce

cuánto se absorbe. Para cada niño tratado con el sildenafil oral nosotros recomendamos la creación de un registro muy detallado de su condición, donde se anoten las diagnósicos subyacentes, la dosis administrada, la respuesta a la misma, su supervivencia y si es posible la evaluación cuidadosa en búsqueda de efectos nocivos incluyendo el seguimiento a largo plazo. Resumiendo, los conceptos clínicos descritos a continuación son necesarios al considerar el uso de sildenafil oral para la HPPN grave⁴⁶:

1. Recién nacidos a término o cercanos a él con diagnóstico claro de HPPN según criterios claramente definidos (síndrome de aspiración de meconio; HDC idiopática).

Considerar también su uso para el destete de iNO en casos refractarios y en displasia broncopulmonar muy grave con hipertensión pulmonar.

2. Se deben tener datos exactos acerca de la mortalidad local en HPPN, clasificados según diagnóstico y gravedad de la enfermedad.

3. La dosis aún es incierta pero 0,5 a 1 mg/kg/dosis cada 6 h pueden administrarse como dosis de inicio. Posteriormente y basado en respuesta, la dosis se puede aumentar a 2 mg/kg/dosis si es clínicamente necesario.

4. Se deben llevar registros exactos con las características y evolución de los niños tratados.

5. Realizar un examen cuidadoso en búsqueda de trastornos adversos frecuentes y raros (si es posible incluir datos del seguimiento a largo plazo).

6. No utilizar hasta que se realice algún estudio en recién nacido pretérmino con síndrome de distrés respiratorio e hipoxemia grave.

7. No utilizar si no se ha descartado enfermedad cardíaca congénita.

EFFECTOS ADVERSOS

Además de la hipotensión sistémica, existe evidencia de la asociación del uso de sildenafil con varios efectos secundarios sistémicos a nivel de los sistemas gastrointestinal, visual, nervioso central y cardiovascular. Los efectos secundarios demostrados del sildenafil a nivel hemodinámico incluyen el empeoramiento del índice de oxigenación, la hipotensión sistémica y la disfunción del miocardio en pacientes con HPPN. Los efectos del sildenafil en la función cardíaca, el intercambio gaseoso pulmonar y la hemodinamia sistémica especialmente en presencia de sepsis y patología pulmonar grave, necesitan ser más evaluados. En ratas, el sildenafil administrado a dosis de 4 mg/kg de peso por vía intramuscular retrasó el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal de una comida líquida, disminuyendo también en forma transitoria en un 25 % la presión arterial media⁴³. En pacientes con cirrosis e hipertensión portopulmonar el sildenafil puede exacerbar la hipertensión portal⁴⁴.

La mayor preocupación por su uso se ha expresado por el riesgo potencial de lesión retiniana irreversible ligado a la inhibición de la PDE-6^{45, 46}. Esta situación es realmente preocupante para los recién nacidos pretérmino ya que se ha comunicado la aparición de retinopatía grave de la prematurez en un paciente pretérmino con HPPN tratado con acetato de sildenafil⁴⁷. Un estudio muy reciente demuestra por primera vez que el sildenafil es un muy potente estimulador del factor angiogénico, induciendo respuesta angiogénica en las células endoteliales de las arterias coronarias humanas a través de la expresión de la tioredoxín, la hemoxigenasa y el factor vascular endotelial de crecimiento⁴⁸. Otros efectos deletéreos descritos sobre los ojos incluyen la reducción de la función retiniana⁴⁹, los cambios electrorretinográficos agudos⁵⁰, y la ceguera que puede ocurrir por neuropatía óptica isquémica anterior no arterial⁵⁰, por obstrucción de la arteria ciliarretinial o por obstrucción retiniana de la vena central⁵¹. También se ha comunicado la vasodilatación de la venas retinianas mayores⁵².

En relación a la genotoxicidad y la citotoxicidad del sildenafil, Lemus et al⁵³ recientemente han publicado un estudio que tranquiliza, al demostrar en un modelo de primate, que este fármaco no produce este tipo de toxicidad. Es importante también anotar que varios estudios en modelos de animales adultos han mostrado que el sildenafil puede afectar el sistema nervioso central de diversas maneras. Volke et⁵⁴ al comunicaron que el aumento de la cascada de óxido nítrico-GMPc produce efectos similares a los ansiogénicos en ratones. En una serie publicada que agrupa comunicaciones de episodios adversos a nivel de sistema nervioso central en adultos que tomaron sildenafil y en que este ha sido

considerado como el principal sospechoso de los mismos, se ha comunicado: trastornos emocionales y psicológicos, amnesia, pérdida de la conciencia, comportamiento agresivo y hemorragia intracerebral. En este estudio también se anota que los niveles de PDE-5, la síntesis de óxido nítrico, y la actividad de la guanililciclase son más altas en las áreas del cerebro responsables del comportamiento, del impulso sexual y de las emociones, posiblemente modulando la agresión y el comportamiento sexual en los ratones machos⁵⁵.

Recientemente se ha publicado que la inhibición de PDE-5 puede deprimir la actividad cortical y modificar en el GMPc extracelular⁵⁶. Los mecanismos potenciales de los efectos deletéreos del sildenafil en el sistema nervioso central parecen incluir a la inhibición de la PDE-5 en el cerebro, a la acumulación de GMPc, la disminución del óxido nítrico y/o efectos directos sobre la comunicación y modulación intercelular. A pesar de lo anterior, se ha sugerido que la inhibición de la PDE-5 mejora la memoria de reconocimiento de objetos. Este efecto se pudo explicar por las concentraciones crecientes de GMPc central. Se ha demostrado que el sildenafil induce hiperalgia por la activación de la vía del óxido nítrico-GMPc en el modelo neuropático de dolor de la rata⁵⁷. En adultos, los informes recientes asocian el sildenafil a un aumento de la reactividad cerebrovascular medida por Doppler transcraneal⁵⁸, ataques agudos de cefaleas⁵⁹, y el accidente cerebrovascular (*stroke*)⁶⁰. En resumen, los estudios básicos, animales y de adultos humanos sugieren unos efectos adversos que podrían ser potencialmente peores en el organismo, la retina y el sistema nervioso central en desarrollo, pero

Justificación

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido constituye la primera causa de muerte², durante el período del 1º de enero al 31 de diciembre del 2007 ocurrieron 67 defunciones de 294 ingresos, que corresponden al 22.7%, de las 67 defunciones 41 pacientes fueron secundarios a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, que corresponde al 61% del total de defunciones². Este porcentaje de mortalidad alto se espera mejore con la implementación de los equipos de ventilación de alta frecuencia recientemente adquirido, sin embargo la terapia con oxido nítrico considerada actualmente como la terapia de elección para hipertensión pulmonar del recién nacido aún se encuentra pendiente por implementar², por lo que el manejo medico alternativo se realiza a través de drogas como el sulfato de magnesio, droga cuyo principal inconveniente es la producción de hipotensión arterial.

Es adecuado tener en cuenta el costo del fármaco, esto es uno de los puntos importantes que ha hecho difícil el manejo del oxido nítrico en los hospitales de la región debido a su alto precio, además de que la administración de este fármaco requiere necesariamente que el paciente sea manejado además con ventilación de alta frecuencia, lo que hace aún más difícil el manejo de esta terapéutica, que en países desarrollados se considera como de primera elección.

El sildenafil actualmente se estudia como droga vasodilatadora pulmonar misma que es administrada vía oral, lo que ofrece una ventaja añadida a la aparente selectividad vasodilatadora que ha mostrado en diversos estudios¹.

Es necesario realizar estudios en la población que permitan conocer la repuesta de el sildenafil como vasodilatador pulmonar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente y poder así tener mayor opciones terapéuticas para la población afectada, asumiendo que la hipertensión pulmonar persistente es la primera causa de muerte en el recién nacido de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”².

Se considera necesario estudiar nuevas alternativas en el manejo de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, esto debido a la poca accesibilidad de la terapia con óxido nítrico o membrana extracorpórea para el manejo de pacientes con esta condición. Debido a los resultados alentadores en el uso del sildenafil oral en la hipertensión pulmonar persistente¹, se considera necesario aplicar esta nueva terapéutica a la población neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” debido a la alta incidencia y mortalidad por Hipertensión Pulmonar Persistente², con la finalidad de contar con otras opciones en la terapia de estos pacientes, con el beneficio del bajo costo y la fácil accesibilidad del fármaco, situación que no sucede con la terapia con oxido nítrico y la oxigenación con membrana extracorpórea.

Planteamiento del problema.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se trata de un síndrome caracterizado por resistencias vasculares elevadas en la circulación pulmonar, con cortocircuitos de derecha a izquierda por conducto arterioso y/o foramen oval, que se relaciona con hipoxemia severa. La hipertensión pulmonar persistente en los niños recién nacidos es consecuencia de una falla en la circulación pulmonar o por un incremento de la resistencia vascular pulmonar al nacimiento, lo que impide mantener una adecuada relación ventilación/perfusión^{61,62}.

La mayoría de los medicamentos vasodilatadores que se emplean en el tratamiento de esta enfermedad tienen el inconveniente que su efecto no se limita únicamente a la circulación pulmonar, sino que producen vasodilatación periférica y por ende, hipotensión arterial, manteniendo cortocircuitos semejantes a los que presentaban antes del tratamiento⁷.

Es por eso que el vasodilatador ideal en el tratamiento de la HPP es el que disminuye la resistencia vascular pulmonar sin mostrar efectos adversos en la circulación sistémica, como el óxido nítrico⁷. Su empleo inhalado en años recientes ha demostrado ser un vasodilatador pulmonar específico y se usa, como primera elección, en el tratamiento de niños con hipertensión pulmonar persistente^{63,64}. Sin embargo la accesibilidad de esta droga así como el manejo con ventilación de alta frecuencia en muchos centros hospitalarios es complicada⁵.

En los últimos 2 a 4 años se ha administrado sildenafil como una terapia potencial para la hipertensión pulmonar persistente neonatal, esto en la búsqueda de fármacos con efecto vasodilatador en la circulación pulmonar, que tengan la ventaja de selectividad, costo bajo, y principalmente de fácil accesibilidad.

En nuestro medio como en muchos otros de la región, se tiene escaso acceso a ventilación de alta frecuencia, y por consecuencia; la administración del óxido nítrico como droga de primera elección para el manejo de pacientes con hipertensión pulmonar es prácticamente nula. En países desarrollados se ha iniciado el uso de sildenafil oral como droga para el manejo de la hipertensión pulmonar persistente con resultados alentadores, con las ventajas añadidas de el bajo costo de la droga, así como el conveniente de la vía oral como administración sin ninguna correlación de la necesidad de manejar ventilación del alta frecuencia.

- ¿Puede el sildenafil ser un vasodilatador pulmonar efectivo en recién nacidos de término con hipertensión pulmonar persistente?

Objetivos:**General:**

- Evaluar la eficacia del sildenafil oral como vasodilatador pulmonar en recién nacidos de término con hipertensión pulmonar persistente.

Específicos:

- Analizar la evolución del índice de oxigenación durante el manejo con sildenafil en recién nacidos de término con hipertensión pulmonar persistente.
- Comparar la presión inspiratoria pico, ciclado ventilatorio, fracción inspirada de oxígeno y gasometría, antes y después de la administración de sildenafil oral en recién nacidos de término con hipertensión pulmonar persistente.

Hipótesis:

- Ho1: La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido permanece igual con la terapia con sildenafil o sin él.
- Ho1: HPP = HPP s/s.
- Hi1: La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido mejora con la terapia con sildenafil.
- Hi1: HPP s > HPP.

Metodología.

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio de tipo prospectivo, longitudinal, analítico, experimental.

Universo de trabajo:

Los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

Muestra de trabajo.

Los recién nacidos con cuadro de Hipertensión Pulmonar Persistente que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante el Período 2008-2009.

Criterios de Inclusión

- 1.- Recién nacidos que cursen con hipertensión pulmonar persistente.
- 2.- Recién nacidos de término con índice de oxigenación > 13.
- 3.- Recién nacidos con saturación de oxígeno < 85%.

Criterios de no inclusión.

- 1.- Recién nacidos con patologías no compatibles con la vida.
- 2.- Recién nacidos con cardiopatía congénita.

- OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

| Variable | Definición | Tipo de variable | Indicador | Unidad | Instrumento de medición |
|--------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------|-----------|------------------------------|
| Edad | 1 | Cuantitativa | Días | 1-28 | Encuesta |
| Sexo | 2 | Cualitativa Dicotómica nominal | Femenino Masculino | | Encuesta |
| Edad gestacional | 3 | Cuantitativa | Semanas | 34-42 | Valoración de Capurro. |
| pH | 4 | Cuantitativa | Número | 7.30_7.45 | Encuesta |
| Fracción inspirada de oxígeno (Fio ₂). | 5 | Cuantitativa | Porcentaje | 0-100% | Gasometría |
| Presión arterial de oxígeno (PaO ₂) | 6 | Cuantitativa | mm/Hg | 0-200 | Gasometría |
| Presión arterial de bióxido de carbono (PaCO ₂). | 7 | Cuantitativa | mm/Hg | 35-45 | Gasometría |
| Saturación de oxígeno (SatO ₂) | 8 | Cuantitativa | Porcentaje | 0-99 | Gasometría |
| Bicarbonato de Sodio (HCO ₃). | 9 | Cuantitativa | mmol | 22-28 | Gasometría |
| Ciclado ventilatorio | 10 | Cuantitativa | Número | 0-100 | Panel digital del ventilador |
| Presión inspiratoria pico (PIP) | 11 | Cuantitativa | mm/Hg | 0-45 | Panel digital del ventilador |
| Presión positiva al final de la espiración (PEEP) | 12 | Cuantitativa | mm/Hg. | 0-5 | Panel digital del ventilador |
| Presión Media de la vía aérea. (PMVA) | 13 | Cuantitativa | Número | 2-20 | Panel digital del ventilador |

| Variable | Definición | Tipo de variable | Indicador | Unidad | Instrumento de medición |
|------------------------|------------|------------------|-----------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Índice de oxigenación | 14 | Cualitativa | Numero | 7-8. < 12 indica mejoría. >13 indica mala evolución. | Resultado de la formula $100 \times \text{Fio}_2/\text{PaO}_2 \times$ presión media de la vía aérea. |
| Saturación de oxígeno. | 15 | Cualitativa | Número | 85-95% < 85% hipoxia. > 95% hiperoxia. | Gasometría. |

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- 1.- Edad. Tiempo transcurrido desde el nacimiento.
- 2.- Sexo. Condición orgánica que distingue el hombre de la mujer.
- 3.- Edad gestacional. Edad del feto comprendida desde la concepción o desde el primer día de la menstruación hasta el parto.

VARIABLES DEPENDIENTES.

- 4.- pH. Símbolo que indica la concentración de hidrogeniones en una solución.
- 5.- Fio₂. Fracción inspirada de oxígeno.
- 6.- PaO₂. Presión arterial de oxígeno.
- 7.- PaCO₂. Presión arterial de bióxido de carbono.
- 8.- SatO₂. Saturación de oxígeno.
- 9.- HCO₃. Bicarbonato de sodio.
- 10.- Ciclado ventilatorio. Repetición de forma intermitente de una fase inspiratoria activa y una fase espiratoria pasiva.
- 11.- PIP. Presión inspiratoria pico. Representa el valor máximo que alcanza la presión dentro del circuito respiratorio.
- 12.- PEEP. Presión positiva al final de la espiración. Presión que permanece en el circuito aéreo pulmón aparato al final de la emisión del gas a presión.

13.- Índice de oxigenación. Índice de factor pronóstico que se obtiene con la fórmula: $100 \times \text{Fio}_2 / \text{PaO}_2 \times 100$. Entre mayor resulte la cifra obtenida el pronóstico de vida es peor.

14.- Oximetría de pulso. Saturación obtenida mediante colorimetría e indica indirectamente la saturación arterial de oxígeno.

INSTRUMENTO DE MEDICION.

El instrumento de medición fue a través de hoja de recolección de datos por paciente, obtenidos de los expedientes clínicos, hojas de terapia de enfermería y de los equipos disponibles en la unidad de cuidados intensivos. Esta incluyó ficha de identificación del paciente, que incluye nombre, edad gestacional para la cual nos apoyaremos en la escala de valoración Gestacional de Capurro, vía de nacimiento, peso, antecedentes de asfixia perinatal (hipoxia), días de ventilación asistida, modalidad de ventilación, diagnóstico así como fecha y hora de inicio del manejo con sildenafil.

La valoración gasométrica comprende diversos parámetros que incluyeron pH arterial, presión arterial de oxígeno (PaO_2), presión arterial de bióxido de carbono (PaCO_2), saturación arterial de oxígeno (SatO_2), y niveles de bicarbonato de sodio (HCO_3). Estos parámetros se recolectaron mediante una tabla de registro, misma que se iniciará con un registro de la terapia con sildenafil y posteriormente a las 6 hrs transcurridas desde la primera dosis, se continuó el registro cada 6 hrs, por un lapso de 48 hrs.

La valoración ventilatoria comprendió diversos parámetros como presión inspiratoria pico (PIP), fracción inspirada de oxígeno (Fio_2), ciclado ventilatorio, presión media de la vía aérea (PMVA) y presión inspiratoria al final de la espiración (PEEP). Estos parámetros ventilatorios se recolectaron mediante una tabla de registro. La recolección de datos se realizó al inicio de la terapia con sildenafil y consecutivamente cada 6 hrs y por un lapso de 48 hrs.

Se incluyó además la valoración del índice de oxigenación (IO) como indicador pronóstico, el incremento de este índice nos indico mala evolución del paciente.

La administración del sildenafil se realizó a una dosis de 2 miligramos por kilo por dosis, se proporcionará una total de 8 dosis del fármaco, se realizara una dilución del fármaco de 50 mg de sildenafil en 25 ml de agua destilada para tener una dilución final de 2 mg por mililitro.

Para el análisis de los datos se utilizaron cuadros de concentración, gráficos y pruebas estadísticas como coeficiente de correlación y “t” student, contenidas en los programas de bases de datos como ACCES y SPSS.

Consideraciones éticas.

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron candidatos para el manejo con sildenafil contaron hoja de consentimiento informado por parte de los padres, haciéndoles mención de que se trató de un estudio clínico experimental.

Este estudio además contó con la aprobación del comité de ética del Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”.

RESULTADOS.

Se incluyeron 15 pacientes, durante el periodo comprendido de Noviembre de 2008 a Junio de 2009, los cuales ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Persistente, de los cuales 10 de los pacientes estudiados correspondieron al sexo masculino (67%) y 5 casos al sexo femenino (33%). **Figura 1.**

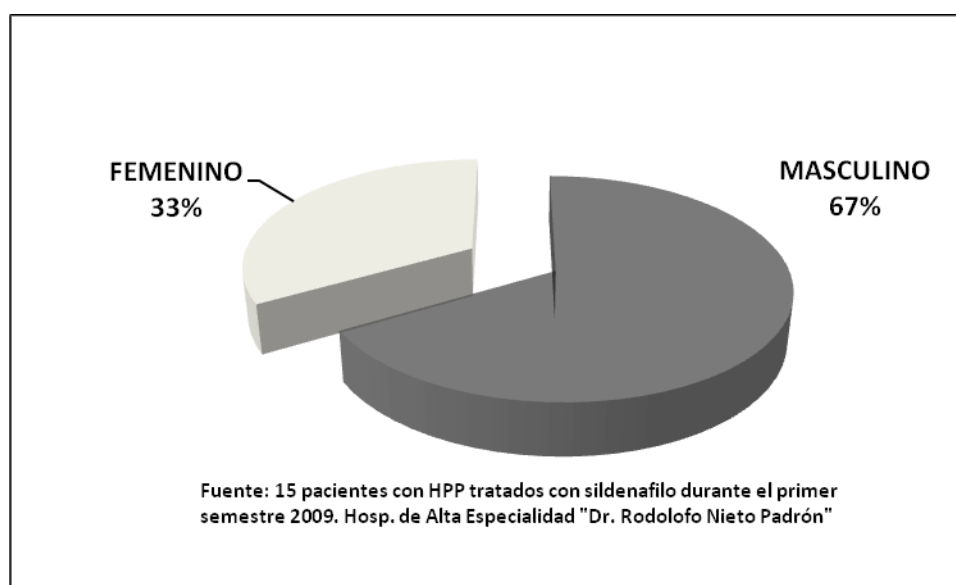


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes con hipertensión pulmonar persistente que recibió sildenafil

En relación a la edad gestacional se utilizó la valoración de Capurro B, distribuyéndose de la siguiente manera: en el grupo de 36 semanas de gestación se encontraron 2 pacientes (13.3%), en el de 37 semanas 5 pacientes (33.3%), en el de 38 semanas 2 pacientes (13.3%), en el de 39 semanas 4 pacientes (26.6%), en el grupo de 40 semanas 1 paciente (6.6%) y 1 paciente en el grupo de 41 semanas de gestación (6.6%). **Figura 2.**

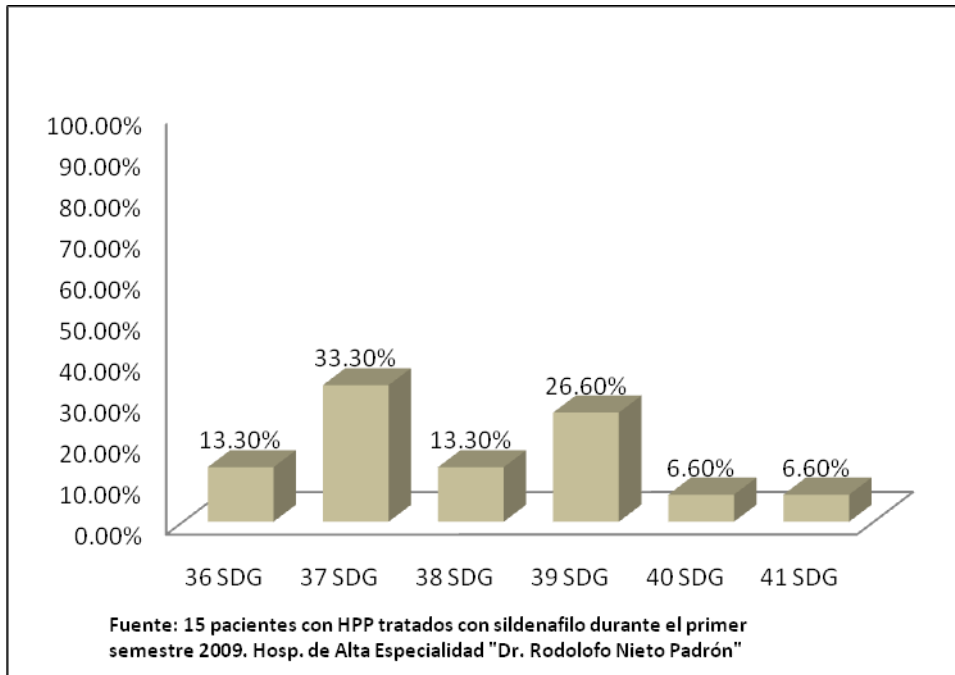


Figura 2. Distribución por edad de pacientes con hipertensión pulmonar persistente manejados con sildenafil.

Los pacientes estudiados se distribuyeron de acuerdo a la vía de nacimiento de la siguiente forma: 8 pacientes nacieron a través de vía cesárea, los cuales correspondieron a un 53.3%, los pacientes nacidos por vía vaginal fueron 7, mismos que ocuparon un porcentaje de 46.6%. **Figura 3.**

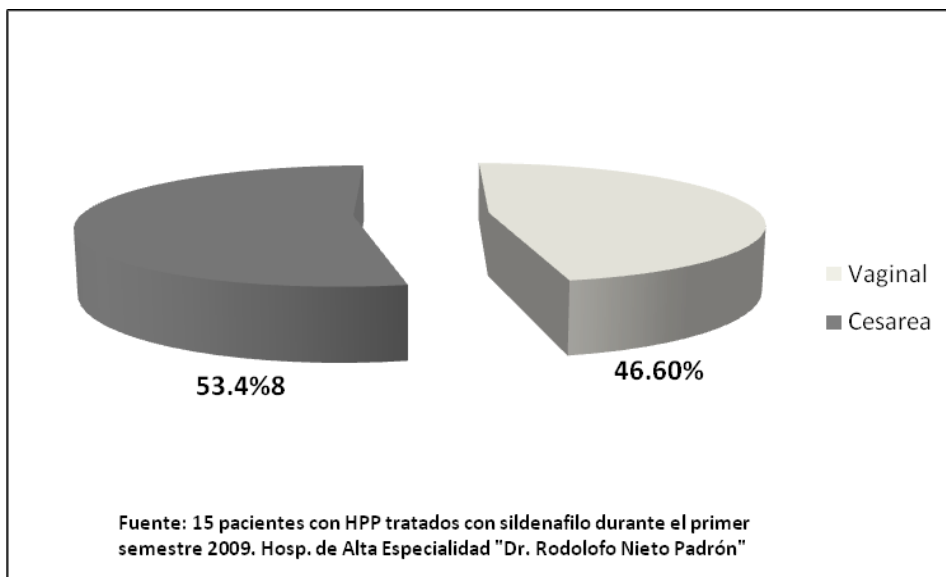


Figura 3. Distribución por vía de nacimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar persistente manejado con sildenafil.

En cuanto a la presencia de asfixia perinatal, en 9 de los casos se presentó asfixia perinatal durante el nacimiento, lo que correspondió al 60% del total de la muestra, los restantes 6 pacientes (40%) aparentemente no presentaron asfixia perinatal.

Figura 4.

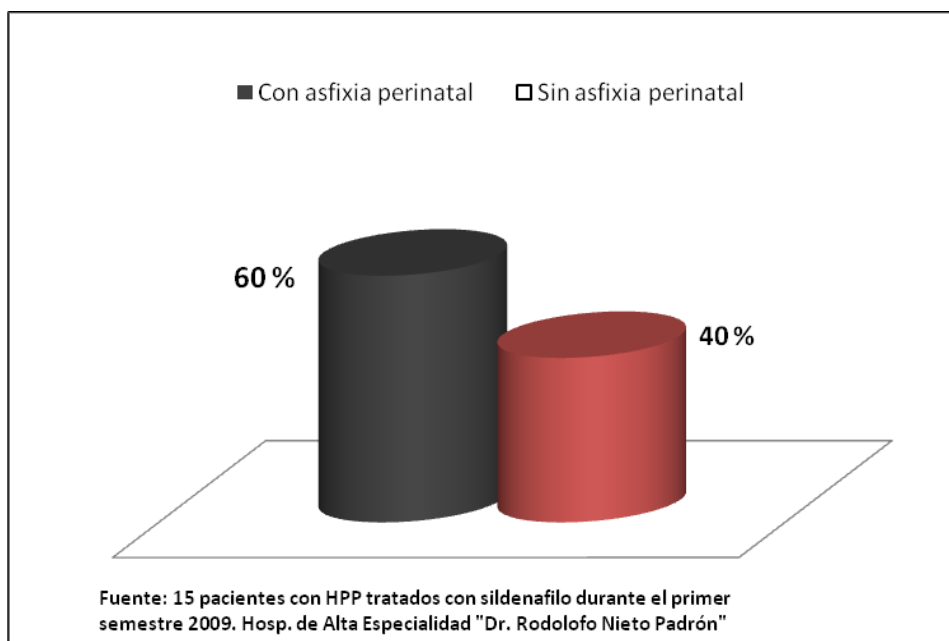


Figura 4. Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia de asfixia perinatal que desarrollaron hipertensión pulmonar persistente y tratados con sildenafil.

En relación al registro de la puntuación de APGAR al minuto en los pacientes con hipertensión pulmonar se observó que 6 de los pacientes obtuvieron una puntuación de 8, mientras que 3 pacientes fueron calificados con un APGAR de 7, uno obtuvo calificación de 5 y 1 más fue calificado con 3. **Figura 5.**

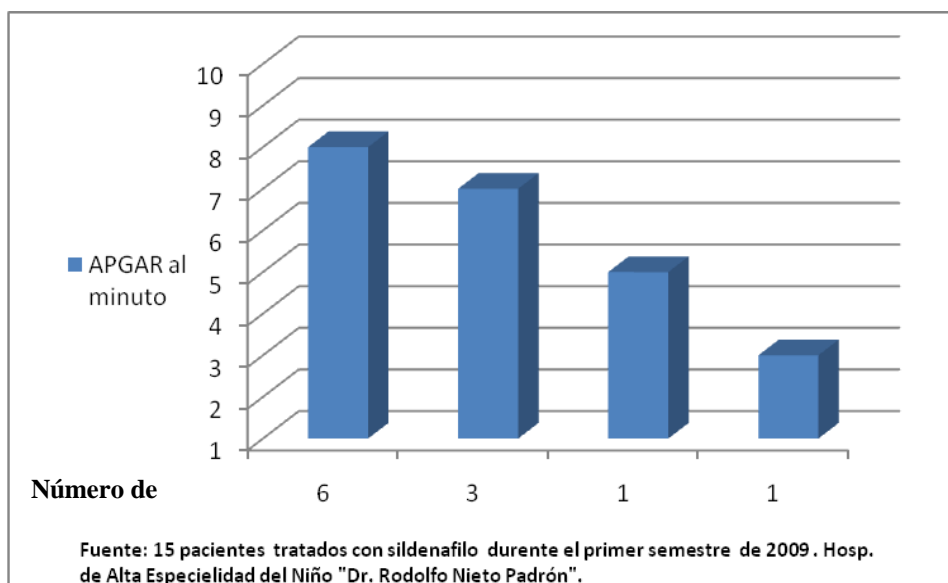


Figura 5. Puntuación de APGAR al minuto de los pacientes con hipertensión pulmonar manejados con sildenafil.

La puntuación de APGAR a los 5 minutos de los pacientes con hipertensión pulmonar mostro a 8 pacientes calificados con APGAR de 9, 1 obtuvo calificación de 8 y uno restante con 6. **Figura 6.**

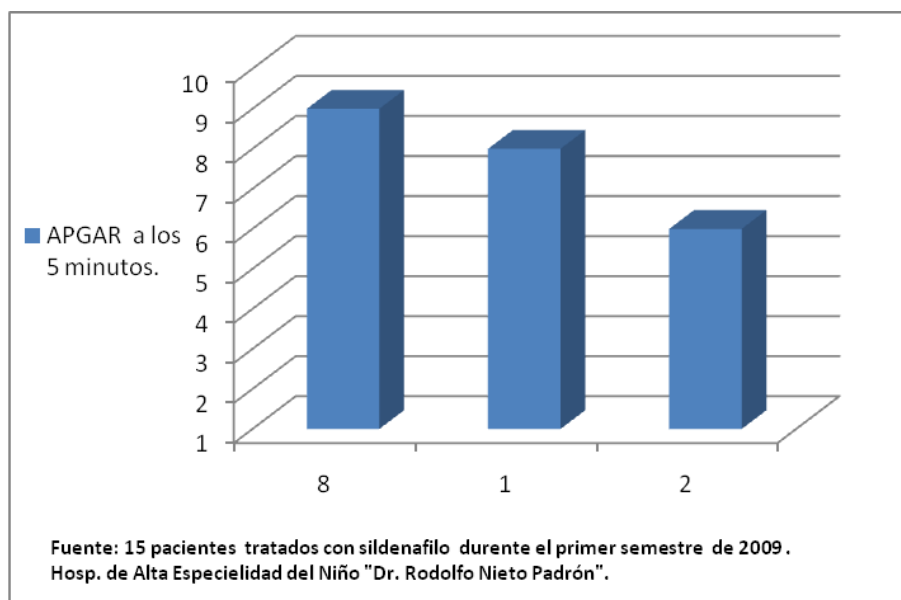


Figura 6. Puntuación de APGAR a los 5 minutos en pacientes con hipertensión pulmonar persistente manejados con sildenafil.

| Diagnóstico | Número de pacientes | Porcentaje. |
|------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| Asfixia perinatal | 7 | 46% |
| Síndrome de Aspiración de meconio. | 3 | 20% |
| Neumonía neonatal | 2 | 13.3% |
| Taquipnea transitoria del recién nacido | 2 | 13.3% |
| Hernia diafragmática. | 1 | 6.6% |

Tabla 1. Distribución de patologías de los pacientes que desarrollaron hipertensión pulmonar persistente del recién nacido que fueron manejados con sildenafil oral.

En relación a las patologías presentadas en los pacientes estudiados el diagnóstico más frecuente fue la asfixia perinatal, esta patología se presentó en 7 de los pacientes estudiados representando un 46%. En 3 de los pacientes se realizó el diagnóstico de síndrome de aspiración de meconio (20%). **Tabla 1.**

Se documentaron 2 pacientes con cuadro de Neumonía neonatal (13.3%) y 2 más con Taquipnea transitoria del recién nacido (13.3%). Uno de los pacientes mostró un cuadro de hernia diafragmática (6.6%). El pH arterial de los pacientes estudiados presentó un promedio basal previo a la administración de sildenafil de 7.30. Se inicia manejo con sildenafil observándose mejoría notoria del pH arterial desde las primeras 6 hrs de manejo, posteriormente el pH se mantiene en

parámetros normales y a las 24 y 36 hrs del estudio se reporta en alcalosis, a las 48 hrs del estudio el pH finalizó con un promedio de 7.40 . **Figura 7.**

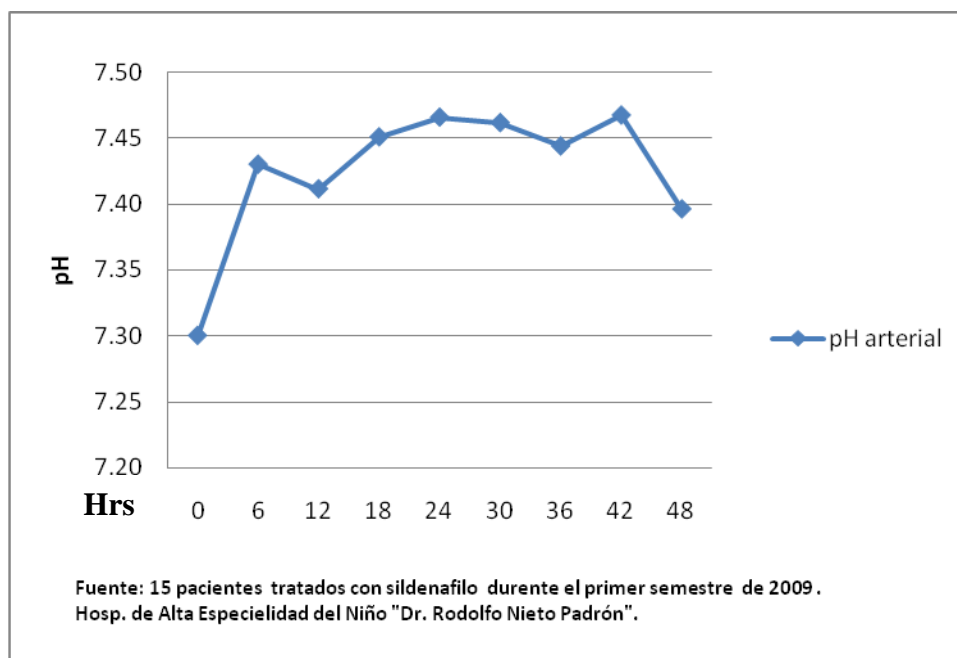


Figura 7. Evolución del pH arterial de pacientes con hipertensión pulmonar persistente manejados durante 48 hrs con sildenafil oral.

En relación a la presión arterial de oxígeno arterial (pO_2) se registro un promedio de 69 previo al manejo con sildenafil, posteriormente se observa un incremento desde las primeras 6 hrs de iniciado el manejo con sildenafil reportándose un promedio de pO_2 arterial de 113, esta mejoría se mantuvo durante todo el estudio manteniéndose un pO_2 por arriba de 100, reportándose un promedio de pO_2 al final del estudio de 117.8. **Figura 8.**

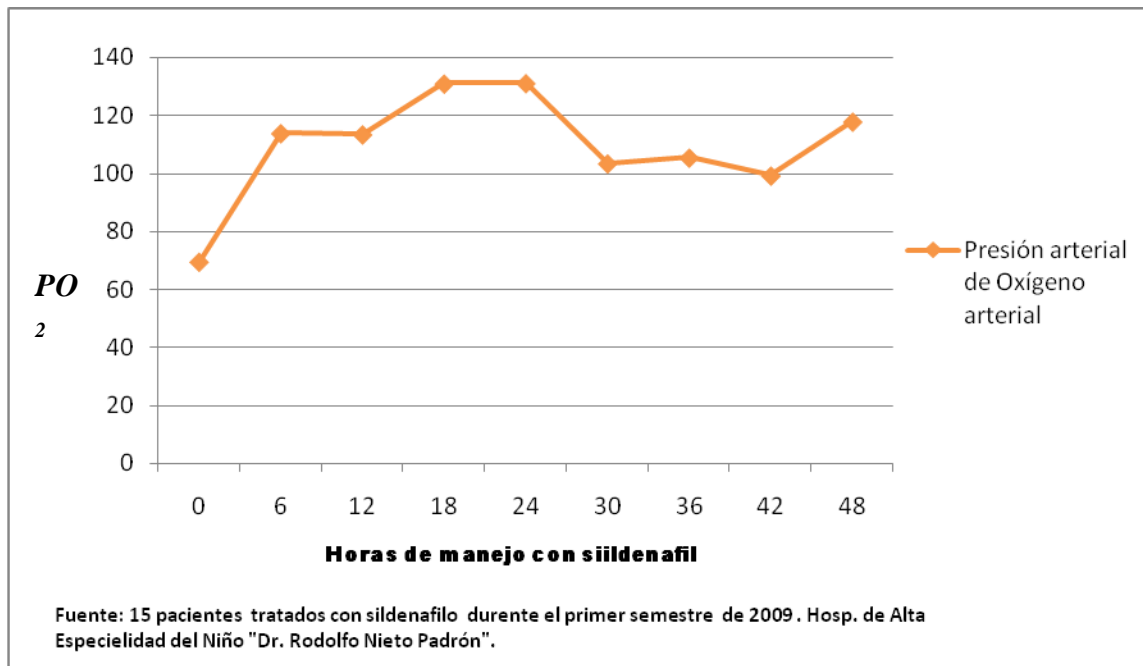


Figura 8. Evolución de la presión arterial de oxígeno arterial de los pacientes con hipertensión pulmonar persistente manejados con sildenafil.

Al analizar la evolución de la presión de bióxido de carbono arterial (pCO_2) se observó una disminución progresiva de la misma una vez iniciado el manejo con sildenafil, documentándose un promedio inicial de pCO_2 de 43, se observa una disminución del pCO_2 desde las primeras 6 hrs de manejo con sildenafil oral, documentándose un promedio de pCO_2 a las 6 hrs de 35, posteriormente la cifras descenden observándose hipocapnia, teniendo un promedio final de pCO_2 de 40 a las 48 hrs de manejo. **Figura 9.**

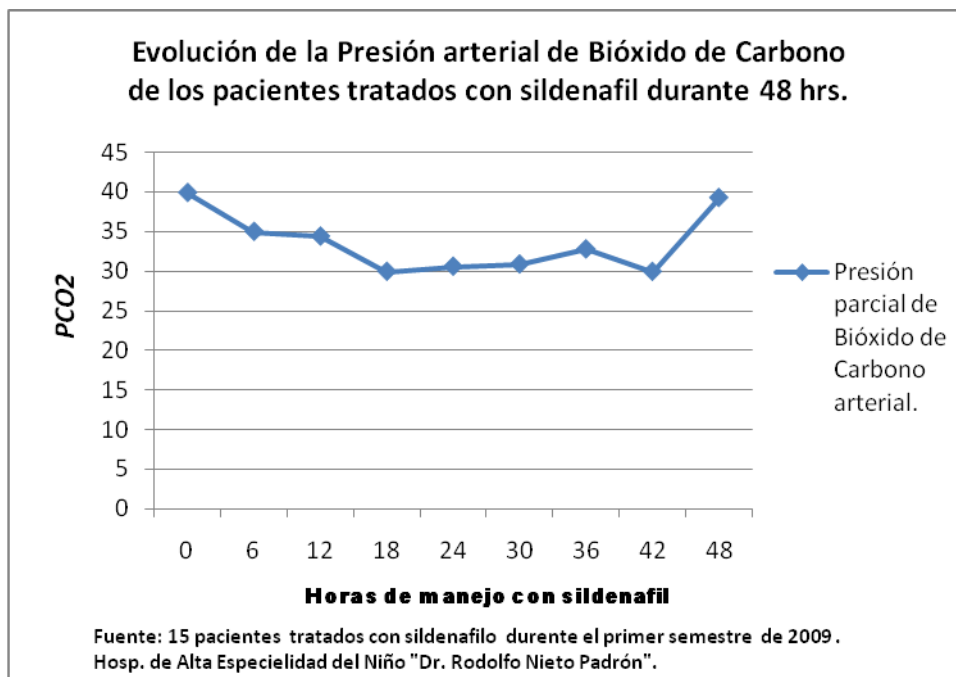


Figura 9. Evolución de la presión arterial de bióxido de carbono en pacientes con hipertensión pulmonar persistente y tratados con sildenafil oral.

Con respecto a la evolución de la saturación de oxígeno arterial, los pacientes estudiados presentaban un promedio de 84% previo al inicio del manejo con sildenafil, se observa una mejoría mínima de la saturación de oxígeno arterial en las primeras 6 hrs del estudio reportándose un promedio de 85% de saturación, posteriormente se observa a partir de las 12 hrs de manejo una mejoría notable de la saturación de oxígeno, teniendo un promedio de saturación de oxígeno de 93.4 a las 12 hrs de manejo, posteriormente la saturación se mantiene por arriba de 92% durante todo el estudio, finalizando a las 48 hrs de manejo con un promedio de saturación de oxígeno arterial de 95 %. **Figura 10.**

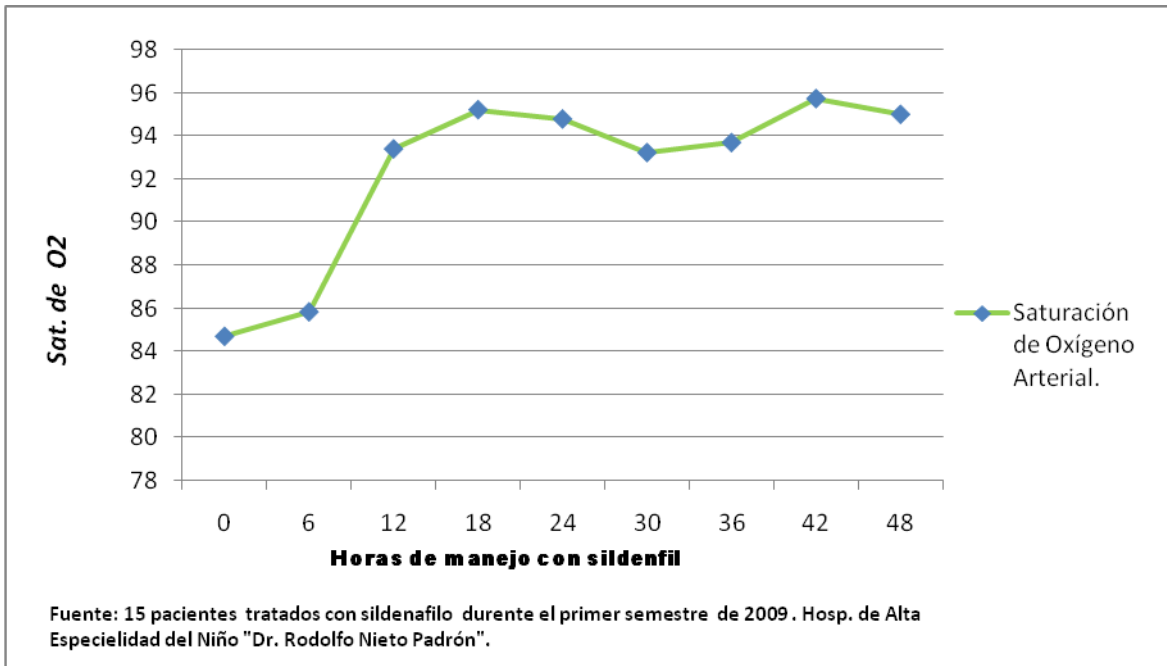


Figura 10. Evolución de la saturación de oxígeno arterial presentado en pacientes con hipertensión pulmonar persistente y manejados con sildenafil oral.

Se valoro el índice de oxigenación como factor pronostico. Se documento un promedio previo al manejo con sildenafil reportado en 24.4,

Posterior al inicio del manejo con sildenafil se observa una curva descendente la cual alcanza una disminución máxima a las 24 hrs de manejo, situándose este en 13.3, posteriormente el promedio se mantiene sin variaciones importantes, finalizando a las 48 hrs con un índice de oxigenación promedio de 13,6. **Figura 11.**

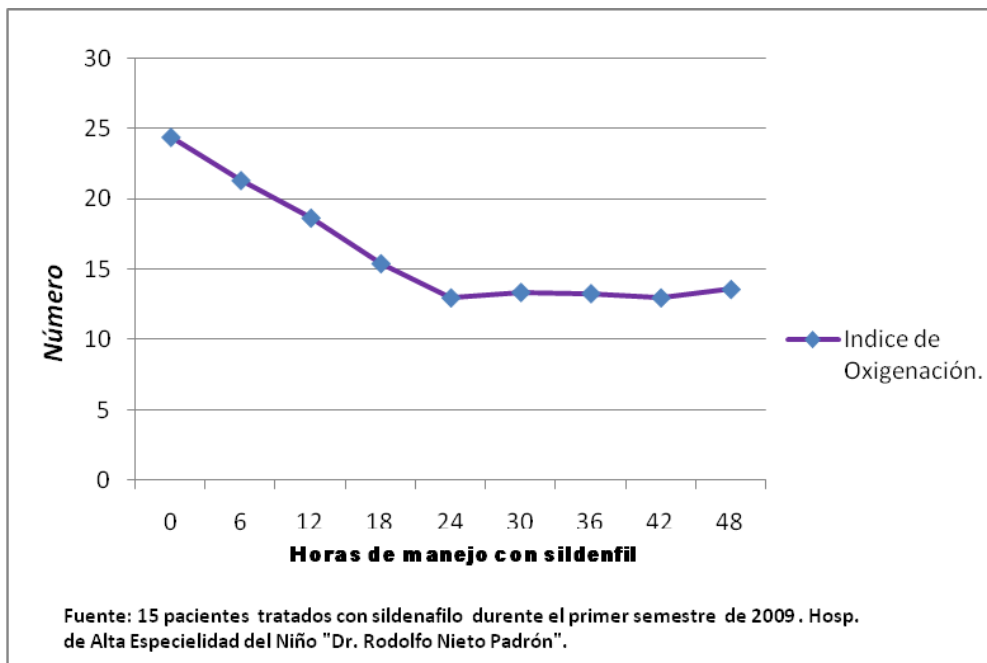


Figura 11. Evolución del Índice de Oxigenación en los paciente que presentaron Hipertensión Pulmonar Persistente que fueron manejados con sildenafil oral durante 48horas.

Al analizar la presión media de la vía aerea (PMVA) de los pacientes estudiados se puede observar una curva descendente durante el manejo con sildenafil oral. Se presenta un valor de PMVA previo a la terapeutica con sildenafil registrada en 14.6 mmhg, posteriormente a las 6 hrs de manejo muestra una disminución de la misma hubicandose con un valor promedio de 13.8 mmHg, se observó unicamente un incremento de la PVMA durante el estudio, presentandose este incremento a las 12 hrs de manejo, posteriormente la curva muestra nuevamente un descenso, cursando con una evolución estacionaria durante las horas 30, 36 y 42 donde el promedio de PMVA de 13 mmHg, al final del estudio el valor promedio de PMVA documentado fue 12.8 mmHg. **Figura 12.**

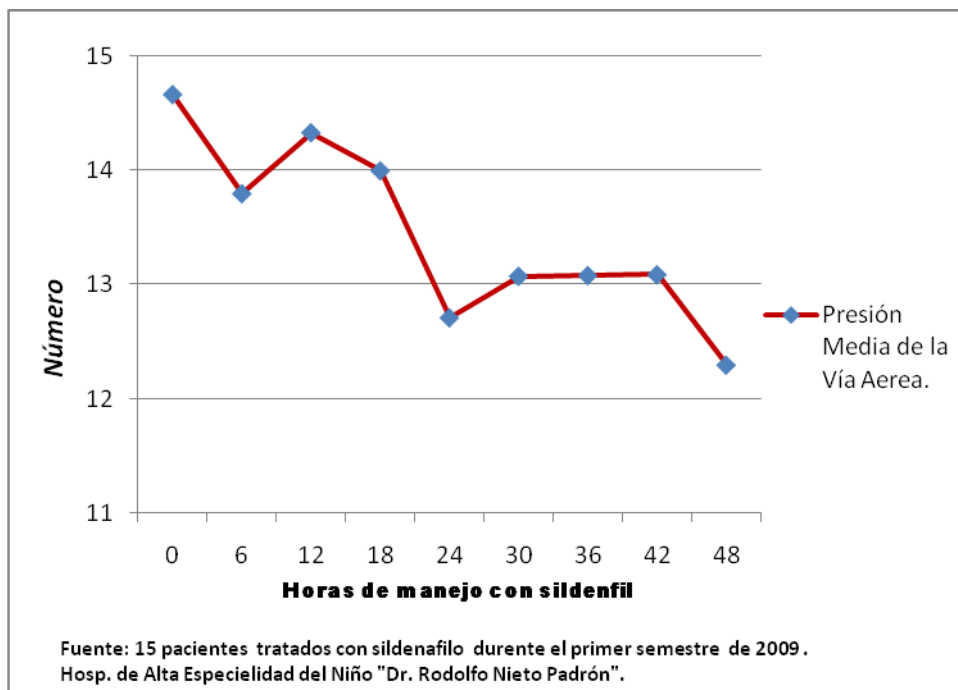


Figura 12. Evolución de la presión media de la vía aérea presentado en pacientes que cursaron con hipertensión pulmonar persistente y que fueron manejados con sildenafil oral durante 48 hrs.

DISCUSION.

La hipertensión pulmonar persistente se considera una causa importante de morbimortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, esto debido a las dificultades en la accesibilidad a las terapéuticas de elección como es el caso del óxido nítrico inhalado, la ventilación por membrana extracorpórea y la ventilación de alta frecuencia. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” se tuvo en el 2008 una mortalidad de 22.7%, semejante al porcentaje de mortalidad registrado por Baquero que oscila alrededor de 10-20%¹.

En cuanto a la distribución por género en nuestro estudio se encontró que el sexo masculino fue el que mostró mayor número de pacientes con hipertensión pulmonar, dato que difiere de lo documentado en el estudio de manejo con sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar realizado en el Hospital del Niño Poblano⁷ quienes encontraron al sexo femenino como el más afectado con esta patología en su Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La causa más frecuente de hipertensión pulmonar en nuestros pacientes se asoció a la presencia durante el nacimiento de asfixia perinatal, siendo esto presentado en el 60% de los pacientes, esto difiere lo encontrado por Aldana Valenzuela y cols. quienes encontraron como principal complicación de la asfixia perinatal las lesiones en el sistema nervioso central y renal⁶⁷

Durante el manejo con sildenafil en los pacientes con Hipertensión Pulmonar Persistente del recién nacido de nuestro estudio, se observó mejoría importante

en la evolución del índice de oxigenación, lo cual tiene concordancia con lo documentado en el estudio realizado por Baquero H y cols. donde se refiere una mejoría significativa en los índices de oxigenación de los pacientes tratados con sildenafil¹ desde las primeras horas de manejo.

En relación a la evolución del pH arterial observado en los pacientes manejados con sildenafil, se documentó una mejoría significativa en los reportes de acidosis respiratoria que los pacientes presentaban, observándose mejoría del pH arterial a niveles de normalidad o cercanos a esta durante las primeras 6 horas de manejo, posteriormente el pH arterial progresa a alcalosis respiratoria y finaliza hacia la normalidad al final del estudio. Esto igualmente se observó en el estudio realizado por Herrera TR y cols. en donde el pH arterial mostró mejoría durante las primeras horas de manejo con sildenafil en recién nacidos con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente⁷.

En relación a la evolución de la presión parcial de oxígeno arterial así como la saturación de oxígeno arterial, se observó una mejoría significativa de estos parámetros gasométricos desde las primeras 6 horas de iniciado el manejo con sildenafil, y manteniéndose en rangos normales durante todo el estudio, lo que permitió disminuir la fracción inspirada de oxígeno proporcionada mediante ventilación mecánica. Estos resultados fueron observados de igual manera en el estudio realizado en el Centro Intensivo Neonatal y Pediátrico de Medicina Uruguay donde se administró sildenafil a 2 mg por kilo por dosis a un neonato con hipertensión pulmonar persistente observando una mejoría de estos parámetros desde la administración de la primera dosis de sildenafil⁶⁵.

En cuanto a la valoración de la presión parcial de bióxido de carbono arterial, se observó una mejoría significativa en las primeras horas de administrado el sildenafil, ya que se documentó una disminución importante de los niveles de bióxido de carbono en los pacientes. Esta mejoría no se observó en el estudio de sildenafil en hipertensión pulmonar persistente realizado por Roberto Herrera Torres, ya que en este estudio la evolución de la $p\text{CO}_2$ fue similar en el grupo tratado con sildenafil y el grupo manejado con placebo⁷. En nuestro estudio la mejoría en la disminución de los niveles de bióxido de carbono se presentó en las primeras 6 horas de manejo, posteriormente no se observaron cambios significativos en las siguientes 48 hrs del estudio.

En relación a los parámetros de ventilación mecánica observados en los pacientes tratados con sildenafil estos evolucionaron hacia la mejoría, debido a la administración de FiO_2 , presión inspiratoria pico, y ciclos de ventilación pudieron disminuirse progresivamente. Estos hallazgos concuerdan con lo observado en el manejo con sildenafil de un paciente con hipertensión pulmonar reportado en Hospital de Cabueñes, de Gijón, España, donde el paciente mostró un destete progresivo de la ventilación de alta frecuencia y posteriormente de la ventilación convencional posterior al manejo con sildenafil oral⁶⁶.

De igual forma la presión media de la vía aérea (PMVA) mostró una evolución hacia la mejoría debido a que se observó una disminución progresiva de la misma conforme se redujeron los parámetros de ventilación, estos resultados son similares a lo documentado en el estudio realizado por N Fernández González y cols⁶⁶.

Conclusión.

- El sildenafil administrado a una dosis de 2 miligramos por kilo por dosis muestra utilidad como vasodilatador pulmonar en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente, esto manifestado por una reducción del índice de oxigenación, así como mejoría de los parámetros gasométricos y reducción progresiva de los requerimientos de ventilación mecánica.
- La administración de sildenafil oral se asoció a una mejoría significativa en la reducción del índice de oxigenación, mismo que es considerado como factor pronóstico de mortalidad.
- En relación a los parámetros de ventilación mecánica, se observó una reducción progresiva de la presión inspiratoria pico, fracción inspirada de oxígeno, y ciclos ventilatorios proporcionados a los neonatos con hipertensión pulmonar persistente posterior a la administración de 8 dosis de sildenafil oral, lo que permitió la reducción progresiva de la ventilación mecánica.
- La administración de sildenafil oral se asocia a mejoría del pH arterial en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente, evolucionando de un estado de acidosis respiratoria a niveles de pH arterial en rangos normales posterior a la administración de 8 dosis de sildenafil.
- La saturación de oxígeno arterial en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente muestra mejoría posterior a la administración de sildenafil oral. Cursando de un estado de hipoxia hacia niveles de saturación de oxígeno en parámetros de normalidad.

- La presión arterial de bióxido de carbono en pacientes con hipertensión pulmonar persistente manejados con sildenafil oral muestra disminución progresiva de este parámetro gasométrico.
- Los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente muestran mejoría en los niveles de presión arterial de oxígeno posterior a la administración de 8 dosis de sildenafil oral.
- La presión media de la vía aérea en neonatos con hipertensión pulmonar persistente muestra disminución progresiva asociado a la administración de 8 dosis de sildenafil oral.

BIBLIOGRAFIA.

-
- ¹ Sola A y Baquero H. Sildenafil oral en medicina neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(2):167-176.
- ² Santamaría Muñoz R, Uc Caamal L, Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en la unidad de cuidados intensivos del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". *La voz del Niño*. Volumen 4, No. 5; 2008. 14-18.
- ³ Vandale SL, Kageyama M, Rascon-Pacheco RA. Time-trends and causes of infant, neonatal and post neonatal mortality in México. 1980-1990. *Salud Pública de Méx*. 1995; 39:48-52.
- ⁴ Walsh-Sukis, Tyson, Wright, Bauer, Korones, et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn in the era before Nitric Oxide. *Pediatrics* 2000; 105:14-20.
- ⁵ Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MW, Bloch KD, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 2000;92: 1702-12.
- ⁶ Erickson S, Reyes J, Bohn D, Adatia I. Sildenafil (viagra) in childhood and neonatal pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:402A.
- ⁷ Herrera TR y cols. • Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 73, Núm. 4 • Jul.-Ago. 2006 pp 159-163.
- ⁸ John P. Cloherty. Eric C Eichenwald. Ann R. Stark. *Manual de Cuidados Neonatales*. 4ª. Edición. pp 438- 445. Editorial Masson.
- ⁹ Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165: 1098-102.
- ¹⁰ Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2002;90:677-80.
- ¹¹ Turko IV, Ballard SA, Francis SH, Corbin JD. Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (Type 5) by sildenafil and related compounds. *Mol Pharmacol*. 1999;56:124-30.
- ¹² Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase- 5 inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2002;56:453-9.

-
- ¹³ Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 2004;55: 413-8.
- ¹⁴ Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-53.
- ¹⁵ Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: Acute and mid-term effects. *Eur Heart J.* 2004;25:431-6.
- ¹⁶ Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:895-900.
- ¹⁷ García ME, Ibarra del RI, Pérez Navero JL, Tejero MI, Expósito Montes JF, Suárez DL. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:110-3.
- ¹⁸ Chaudhari M, Vogel M, Wright C, Smith J, Haworth SG. Sildenafil in neonatal pulmonary hypertension due to impaired alveolarisation and plexiform pulmonary arteriopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F527-F8.
- ¹⁹ Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med;* 2006;174:1042-7.
- ²⁰ Pham P, Hoyer A, Shaughnessy R, Law YM. A novel approach incorporating sildenafil in the management of symptomatic neonates with Ebstein's anomaly. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:614-7.
- ²¹ Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006; 117:1077-83.
- ²² Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol.* 2001;28:609-27.
- ²³ Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;141:830-2.
- ²⁴ Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004;114:417-26.

-
- ²⁵ Filan PM, McDougall PN, Shekerdemian LS. Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:219-20.
- ²⁶ Keller RL, Moore P, Teitel D, Hawgood S, McQuitty J, Fineman JR. Abnormal vascular tone in infants and children with lung hypoplasia: Findings from cardiac catheterization and the response to chronic therapy. *Pediatr Crit Care Med*; 2006;7:589-94.
- ²⁷ Saygili A, Canter B, Iriz E, Kula S, Tunaoglu FS, Olgunturk R, et al. Use of sildenafil with inhaled nitric oxide in the management of severe pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:775-6.
- ²⁸ Chaudhari M, Vogel M, Wright C, Smith J, Haworth SG. Sildenafil in neonatal pulmonary hypertension due to impaired alveolarisation and plexiform pulmonary arteriopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F527-F8.
- ²⁹ Ichinose F, Erana-García J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med*. 2001;29:1000-5.
- ³⁰ Katz SL, Adatia I, Louca E, Leung K, Humpl T, Reyes JT, et al. Nebulized therapies for childhood pulmonary hypertension: An *in vitro* model. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:666-73.
- ³¹ Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MW, Bloch KD, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 2000;92: 1702-12.
- ³² Erickson S, Reyes J, Bohn D, Adatia I. Sildenafil (viagra) in childhood and neonatal pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:402A.
- ³³ Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology*. 1999;91:307-10.
- ³⁴ Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- ³⁵ Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151:851-5.
- ³⁶ Roizenblatt S, Guilleminault C, Poyares D, Cintra F, Kauati A, Tufik S. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of sildenafil in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1763-7.

-
- ³⁷ Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol.* 2006;44:372-6.
- ³⁸ Ryhammer PK, Shekerdemian LS, Penny DJ, Ravn HB. Effect of intravenous sildenafil on pulmonary hemodynamics and gas exchange in the presence and absence of acute lung injury in piglets. *Pediatr Res.* 2006;59:762-6.
- ³⁹ Fesler P, Pagnamenta A, Rondelet B, Kerbaul F, Naeije R. Effects of sildenafil on hypoxic pulmonary vascular function in dogs. *J Appl Physiol.* 2006;101:1085-90.
- ⁴⁰ Haase E, Bigam DL, Cravetchi O, Cheung PY. Dose response of intravenous sildenafil on systemic and regional hemodynamics in hypoxic neonatal piglets. *Shock.* 2006;26:99-106.
- ⁴¹ Shin HS, Bae SK, Lee MG. Pharmacokinetics of sildenafil after intravenous and oral administration in rats: Hepatic and intestinal first-pass effects. *Int J Pharm.* 2006;320:64-70.
- ⁴² Sola A y Baquero H. Sildenafil oral en medicina neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(2):167-176.
- ⁴³ De Rosalmeida MC, Saraiva LD, Da G Jr, Ivo BB, Da Nobrega MV, Gondim FA, et al. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Dig Dis Sci.* 2003;48:2064-8
- ⁴⁴ Wang YW, Lin HC, Yang YY, Hou MC, Lee SD. Sildenafil decreased pulmonary arterial pressure but may have exacerbated portal hypertension in a patient with cirrhosis and portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol.* 2006;41:593-7.
- ⁴⁵ Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:1397-404.
- ⁴⁶ Balacco GC, Regine F, Vingolo EM, Rispoli E, Isidori A. Acute electroretinographic changes during sildenafil (Viagra) treatment for erectile dysfunction. *Doc Ophthalmol.* 2003;107: 111-4.
- ⁴⁷ Marsh CS, Marden B, Newsom R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:306-7.
- ⁴⁸ Vidavalur R, Penumathsa SV, Zhan L, Thirunavukkarasu M, Maulik N. Sildenafil induces angiogenic response in human coronary arteriolar endothelial cells through the expression of thioredoxin, hemeoxygenase and vascular endothelial growth factor. *Vascul Pharmacol.* 2006;45:91-5.

-
- ⁴⁹ Behn D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the gamma-subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:523-7.
- ⁵⁰ Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:733-4.
- ⁵¹ Gedik S, Yilmaz G, Akova YA. Sildenafil-associated consecutive nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, cilioretinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion in a haemodialysis patient. *Eye.* 2007;21:129-30.
- ⁵² Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS, Liu C. Effect of viagra on retinal vein diameter in AMD patients. *Exp Eye Res.* 2006;83:128-32.
- ⁵³ Lemus-Varela ML, Sola A, Gómez-Meda BC, Zamora-Pérez AL, Ramos-Ibarra ML, Batista-González CM, et al. Oral sildenafil citrate lacks genotoxicity and cytotoxicity in a primate model: *Callithrix jacchus*. *J Perinatol.* 2006;26:423-7.
- ⁵⁴ Volke V, Wegener G, Vasar E. Augmentation of the NO-cGMP cascade induces angiogenic-like effect in mice. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54:653-60.
- ⁵⁵ Milman HA, Arnold SB. Neurologic, psychological, and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother.* 2002; 36:1129-34.
- ⁵⁶ Wang M, Urenjak J, Fedele E, Obrenovitch TP. Effects of phosphodiesterase inhibition on cortical spreading depression and associated changes in extracellular cyclic GMP. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:1619-27.
- ⁵⁷ Patil CS, Padi SV, Singh VP, Kulkarni SK. Sildenafil induces hyperalgesia via activation of the NO-cGMP pathway in the rat neuropathic pain model. *Inflammopharmacology.* 2006;14: 22-7.
- ⁵⁸ Brenner S. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: A transcranial Doppler study. *Neurology.* 2006;66:1455-6.
- ⁵⁹ De LF, Bruera O, Leston J, Ferreiro J. Cluster headache attack due to sildenafil intake. *Cephalalgia.* 2006;26:617-9.
- ⁶⁰ Habek M, Petravic D. Stroke – An adverse reaction to sildenafil. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:165-7.
- ⁶¹ Fox W, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983; 103: 505-14.
- ⁶² Donoso F, Moro M. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 101-5.

⁶³ 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. *N Engl J Med* 2000; 342:469-74.

⁶⁴ Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000; 136: 717-26.

⁶⁵ Anna Bonino , Mario Morales , Marta Martinotti , Raul Bustos. Sildenafil: Una alternativa para la hipertensión pulmonar persistente?. *Arch. Pediatr. Urug.* v.76 n.2 Montevideo jun. 2005.

⁶⁶ N Fernández González' A Rodríguez Fernández' J Jerez Rojas' SM Parrondo Garrido' L Martínez Mengual' Sildenafil oral como tratamiento de un neonato con hipertensión pulmonar persistente. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 567 – 568.

⁶⁷ Aldana Valenzuela, Carlos; Romaro Maldonado, Silvia; Vargas Origel, Arturo; Hernández Arriaga, Jorge. Complicaciones agudas en neonatos de termino con asfixia perinatal severa. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1995;63: 123-7.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

M E S

| ACTIVIDAD € | M | A | M | J | J | A | S | O | N | D | E | F |
|------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Planteamiento del problema, justificación y objetivo | * | * | | | | | | | | | | |
| Revisión de bibliografía | * | * | | | | | | | | | | |
| Elaboración del protocolo | * | * | * | * | | | | | | | | |
| Informe y avances del estudio | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Realización del estudio | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Captura de información | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Procesamiento de datos | | | | | | * | * | * | * | * | * | * |
| Análisis estadístico | | | | | | | | | | * | * | * |
| Documento final | | | | | | | | | | * | * | * |
| Presentación del trabajo | | | | | | | | | | | * | * |

ANEXOS

Hoja de recolección de datos.

Nombre: _____
 Expediente: _____
 Apgar: _____
 Vía de nacimiento: _____
 Edad gestacional: _____
 Sexo: _____
 Peso: _____
 Asfixia perinatal: _____
 Días de ventilación: _____
 Tipo de ventilación: _____
 Diagnóstico: _____
 Fecha y hora de inicio de manejo con sildenafil: Fecha: _____ Hora: _____

| Gases | Inicio tx | 6 hrs | 12 hrs | 18 hrs | 24 hrs | 30 hrs | 36 hrs | 42 hrs | 48 hrs |
|-----------------------|-----------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ph | | | | | | | | | |
| PO2 | | | | | | | | | |
| PCO2 | | | | | | | | | |
| Sat O2 | | | | | | | | | |
| Hco3 | | | | | | | | | |
| Exceso de bases | | | | | | | | | |
| Índice de oxigenación | | | | | | | | | |

| Parámetro de Ventilación | Inicio de Tx. | 6 hrs. | 12 hrs. | 18 hrs. | 24 hrs. | 30 hrs. | 36 hrs. | 42 hrs. | 48 hrs. |
|--------------------------|---------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Fio ₂ | | | | | | | | | |
| PIP | | | | | | | | | |
| Ciclados | | | | | | | | | |
| PEEP | | | | | | | | | |
| PMVA | | | | | | | | | |
| Amplitud | | | | | | | | | |
| Hertz | | | | | | | | | |
| • Modalidad ventilatoria | | | | | | | | | |

- C: convencional, AFO: Alta frecuencia oscilatoria.

Villahermosa Tabasco. Fecha

Hoja de autorización de estudio clínico.

Por este medio hago constatar que YO:

_____, autorizo que se realice la
administración de sildenafil a mi hijo

(a)_____

Teniendo en cuenta que este medicamento se encuentra como parte de un estudio clínico para el manejo de la hipertensión pulmonar persistente, patología de la cual mi hijo presenta.

Hago constar así también que me ha sido ampliamente explicado el tipo de estudio que se llevara a cabo, así como las posibles complicaciones o efectos adversos que pueden presentarse con el uso de este medicamento que se encuentra en una fase experimental.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, autorizo que mi hijo sea tomado en cuenta para la participación en este estudio que se encuentra realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", esta decisión la tomo en pleno uso de mis facultades mentales y bajo ninguna presión de ninguna índole.

Firmo al calce para dar fe de lo antes mencionado.

Atentamente.

C, _____
"Padre o tutor.

Dr. Víctor Javier Flores Cruz.
Residente de 3er año de Pediatría.

Dr. Rodrigo Santa María Muñoz.
Neonatólogo.