



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"



**“Seguimiento a mediano plazo de una cohorte de niños con Displasia
broncopulmonar e Hipertensión arterial pulmonar con y sin sildenafil de
enero de 2018 a diciembre 2022”**

TESIS

Que para obtener el título de **Maestría en:**

Neumología pediátrica

DfYgYbHJ

José Luis Hernández Díaz

Residente de neumología pediátrica

Correo: jltezcal@gmail.com

Teléfono: 5532373987

Directora de Tesis

Dra. Blanca Estela Martínez Martínez

Medico adscrito y Profesora adjunta al servicio de Neumología Pediátrica.

Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad de Alta Especialidad, Centro
Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"

Teléfono: 5514754328

Correo: blancamtzmtz2012@hotmail.com

Ciudad de México octubre de 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autoridades académicas

Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa
Directora de Educación e Investigación en Salud

Dra. Abigail Hernández Cabezza
Jefa de la división de Educación en Salud

Dra. Laura Patricia Thome Ortiz
Profesora Titular Curso de Especialización en Neumología Pediátrica

Dra. Blanca Estela Martínez Martínez
Directora de Tesis

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado en la consulta externa del servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Frase célebre:

Los milagros son buenas personas con corazones amables "Anónimo"

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Hospital de Pediatría:

A mi tercera casa de estudios por darme la oportunidad de crecer personalmente y hacer que mi padre se llene de alegría, a mi hospital por hacerme sentir tan orgulloso cada vez que menciono su nombre sabe que hare todo para seguir ensalzando tu nombre y prestigio

A mis padres:

Porque me faltarían más de mil vidas para agradecer todo lo que me han dado, fruto de su tenaz esfuerzo, sus sacrificios estoicos y todas sus lágrimas en silencio, gracias por criarme tan bien, quiero que sepan que cada uno de mis éxitos son todos suyos.

Papa gracias por enseñarme la responsabilidad de un hombre, el valor de un caballero y el cariño de un padre

Mama gracias por siempre estar conmigo, por apoyarme aun cuando me equivoco y siempre evitar que mi corazón se rompa o caiga en desesperación.

A mi hermano.

Por ser mi confidente, mi mejor amigo y mi baluarte, agradezco tu amor incondicional sin ti no habría llegado hasta este punto, siempre has sido el mejor hombre y por ello mi fuente de inspiración para mejorar como persona, tuyo en vida y muerte.

A mi futura esposa.

Por qué tu amor me sostuvo en la soledad y la tristeza, gracias por sorprenderme con tu apoyo y sacrificios llenos de cariño en los momentos de necesidad.

A mis maestros de Neumología Pediátrica:

Por ser grandes neumólogos pediatras que supieron transmitir sus enseñanzas con disciplina, cariño y paciencia.

Índice

1. Resumen	7
2. Marco Teórico.....	9
2.1. Displasia broncopulmonar	9
2.1.1. Epidemiología.....	10
2.1.2. Definición clínica y clasificación	11
2.1.3. Fenotipos de displasia broncopulmonar.....	12
2.1.4. Fenotipo parenquimatoso.....	14
2.1.5. Fenotipo de vía aérea pequeñas.....	14
2.1.6. Fenotipo de vía aérea central.....	15
2.1.7. Fenotipo intersticial	16
2.1.8. Fenotipo congestivo	16
2.1.9. Fenotipo vascular	17
2.1.10. Fenotipo mixto.....	18
2.1.11. Cuadro clínico	18
2.1.12. Radiografía de tórax.....	18
2.1.13. Tomografía de tórax	19
2.1.14. Función pulmonar.....	19
2.1.15. Tratamiento	20
2.1.15.1. Manejo hídrico.....	20
2.1.15.2. Diuréticos	20
2.1.15.3. Broncodilatadores	21
2.1.15.4. Glucocorticoides inhalados	21
2.1.15.5. Oxígeno.....	22
2.1.15.5.2 Suspensión del oxígeno domiciliario	23
2.2. Displasia broncopulmonar e hipertensión arterial pulmonar.....	23
2.2.1. Grado de severidad en la hipertensión pulmonar por PSAP estimada.....	24
3. Planteamiento del problema	27
Pregunta de investigación.....	27
4. Justificación	28
5. Viabilidad:	29
6. Objetivos.....	29
6.1. General.....	29

6.2. Objetivos específicos.....	29
7. Hipótesis.....	29
8. Diseño	30
8.1. Tipo de estudio	30
9. Población de estudio	30
10. Lugar y periodo de estudio	30
11. Criterios selección de la muestra.....	30
11.1. Criterios de inclusión.....	30
11.1.1.2. Criterios para grupo sin sildenafil	31
11.1.2. Criterios para grupo con sildenafil	31
11.2. Criterios de exclusión.....	31
11.3. Criterios de eliminación.....	31
12. Tamaño de muestra.....	31
13. Definición de variables.....	32
13.1. Variable dependiente	32
13.2. Variables independientes.....	32
13.3. Variables de grupo	33
13.4. Variables confusoras	33
14. Descripción del estudio.....	34
15. Análisis Estadístico.....	34
16. Aspectos éticos.....	35
17. Estudio en población vulnerable:.....	37
18. Factibilidad	37
19. Resultados.....	37
20. Discusión	42
21. Fortalezas y limitaciones del estudio	45
22. Conclusiones	45
23. Perspectivas	46
24. Bibliografía.....	47
25. Anexos.....	52
25.1. Cronograma de actividades	52
25.2. Hoja de recolección de datos.....	53

1. Resumen

Antecedentes. La hipertensión pulmonar (HP) en displasia broncopulmonar (DBP) presente en el 39% de la DBP severa, como marcador de mal pronóstico, aumentando la mortalidad cuatro veces. (1) Aproximadamente del 47% en pacientes con DBP severa y HP dos años después del diagnóstico. (2) Relacionada a intervenciones como: traqueostomía, gastrostomía y el internamiento en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Objetivos: Dar seguimiento a los cambios de las cifras de HP de los niños que recibieron sildenafil de enero de 2018 hasta diciembre de 2022 comparándola con los que no lo recibieron.

Objetivos secundarios: Comparar la dependencia a oxígeno y re-hospitalizaciones y conocer la frecuencia de efectos secundarios

Material y métodos: Tipo de estudio: Cohorte retrospectivo, observacional y comparativo. Revisando expedientes clínicos de pacientes en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2022 con DBP y HP con o sin manejo con sildenafil. Divididos en Grupo I; con HP asociada a DBP (sin sildenafil) y Grupo II; (con sildenafil). Documentado 4 mediciones de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP): basal, a los 4 ± 2 , 8 ± 2 meses.

Análisis estadístico: Los datos se analizarán mediante técnica de estadística descriptiva media, moda, mediana, tablas de frecuencia y porcentaje representándose en graficas. ANOVA de una vía.

Resultados Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos en cuanto a edad gestacional, a sexo, edad al diagnóstico y peso al nacimiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a la severidad de la Hipertensión arterial pulmonar, pero en cuanto a la Displasia broncopulmonar si fue más severa en el grupo que recibió sildenafil. Se observó que hubo descenso en las cifras de presión

pulmonar desde el inicio y hasta el final del seguimiento y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al final del seguimiento.

Conclusiones

1.-El análisis de las ecografías a lo largo del tratamiento mostró que el tratamiento con sildenafil fue capaz de reducir la presión sistólica arterial pulmonar de 62.4 mmHg a 37.1 mmHg (reducción del 40.6%) mientras que el grupo control cambió de 43.3 mmHg a 29.1 mmHg (reducción del 32.8%).

2.- En ambos grupos de pacientes hubo reducción en las cifras de presión pulmonar y al final del seguimiento no hubo diferencias significativas en ambos grupos.

3.-La edad de retiro de oxígeno en ambos grupos no tuvo diferencias con 15 meses en el grupo control y 20 en quienes recibieron sildenafil y sin diferencia estadística significativa con p de 0.141.

4.-No se reportaron efectos secundarios del tratamiento con sildenafil

2. Marco Teórico

2.1. Displasia broncopulmonar

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, no sólo de la vía aérea sino también de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. (3)

La característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal, generada por lesiones que ocurren principalmente en las fases canalicular y sacular del desarrollo pulmonar, entre los cuales destacan unos pulmones estructural y bioquímicamente inmaduros, infección, inflamación, hiperoxia, lesión oxidativa, lesión mecánica asociada con soporte respiratorio de presión positiva, falta de impulso respiratorio, apnea y mala nutrición cuya respuesta varía dependiendo de los factores genéticos, epigenéticos y prenatales además de los factores causales que dominen de manera individual a los pacientes. (3)

Los diversos grados de alteración en la arquitectura pulmonar debido a disrupción del desarrollo alveolar y vascular, generan un menor número de alvéolos de mayor tamaño, acompañados de un crecimiento vascular anormal e inflamación, que se expresan como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso, dando por resultado varios grados de obstrucción al flujo aéreo, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias. (3)

La DBP causa una importante de disfunción pulmonar a largo plazo. Es la patología pulmonar obstructiva de inicio más temprano. Los lactantes con DBP presentan un desarrollo pulmonar aberrante y puede acompañarse de afecciones de la función cardiopulmonar.

Esta enfermedad es causa de muerte en el primer año de vida, hospitalización prolongada, incremento en los ingresos hospitalarios por causa respiratoria, diferentes grados de deterioro neurológico, es la principal causa de uso crónico domiciliario de oxígeno en niños y frecuentemente causa falla para crecer. (3)

2.1.1. Epidemiología

Los recién nacidos pretérminos (RNPT) se definen como aquellos menores a las 37 SDG se refiere a nivel internacional que afecta aproximadamente del 6 al 14 % de los RNPT dependiendo del país. (4) (5) Generalmente los RNPT son clasificados en base a la edad gestacional según la clasificación de (ELGAN, Canadian Neonatal Network y el Korean Neonatal Network) son:

- Recién nacido extremadamente pretérmino los menores de 28 SGD
- Recién nacido muy pretérmino de las 28 hasta las 32 SDG
- Recién nacido moderadamente pretérmino de las 32 hasta las 34 SDG
- Recién nacido pretérmino tardío de las 34 hasta las 37 SDG

Ellos también se pueden clasificar dependiendo el peso al nacimiento

- Recién nacido de extremadamente bajo peso al nacimiento con un peso menor a 1 000 gramos
- Recién nacido de muy bajo peso al nacimiento con un peso menor a 1 500 gramos
- Recién nacido de bajo peso al nacimiento con un peso menor a 2 500 gramos (6)

Se ha observado que la incidencia incrementa mientras menor sea la edad y el peso gestacional, siendo la complicación más común asociada a la prematuridad y con

una prevalencia que ha ido aumentando, sin embargo, también la sobrevivencia ha aumentado debido a las nuevas terapias existentes.

El riesgo de desarrollar DBP es inversamente proporcional a la edad gestacional (EG) como se describe a continuación:

- Menor del 10% en neonatos con peso al nacimiento mayor o igual a 1500 g
- Del 20 a 35% en neonatos con peso al nacimiento menor a 1500 g
- Mas del 60% en neonatos con peso al nacimiento menor a 1000 g. (7)

Se asocia el peso con la incidencia y gravedad de la DBP a continuación se muestra la relación establecida entre el peso y la presentación de DBP.

- RNPT de 22 a 24 SDG tienen más del 80 % de riesgo presentar DBP
- RNPT mayores 28 SDG tienen el 20 % de riesgo presentar DBP
- Recién nacidos con muy bajo peso presentan más del 95% de riesgo de presentar DBP

Se ha descrito que existen otros factores de riesgo como el sexo masculino, corioamnionitis, la raza caucásica, tabaquismo y nacer en países en vías de desarrollo. (8)

En México anualmente nacen más de 120 mil prematuros, de los cuales se estima desarrollaran DBP unos 40 mil. De las complicaciones asociadas a la prematurez, la DBP representa una de las más importantes por su impacto en la salud a largo plazo. (3)

2.1.2. Definición clínica y clasificación

La definición internacionalmente aceptada actualmente es la siguiente: Recién nacido pretérmino con necesidad de oxígeno suplementario por al menos 28 días,

posteriormente se deberá clasificar en leve moderada o severa lo cual dependerá de las semanas de gestación del recién nacido dividiéndose en dos grupos

- En menores de 32 SDG se estadificará en el momento en que cumplan las 36 SDG corregidas o al alta
- En de 32 SDG o mayores se realizará a los 56 días de edad post natal o altas

A continuación, se describe la forma de clasificar la gravedad de la displasia broncopulmonar:

Tabla I. Clasificación de la displasia broncopulmonar

Grado de severidad	Criterios
Leve	Saturación mayor al 92 % al aire ambiente
Moderada	Necesidad de oxígeno suplementario FiO2 menor a 30 % para mantener una saturación mayor al 92 %
Severa	Necesidad de oxígeno suplementario FiO2 mayor o igual a 30 % y/o CPAP o ventilación a presión positiva para mantener una saturación mayor al 92 %

2.1.3. Fenotipos de displasia broncopulmonar.

La DBP cubre un amplio espectro de lesiones pulmonares cuya etiología son diversos mecanismos que están caracterizados por sus propios cambios moleculares, los cuales afectaran de manera específica a la vía aérea, alveolos, intersticio y sistema linfático dando origen a distintos fenotipos clínicos de la propia DBP. (9) (10)

Se describe a un fenotipo como las características físicas observables, que son manifestaciones propias de una patología, si bien la aplicación en la DBP tiene de inicio un significado dispar, en el cual se incluyen distintas definiciones como las siguientes (9) (11)

1. Fases de la nueva o vieja DBP
2. Grado de severidad
3. Clasificación radiográfica
4. Función pulmonar
5. Lesión específica en el sistema respiratorio

Siendo la lesión específica en el sistema respiratorio la utilizada para realizar los fenotipos de la DBP, la siguiente clasificación es el resultado de la investigación en pacientes pretérminos con DBP severa en los cuales se distinguen tres fenotipos (9) (12):

- a. Enfermedad parenquimatosa pura
- b. Hipertensión pulmonar
- c. Enfermedad de vías aéreas grandes (hasta bronquios segmentarios)

Siendo la más común la afección parenquimatosa pura la más común por sí sola, mientras que la que amerita el mayor tiempo con oxígeno suplementario será la enfermedad de vías aéreas grandes.

Es importante mencionar que la combinación de los tres fenotipos tiene una mayor incidencia que los fenotipos solitarios, siendo la de peor pronóstico siempre será la combinación de la hipertensión pulmonar y la enfermedad de vía aéreas grandes, las cuales en su evolución pueden incluir, hospitalizaciones prolongadas, traqueostomía, uso de vasodilatadores pulmonares y oxígeno domiciliario. (9) (13)

A partir de la primera descripción de los tres fenotipos se ha evolucionado a fenotipos combinados con el fin de describir de mejor manera la patogénesis del DBP y la función pulmonar a largo plazo de acuerdo al estadio de la displasia, aunque algunos fenotipos compartan ciertas características por lo que enumeran a continuación los 6 subtipos. (9)

2.1.4. Fenotipo parenquimatoso

Este fenotipo se caracteriza principalmente por el detenimiento de la fase alveolar del desarrollo pulmonar, donde hay como resultado menos alveolos, pero de mucho mayor tamaño, lo que al contrario de lo que se pudiera pensar disminuye las aéreas de intercambio gaseoso. (9) (14) Dicha situación se asemeja a la variable enfisematosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sin embargo en la DBP no está relacionado a un daño de base, sino más bien a una alteración el crecimiento pulmonar en su fase alveolar, aunque las lesiones tomográficas son parecidas la lesión intersticial es diferente a nivel funcional ambas patologías limitan el flujo de aire caracterizado por un patrón obstructivo, siendo el más común en los pacientes con DBP aproximadamente el 60% de ellos, solo un 10 % un patrón restrictivo y 30% un patrón restrictivo. (9) (15) Siendo esto determinado a través de la imagen tomográfica, donde se observan de manera común sobre distensión pulmonar, con zona de hiperdensidad en los niños con DBP sin embargo no se cuentan actualmente con scores tomográficos para realizar un adecuado proceso diagnóstico sin embargo en el seguimiento a largo plazo se puede observar reducción en la capacidad residual funcional. (9) (16)

2.1.5. Fenotipo de vía aérea pequeñas

Este fenotipo de la DBP está dado por la remodelación estructural, broncoconstricción y la hiperreactividad, manifestaciones clínicas muy similares al asma 70, siendo más evidente en las edades escolares durante el abordaje de asma, donde se observan niveles bajos de la fracción óxido nítrico exhalado (FeNO) acompañado de una respuesta a los agonistas beta dos con una marcada limitación al flujo aéreo dentro del estudio de las pruebas. Situaciones que difieren de los pacientes asmáticos con un patrón obstructivo sin una alteración estructural a diferencia de los pacientes con DBP con cambios en las vías aéreas pequeñas mientras que en el asma esta presenta una inflamación de dichas estructuras.

En los estudios de seguimiento de estos pacientes en la edad adulta presentaron EPOC relacionado a DBP, donde la característica principal es la falta de respuesta a los beta dos agonistas, además de las características de las imágenes tomográficas con afección de la vía aérea pequeña acompañada de enfisema panacinar. En cualquier caso, este fenotipo se debe clasificar como un patrón obstructivo. (17) (18)

2.1.6. Fenotipo de vía aérea central

En este fenotipo cuya principal afección es la vía aérea central se caracteriza por ser expresado por patologías como la traqueomalacia, la estenosis subglótica, la broncomalacia y la estenosis bronquial, se debe entender que la falla en el desarrollo de la vía aérea puede afectar la integridad estructural de la vía aérea alterando la rigidez de esta e incluso favoreciendo el colapso provocado por alteraciones en la presión transmural de la vía aérea. (9) (19)

Ya que la inmadurez de la tráquea afecta al cartílago que se puede observar un aumento en la celularidad con una escasa cantidad de glucosaminoglicanos lo que hace que las vías aéreas centrales sean más flexibles, pequeñas y propensas a colapsar en comparación con las de los pacientes de término. (20)

Esto se hace más evidente cuando los pacientes están expuestos de la ventilación mecánica con presión positiva ya que se ha observado una mayor incidencia de moldeamientos en la vía aérea se recomienda la exploración broncoscópica (flexible) de la vía aérea donde se ha demostrado algún grado de malasia de un 16 hasta un 50% de los casos considerándose un cifra infra diagnóstica, ya que muchos de los pacientes con broncoespasmos severos que no responden a beta dos agonistas no pasan a un estudio endoscópico ya sea por falta de sospecha o la propia falta de los insumos hospitalarios o del personal calificado. (9) (21)

2.1.7. Fenotipo intersticial

Entre los trastornos intersticiales en los pacientes con DBP, se pueden observar el aumento del tejido fibrótico que ensancha el espacio intersticial, sobre todo en RNPT extremos con DBP severa, que fueron sometidos a la toma de biopsia pulmonar durante la infancia. 87 la principal diferencia es la lesión intersticial que se empeora por un sangrado capilar secundario a una inflamación del intersticio ocasionado por una infección, presión positiva o una ventilación mecánica prolongada. Lo reportado en las pruebas de función pulmonar este fenotipo en particular presenta un patrón restrictivo. Siendo más evidente en los estudios de imagen, algunos pacientes con DBP cumplen los criterios de la clasificación pediátrica de niños con patología pulmonar intersticial conocida por sus siglas en inglés como chILD. (9) (22)

Si bien no existe un seguimiento a través del tiempo de estos pacientes a largo plazo, se ha observado en los estudios actuales que se benefician del uso de corticoides inhalados, aunque no existe todavía una posología ni un tiempo exacto de tratamiento sin embargo se recomienda iniciar esta terapia en las fases iniciales de la enfermedad. (9) (23)

2.1.8. Fenotipo congestivo

Los RNPT que desarrollan DBP tienen más posibilidades de desarrollar edema pulmonar asociado a una inmadurez del drenaje linfático pulmonar que puede afectar su función si esta es inadecuada puede condicionar y exacerbar el edema pulmonar. Las cardiopatías como la persistencia de un ducto arterioso PCA u otra cardiopatía con un cortocircuito de izquierda a derecha favorecerá este fenotipo.

El edema pulmonar afecta actividad del factor surfactante aumentando la tensión superficial, desencadenando en la formación de atelectasias que incrementan los riesgos de infección, afectan el intercambio gaseoso y aumentan el daño pulmonar. Si bien los pacientes con DBP tienden a la hipertensión arterial, en este fenotipo en particular se observa una hipertrofia del ventrículo izquierdo y una disfunción

excesiva en la post carga siendo una de las teorías que podrían explicar la formación del edema.

Actualmente la radiografía de tórax sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la sobrecarga hídrica pulmonar, si bien no es específica es de rápido acceso y fácil interpretación. Aunque los diuréticos no están indicados propiamente en la DBP en el fenotipo congestivo si son una terapia indicada. (24)

2.1.9. Fenotipo vascular

En este fenotipo se ve una alteración en la barrera alveolo capilar donde el sello vascular en un lecho capilar dismórfico, creando una alteración en el desarrollo vasculatura pulmonar caracterizado por un retraso en el crecimiento vascular, una distribución capilar pulmonar reducida con un patrón vascular pulmonar mal organizado. Este fenotipo en particular está altamente relacionado con la disfunción vascular placentaria. (25)

Durante el estímulo postnatal como lo es el estrés hemodinámico, hiperoxia o hipoxia pueden causar que el resto del desarrollo vascular se vea afectado provocando una proliferación de musculo liso y una integración de miofibroblastos y fibroblastos dentro del endotelio vascular. Dando como resultado una disminución en la distensibilidad vascular aumentando las resistencias vasculares pulmonares desencadenando en la hipertensión pulmonar en las primeras semanas de vida extrauterina. (26)

Si bien existen estudios retrospectivos que la HP puede presentarse entre el 17 al 43% de los pacientes con DBP y aumentar la mortalidad desde un 14 hasta el 38 % si bien el consenso para el diagnóstico de HP en DBP no está disponible, la presencia de HP por ecocardiografía deberá realizarse ante la sospecha de la misma conforme a la disponibilidad de los recursos materiales y al personal capacitado. (27)

2.1.10. Fenotipo mixto

En este fenotipo existe una interacción constante de los diferentes del crecimiento como la interacción entre la alveologénesis y la vasculogénesis por lo que los daños serán variados en las diferentes partes del crecimiento pulmonar creando condiciones aisladas y únicas dando lugar al fenotipo mixto, dentro de esta clasificación algunas presentaciones pueden ser más graves en términos de mortalidad y morbilidad por lo que el desarrollo de una estrategia para abordarlos. (28)

2.1.11. Cuadro clínico

Las manifestaciones más comunes incluyen la dificultad respiratoria, taquipnea y la obstrucción de la vía aérea caracterizada por sibilancias y tos asociadas a hipoxia e hipercapnia. Aunque la sintomatología varía dependiendo en la severidad y evolución de la DBP entre los pacientes de la misma edad y género que padecen la misma patología. (3)

2.1.12. Radiografía de tórax

La radiografía es el primer estudio de gabinete donde se pueden diagnosticar algunas complicaciones asociadas a la DBP pero son poco sensibles, especialmente por la identificación de los cambios estructurales. Dentro de los cambios radiológicos que se pueden encontrar son enfisema, densidades lineales y triangulares subpleurales, aunque el patrón intersticial reticular en vidrio deslustrado sin embargo lo más común es no poder observar cambios estructurales.

Dentro de los hallazgos típicos, pero raros son, un timo pequeño con un diámetro transversal de la imagen cardiotímica a nivel de la carina/ diámetro transversal del tórax menor a 0.28 en las seis horas posteriores al nacimiento. Con una sensibilidad 94.1%, con un valor predictivo positivo 88.9 % además de un valor predictivo negativo del 99.1% (3)

2.1.13. Tomografía de tórax

La tomografía es una herramienta de alta sensibilidad para obtener imágenes del parénquima pulmonar y puede ser predictor de los síntomas sin embargo puede no correlaciona con la función pulmonar.

Siendo las características estructurales anormales se han descrito en hasta el 85% siendo las anomalías radiológicas más comunes las opacidades lineales y triangulares y la sobredistensión pulmonar. Los hallazgos menos comunes son el patrón alveolar y el engrosamiento de la pared bronquial, se ha relacionado la extensión del enfisema en la tomografía esta inversamente relacionado con la función pulmonar expresada por su FEV 1 (3)

2.1.14. Función pulmonar

El efecto adverso del recién nacido prematuro para la función pulmonar futura es evidente a pesar de la mejoría del tratamiento, la gravedad DBP influye sobre la función pulmonar donde el grado de limitación al flujo de aire en los primeros años de vida es un buen predictor de la función pulmonar futura.

Siendo expresado en los valores de la capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo espiratorio forzado, así como un mayor volumen residual, siendo considerablemente más bajos a cualquier edad en comparación a pacientes sanos, ya que la patología afecta la remodelación temprana que afectan el calibre de las vías respiratorias del cual el grado de severidad está íntimamente relacionado. (29)

2.1.15. Tratamiento

2.1.15.1. Manejo hídrico

En los pacientes con DBP sin comorbilidad, la ingesta recomendada de líquidos se define como 150 ml/kg/día o más sin embargo actualmente la ingesta restringida se considera inferior a 150 ml ml/kg/día, se debe considerar que no hay una ventaja probada actualmente que los alimentos altamente concentrados y de menor volumen sin embargo se debe vigilar una adecuada ganancia de peso.

En el seguimiento a largo plazo del paciente con DBP sin ninguna patología asociada como HP, cardiopatía o enfermedad renal, se considera prudente dejar los líquidos entre 150 a 180 ml/kg/día, con vigilancia de la ganancia ponderal. (30)

Se debe poner especial atención a los datos de sobre carga hídrica, como la taquipnea, sibilancia ganancia por arriba de los esperado para la edad, sibilancias, dificultad respiratoria, edema, balances hídricos por arriba del 20% de la meta.

2.1.15.2. Diuréticos

No existe evidencia que apruebe su uso en displasia broncopulmonar, tampoco se recomienda el uso crónico de diuréticos de asa en pacientes con DBP. El uso de diuréticos debe ser exclusiva para los cuadros agudos en paciente hipoxémico con datos de edema agudo pulmonar siendo el más común la furosemida seguida de hidroclorotiazida. (3) (31)

2.1.15.3. Broncodilatadores

Se ha demostrado un aumento en las resistencias de las vías respiratorias secundario a hipertrofia de musculo liso e hiperreactividad sin evidencia sobre un mejor pronostico a largo plazo, por lo que su uso no de forma rutinaria no está recomendado. Solo deberán ser usados donde se observe respuesta (aproximadamente el 30% de los pacientes), siendo el uso a través de medicamentos inhalados presurizados de dosis medida (pMDI) a través de una aerocámara. (3) (32)

Ya que el uso de nebulizaciones aumenta la humedad en la vía aérea aumentando las secreciones facilitando la aparición de atelectasias o infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

2.1.15.4. Glucocorticoides inhalados

El uso de glucocorticoides inhalados ha mostrado una reducción de la necesidad de oxígeno suplementario, mostrando menos efectos que los esteroides sistémicos además de mejorar la distensibilidad pulmonar a la disminución de la resistencia de la vía aérea.

Siendo el medicamento de inicio más recomendado es la budesónida a 200 mcg/día o algún equivalente en México el medicamento inhalado disponible más comúnmente es la fluticasona inhalada en la presentación de 50 mcg/ disparo siendo la dosis más baja disponible de 100 mcg/día siendo la más propicia para iniciar el tratamiento. (3) (32)

2.1.15.5. Oxígeno

En los niños se deben mantener un nivel de pulsioximetría (SpO₂) igual o mayor 92% lo que se asocia a una presión arterial de oxígeno de 60 mmHg, lo cual evita la HP, así como favorecer el crecimiento y mejorar la regulación del sueño. Así como evitar niveles mayores de 95% ya que no produce un beneficio alguno y debe evitarse.

Se debe de evitar realizar una bitácora de oximetría donde se deberán valorar los estados de vigilia, alimentación, llanto y sueño profundo con una oximetría continua aproximadamente 6 horas para la titulación del oxígeno domiciliario como hospitalario. (3) (33)

Se debe valorar la polisomnografía en caso de presentar datos del síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS) de ser posible todos los pacientes con oxígeno domiciliario deberían realizarse polisomnografía. La mayoría de los pacientes deberán de dejar el oxígeno los primeros dos años de vida, lo que corresponda con el mayor crecimiento alveolar postnatal, donde se deben descartar las siguientes patologías:

1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico
2. Traqueobroncomalacia
3. Síndrome de aspiración recurrente
4. Estenosis de la vía aérea
5. Granuloma de la vía aérea
6. Síndrome de apnea obstructiva del sueño
7. Cardiopatía congénita
8. Hipertensión pulmonar
9. Fibrosis quística
10. Enfermedad pulmonar intersticial

2.1.15.5.2 Suspensión del oxígeno domiciliario

Se debe tener en cuenta el adecuado estado nutricional, sin signos de hipertensión pulmonar por ecocardiograma durante el último mes. Bajo el siguiente procedimiento. Iniciar controles clínicos ambulatorios de saturación en el llano, vigilia, sueño profundo y aire ambiente

Considerado como fallido si el intento si la saturación promedio es menor del 92% para retirar el oxígeno suplementario, siendo exitoso con una saturación mayor o igual a 92% con aire ambiente, con una adecuada ganancia de peso en 2 a 4 semanas. (3) (31)

2.2. Displasia broncopulmonar e hipertensión arterial pulmonar

Habitualmente la DBP se acompaña de HP entre un 25-40%, donde la DBP severa aumenta 7 veces el riesgo de HP, la fisiopatología se debe al incremento de la resistencia vascular pulmonar aumenta la tensión arterial pulmonar en ciertos pacientes con DBP, además de la hipertrofia del ventrículo derecho además que en raros casos pueden llevar a la insuficiencia cardiaca. Existe una asociación entre la hipertensión pulmonar y la displasia broncopulmonar (HPDBP) lo que puede tener como origen algunos aspectos genéticos, epigenéticos y ambientales.

En los pacientes con DBP existen riesgos para padecer HP entre ellos se encuentran los siguientes:

1. Recién nacidos extremadamente prematuros
2. La restricción del crecimiento intrauterino
3. Oligohidramnios
4. Ventilación mecánica prolongada
5. Estados hipertensivos del embarazo (preeclampsia)
6. Enterocolitis necrotizante
7. Hemorragia intraventricular grave

8. Reciben nacidos con peso bajo al nacer.

Cabe remarcar que la principal etiología de la hipertensión pulmonar en pediatría es la displasia broncopulmonar, con una prevalencia del 17 a 43%, siendo los menores de dos años la edad pediátrica con mayor mortalidad.

Se reporta una supervivencia en los pacientes con HP con DBP son de 64% a los 6 meses, 61% al año de vida y de 52% a los dos años de vida. En cuanto al pronóstico de los pacientes con DBP, será de acuerdo con la gravedad de la hipertensión pulmonar.

La ecocardiografía en nuestro país es la forma más utilizada para estimar las presiones pulmonares. Ya que es económico, no invasivo y accesible. Donde la estimación es correcta cerca del 79% con una severidad del 47%. Ya que el cateterismo cardiaco no es un proceso que se realiza de manera habitual sin embargo este es el estudio estándar de oro para el diagnóstico de HP, actualmente el cribado es mediante ecocardiografía Doppler con una velocidad de regurgitación tricúspidea (RT) mayor a 2.8 m/s.

Se debe realizar cribado para detección de HP por ecocardiograma, en el 100% de los niños con displasia broncopulmonar independiente de su clasificación.

2.2.1. Grado de severidad en la hipertensión pulmonar por PSAP estimada.

La estimación de la PSAP se basa en la velocidad de regurgitación tricúspidea (VRT) y en el gradiente de presión derivado de la VRT (GPRT), una vez que se ha descartado una estenosis pulmonar y se tiene en cuenta la estimación no invasiva de la presión auricular derecha (PAD). Se debe considerar la falta de precisión en el cálculo de PAD y la amplificación de los errores por el uso de las variables derivadas. (34)

Actualmente la guía española de 2022 recomienda el uso de la VRT y no la PSAP estimada como variable para asignar la probabilidad ecocardiográfica de HP. (35)

La clasificación de severidad no está presente por lo que su uso permanece en México siendo la última revisión realizada en 2015 dentro del Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS), donde se clasifica la severidad por PSAP estimada donde la HP leve es de 25 – 35 mmHg, HP moderada de 36-49 mmHg y la HP severa >50 mmHg. (36) se ejemplifica el cambio que se realiza desde la última revisión en México realizada por Furuya en 2002 en la tabla 2.

Tabla II. Grado de severidad por PSAP estimada en México		
Clasificación	Presión sistólica de arteria pulmonar	
	Furuya 2002	Ordoñez Vázquez 2015
Leve	30-39 mmHg	25-35 mmHg
Moderada	40-60 mmHg	36- 49 mmHg
Severa	>60mm Hg	> 50 mmHg

Aunque actualmente se recomienda el cateterismo en los siguientes pacientes:

- Los pacientes con DBP con signos persistentes de enfermedad cardiorrespiratoria grave o con deterioro del estado clínico sin relación con neumopatía.
- En pacientes con sospecha de HP severa aun con tratamiento.
- Pacientes con tratamiento farmacológico prolongado de HP.
- Pacientes con edema pulmonar recurrente idiopático.

Los pacientes con HP DBP habitualmente mejora la PSAP durante el primer año de vida; es importante no interrumpir el tratamiento para disminuir el riesgo insuficiencia cardíaca derecha fatal (cor pulmonale).

El oxígeno es el vasodilatador más potente además de la base del manejo, pero no deberá ser monoterapia, ya que la HP DBP presenta una mortalidad de hasta el 50%. Manteniendo una saturación meta entre 92 a 95%.

Se observa que el manejo con sildenafil exclusivamente, tiene el 81% de supervivencia al año de vida, además de mejorar la función ventricular derecha, evitando a toda costa los factores que empeoren la enfermedad pulmonar enunciando los siguientes: (3)

- a. Eventos de hipoxia
- b. Insuficiencia respiratoria
- c. Eventos de broncoespasmo
- d. Enfermedad por reflujo gastro esofágico
- e. Infecciones de vías aéreas superiores o inferiores (3) (37)

La dosis de sildenafil para el tratamiento de HP DBP, siendo de inicio 0.5 mg/kg cada 8 horas aumentando hasta un rango de 1 mg/kg/día dividida en tres tomas diarias hasta un máximo de 6 mg/kg/día, fraccionado en tres dosis al día (2 mg/kg cada 8 horas). El seguimiento de cardiología pediátrica se llevará cada 2 meses, hasta lograr la reducción gradual y constante hasta la suspensión cuando el paciente este asintomático y tiene dos ecocardiogramas seriados negativos para HP. Siendo actualmente el único medicamento disponible en el cuadro básico con las claves 4308 y 4309, siendo de uso en estos pacientes desde 2012 en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI. Donde se reportaron los siguientes efectos secundarios: náusea, vómito, cefalea, fiebre, vómito, diarrea, trastorno en el sueño y migraña. (3) (38)

El uso de bosentán es relativamente nuevo para tratar la HP en lactantes con DBP, los pacientes con displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar tienen más riesgos de crisis de hipertensión pulmonar, durante los eventos de anestésicos con una mortalidad seis veces mayor. Si tienen datos de severidad a pesar del tratamiento se deberá considerar septotomía auricular o trasplante pulmonar. (3) (39)

3. Planteamiento del problema

Actualmente en DBP México continúa siendo una de las principales causas que ameritan atención por parte del servicio de neumología pediátrica, en el departamento de Neumología pediátrica del Hospital de pediatría de la unidad de medicina de alta especialidad del centro médico siglo XXI la UMAE Siglo XXI siendo una de las primeras tres patologías siendo una patología que se presenta en los recién nacidos pretérmino entre el 17 -40 % de los pacientes que acuden a revisión.

Cuando la HP convive con la DBP su mortalidad puede ser de entre el 14 al 38 %, siendo la severidad de la HP el principal factor pronostico ya que en su forma severa puede aumentar la mortalidad hasta cuatro veces.

En años recientes se han establecidos nuevos criterios en el tratamiento de la HP asociada a DBP por lo que el seguimiento de estos grupos en nuestro país es una necesidad en la que se pueda comparar los grupos que recibieron sildenafil como tratamientos comparados en contra de quienes no recibieron el tratamiento con el fin de establecer su evolución en cuanto a un crecimiento y desarrollo normal del pulmón, así como la disminución de la propia HP y el retiro de oxígeno suplementario. Lo que permitiría una mejor administración de los recursos hospitalarios y el desarrollo de estrategias que permitan una mejor evolución de los pacientes.

Por lo que surge la siguiente pregunta.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los cambios de las cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar de los pacientes que recibieron sildenafil durante aproximadamente 8 meses en comparación con los cambios observados en los pacientes que solo recibieron oxígeno y/o diurético para el manejo de la displasia broncopulmonar?

4. Justificación

En nuestro país, cada año se registran más de 120 mil nacimientos de pacientes pretérmino, actualmente se estima que cerca del 34 % (40 mil pacientes) de ellos desarrollaran algún grado de DBP siendo una de las causas de mortalidad en el primer año de vida, hospitalizaciones largas, así como las complicaciones que ameritan diversos ingresos hospitalaria de etiología neumológica asociada a diferentes grados de retraso en el neurodesarrollo.

A su egreso estos pacientes serán usuarios de oxígeno domiciliario siendo la principal causa del uso de esta terapia en México. Actualmente cerca del 43 % (17 mil pacientes) presentaran algún grado de hipertensión pulmonar. Siendo la complicación más grave será la insuficiencia cardíaca fatal derecha donde el tratamiento más importante es el oxígeno seguido del sildenafil siendo el objetivo terapéutico el mejorar la función ventricular y la función pulmonar del paciente.

Cuando el seguimiento no es adecuado tiene como resultado hospitalizaciones prolongadas, uso crónico de oxígeno suplementario y el alto coste del tratamiento de las comorbilidades.

5. Viabilidad:

El departamento de Neumología pediátrica del Hospital de pediatría de la unidad de medicina de alta especialidad del centro médico siglo XXI la UMAE Siglo XXI atiende a una gran cantidad de los pacientes con DBP en diferentes grados, la atención otorgada a los pacientes se lleva de acuerdo a la normatividad vigente con citas de atención periódica al servicio de cardiología pediátrica con el fin de estimar la (presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), todo realizado y registrado dentro de la misma unidad.

6. Objetivos

6.1. General

En una cohorte retrospectiva de pacientes con HP asociada a displasia broncopulmonar, comparar los cambios de las cifras la PSAP estimadas por ecocardiografía de los pacientes solamente tratados con oxígeno suplementario y los tratados con sildenafil por 8 meses.

6.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la capacidad del sildenafil (1 a 6 mg/kg/día) adicionado al manejo con oxígeno y diurético para disminuir la dependencia a oxígeno
2. Conocer la frecuencia de los principales efectos secundarios descritos para el sildenafil

7. Hipótesis.

Alternativa: Se espera que la mejoría de la PSAP con el tratamiento combinado de sildenafil, diurético y oxígeno suplementario sea la misma que la reportada en la literatura internacional

8. Diseño

8.1. Tipo de estudio

Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, comparativo y analítico

9. Población de estudio

Pacientes de 3 meses a 2 años con DBP moderada o severa con HP moderada a severa atendidos en la consulta externa del servicio de Neumología pediátrica.

10. Lugar y periodo de estudio

Departamento de Neumología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es un hospital de referencia que atiende pacientes derechohabientes del IMSS de las delegaciones 3 y 4 de la Ciudad de México, así como de los estados de Querétaro, Chiapas, Morelos y Veracruz.

Se realizará el seguimiento de enero del 2018 a diciembre de 2022

11. Criterios selección de la muestra

11.1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico clínico de DBP moderada o severa.
- b. Pacientes con diagnóstico por ecocardiografía de HP moderada o severa.
- c. Edad de 3 meses a 2 años.
- d. Expediente completo con las variables estudiadas
- e. Tres mediciones de valores de PSAP con ecocardiogramas (basal, a los 4 y 8 meses después del diagnóstico).

11.1.1.2. Criterios para grupo sin sildenafil

I. Tratamiento con oxígeno manteniendo saturaciones entre 92 a 95% sin tratamiento con sildenafil.

11.1.2. Criterios para grupo con sildenafil

I. Tratamiento con oxígeno y sildenafil

11.2. Criterios de exclusión

Diagnóstico de patologías que originan HP en pediatría como las enumeradas a continuación

1. Neumopatía intersticial
2. Hipoplasia pulmonar
3. Obstrucción de vía aérea superior
4. Cardiopatías
5. Fibrosis quística
6. Apnea obstructiva del sueño
7. Enfermedades autoinmunes
8. Tórax restrictivo

11.3. Criterios de eliminación

- Para el Grupo con sildenafil: No haber recibido el tratamiento con sildenafil en forma regular (menos del 90% de los días).
- Haber recibido otro vasodilatador diferente a sildenafil

12. Tamaño de muestra

La muestra es a conveniencia con todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

13. Definición de variables

13.1. Variable dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad medición	Ítem
Sildenafil	Vasodilatador que inhibe la 5-PDE, incrementando la vida media GMPc	Administración de sildenafil a dosis de 1 a 6 mg/kg/día	Numérico discontinuo.	Cuantitativa dicotómica	7

13.2. Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad medición	Ítem
Presión arterial pulmonar sistólica	Presión de las arterias pulmonares en la sístole del ventrículo derecho.	Estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar a partir de la velocidad de regurgitación tricúspidea reportada en el expediente durante la ecocardiografía.	De intervalo, continua	mmHg	6
Grado de severidad de la hipertensión pulmonar sistólica	Grado de la severidad de la hipertensión arterial pulmonar en base a la velocidad de regurgitación tricúspidea o la PSAP estimada	PSAP calculada en leve 25-35 mmHg, moderada 36-49 mmHg y severa > 50 mmHg	Ordinal	Leve Moderada Severa	5
Displasia bronco pulmonar	Inmadurez de la vía aérea secundaria a la disminución del crecimiento pulmonar	Recién nacido pretérmino con necesidad de oxígeno suplementario por 28 días, clasificada en leve, moderada o severa	Ordinal	Leve Moderada Severa	4
Dependencia al oxígeno	Requerimiento de oxígeno suplementario para mantener oximetrías entre 92 a 95 %	Uso de oxígeno suplementario necesario para mantener oximetrías entre 92 a 95 %	Cualitativa dicotómica	Sí No	10
Diurético	Medicamento que aumenta la diuresis a través de diversos mecanismos de acción	Diurético de cualquier familia administrado como tratamiento para la hipertensión pulmonar.	Cualitativa dicotómica	Sí No	11
Dosis de sildenafil	Dosis ponderal de un medicamento para una patología en específico	Cantidad de miligramos por kilogramo día administrados para tratar la HP en un rango de 1 a 6 mg/kg/día	Ordinal	1 2 3 4 5 6	8
Efectos secundarios de sildenafil	Efecto colateral descrito durante la administración del medicamento siendo propio de la sustancia activa, metabolito o proceso metabólico del mismo	Efectos más frecuentes observados en los pacientes con un consumo crónico de sildenafil relacionados con la vasodilatación.	Cualitativa dicotómica	Si No	9

13.3. Variables de grupo

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad medición	Ítem
Edad gestacional al nacer	Tiempo transcurrido desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el nacimiento del niño.	Se calculará mediante la escala de Capurro registrada en el certificado de nacimiento.	De intervalo continua	Semanas	1
Peso al nacer	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Peso que tuvo el niño al momento de nacerse, según lo refiere la madre o está asentado en el expediente.	De intervalo continua	Kilogramos	2
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer, evaluado por su aspecto externo (fenotípico).	Se considerará lo consignado en el expediente y deberá coincidir con el fenotipo.	Cualitativa dicotómica	Mujer Hombre	3

13.4. Variables confusoras

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad medición	Ítem
Reflujo gastro-esofágico	Reflujo retrógrado de contenido gástrico del estómago al esófago	Patología con datos clínicos y serie esófago gastroduodenal, gama grama esofágico y/o pH metría	Cualitativa dicotómica	Sí No	12

14. Descripción del estudio.

Posterior a la aprobación del estudio por el comité de Investigación y Ética se identificará a través de la base de datos previa a los pacientes incluidos en la cohorte quienes cuentan con los criterios de inclusión.

Se revisarán los registros de la consulta externa de primera vez del servicio de neumología pediátrica y se localizarán a los pacientes con displasia broncopulmonar que fueron atendidos del 01 octubre del 2016 al 01 octubre de 2018. Posteriormente se revisarán los expedientes clínicos electrónicos escogiendo a los pacientes con diagnóstico de HP moderada o severa durante su tratamiento en el hospital. Posteriormente se dividirán en dos grupos en tratamiento con y sin sildenafil de la siguiente manera

- A. Grupo I: Pacientes sin tratamiento con sildenafil que solamente hayan sido tratados con oxígeno para mantener saturaciones entre 92 a 95 % además del uso de diurético
- B. Grupo II: Pacientes con tratamiento con sildenafil que además hayan sido tratados con oxígeno a dosis para mantener saturaciones entre 92 a 95 % además del uso de diurético

Estas variables serán registradas en la hoja de recolección de datos, se anotarán los resultados de PSAP en los estudios ecocardiográficos por el servicio de cardiología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI en los meses 4 y 8 meses después del diagnóstico con un rango de más menos dos meses, de inicio de tratamiento con o sin sildenafil.

15. Análisis Estadístico

Para las variables cuantitativas, éstas se describirán con mediana, mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se presentarán en porcentajes y frecuencias. En cuanto a las variables cuantitativas, éstas se compararán por medio

de la prueba de U de Mann Whitney o T de Student, de acuerdo con el tipo de distribución de las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se aplicará la prueba de Exacta de Fisher o Chi cuadrada.

Para comparar la presión pulmonar entre los 2 grupos (con y sin sildenafil) en los tres períodos (basal, a los 4 +/- 2 meses y a los 8 +/- 2 meses) de estudio se realizará mediante análisis de varianza de una vía, y de la prueba de comparaciones múltiples post hoc de Tukey.

Para el análisis de variables confusoras, se realizará regresión lineal múltiple donde la variable dependiente será el Δ de cambio en la presión arterial pulmonar sistólica al final del seguimiento (con respecto a su valor basal) y las variables independientes son: Edad al diagnóstico de HP, estado nutricional, grado de DBP, grado de HP y reflujo gastroesofágico.

Se utilizará el paquete estadístico SPSS Statistics 26 para realizar el análisis estadístico.

16. Aspectos éticos

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17.

En este proyecto los procedimientos a realizar serán autorizados por el comité de investigación de la UMAE HP CMNSXXI. El riesgo de la investigación de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud es sin riesgo ya que solo se revisará el expediente clínico y archivo radiológico de los pacientes, sin realizar alguna intervención que condicione cambio en su estado clínico.

En cuanto al balance riesgo/beneficio es mayor el beneficio que el riesgo, ya que el identificar tempranamente la malformación congénita pulmonar permitirá realizar intervenciones tempranas y menor número de estudios en los pacientes con sospecha de malformaciones pulmonares, mediante un diagnóstico oportuno, y al mismo tiempo se pueden evitar complicaciones secundarias a un infradiagnóstico o abordaje incorrecto.

Se mantendrá el anonimato de los datos y se garantiza la confidencialidad en todo momento. A cada paciente le será asignado un número de identificación y con éste será capturado en una base de datos, sin mencionar nombre ni número de seguridad social. La base de datos sólo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Por parte de los investigadores hay un compromiso para guardar la confidencialidad de la información de los participantes en el estudio, eliminando los datos que identifiquen a los sujetos.

Declaramos que la realización del proyecto iniciará hasta que se cuente con la autorización y número de registro del CLIS o CNIC.

La información electrónica correspondiente a la base de datos derivada del proyecto se resguardará en un USB propiedad de la Dra. Blanca Estela Martínez Martínez, durante al menos cinco años con el fin de publicar la información o necesidad de nuevos análisis; posteriormente será desechado tanto en forma física (hoja de recolección de datos) y digital (base de datos en Excel y SPSS) para no hacer uso de estos datos.

17. Estudio en población vulnerable:

Los participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Este trabajo tiene la aprobación de los Comités de Investigación y Ética en Salud del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, para poder revisar los expedientes de los pacientes registrada con el registro institucional R-2015-3603-25.

18. Factibilidad

El departamento de neumología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con una alta cantidad de pacientes derechohabientes del IMSS de las delegaciones 3 y 4 de la Ciudad de México, así como de los estados de Querétaro, Chiapas, Morelos, Oaxaca, Chiapas y Veracruz. Donde también se cuenta con el equipo ecocardiográfico y el servicio de cardiología pediátrica cuenta con la experiencia en la estimación de la PSAP.

19. Resultados

Se identificaron 104 pacientes con Displasia broncopulmonar, de los cuáles 60 cursaron con algún grado de Hipertensión pulmonar. De acuerdo con los criterios de inclusión-exclusión, 19 cursaron con Hipertensión pulmonar leve por lo que fueron excluidos. 5 con cardiopatía, y 14 no tuvieron las 3 mediciones de presión pulmonar. 26 pacientes fueron incluidos en el estudio con DBP e hipertensión moderada y severa. Los que no recibieron sildenafil para manejo de la hipertensión a partir de este momento este grupo será nombrado “control” y 17 expedientes reportaron tratamiento con sildenafil (grupo “sildenafil”).

La distribución de los pacientes por sexo fue indistinta entre los grupos, así como la edad gestacional al nacimiento, peso al nacer y la edad de diagnóstico fueron similares para ambos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en estas variables. (Tabla 3)

Tabla 3. Características generales de niños con Displasia broncopulmonar e Hipertensión arterial pulmonar. (n=26)

	Grupo I No sildenafil 9 (34.6 %)	Grupo II Sildenafil 17 (65.4 %)	P
Género F (%)	6 (66.6)	10 (58.8)	0.517*
M (%)	3. (33.3)	7 (41.1)	
Edad gestacional (SDG)	29.5 (25-33)	31.7±3.1	0.336***
Peso al nacer (gr)	940 (750-1465)	1600 (710-2910)	0.415****
Edad al diagnóstico	4.3 ± 1.3	8.5±4.0	0.252**
Severidad de la displasia broncopulmonar	Moderada 5 (55.5) Severa 4 (44.4)	9 (52.9) 8 (47.0)	0.041*
Severidad de la hipertensión	Moderada 4 (44.4) Severa. 5 (55.5)	1(11.1) 8 (88.8)	0.12*

Fisher * Chi ** T Student, ** U Man Witney***

En cuanto a la severidad de la DBP, esta fue significativamente más severa en el grupo que recibió sildenafil y sin diferencias en la severidad de la hipertensión pulmonar en ambos grupos. También encontramos que en el grupo control el 11% (n=1) presentó datos clínicos de HP y 35% (n=6) lo presentaron en el grupo sildenafil; todo lo anterior indica que el grupo de pacientes tratados con sildenafil presentó una gravedad mayor de HP al momento del diagnóstico comparado con el grupo control.

Tabla 4. PSAP a 4 y 8 meses de seguimiento en niños con DBP e HP con y sin tratamiento de sildenafil

Grupo	PSAP (mmHg)			Valor de p**		
	Basal	4º mes	8º mes	Basal vs 4º mes	4º vs 8º mes	Basal vs 8º mes
I.- Control (n=10)	43±4	37±6	29±8	0.002	0.004	0.005
II.- Con sildenafil (n=16)	62±14	47±20	37±20	0.001	0.02	0.040
Valor de p entre grupos	0.01*	0.05*	0.02*			

PSAP=Presión sistólica de la arteria pulmonar

*T para muestras independientes

**ANOVA de una vía y comparaciones múltiples post hoc de Tukey.

La cuantificación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) es el parámetro directo para medir la evolución de la HP, es por ello que analizamos los niveles de PSAP en los pacientes y su seguimiento con las ecografías realizadas. Los valores de PSAP fueron mayores en el grupo sildenafil respecto al control y de manera interesante este mismo valor (sildenafil ecografía 1) resultó diferente a cualquier valor de los grupos control (Figura 1 y Tabla 4).

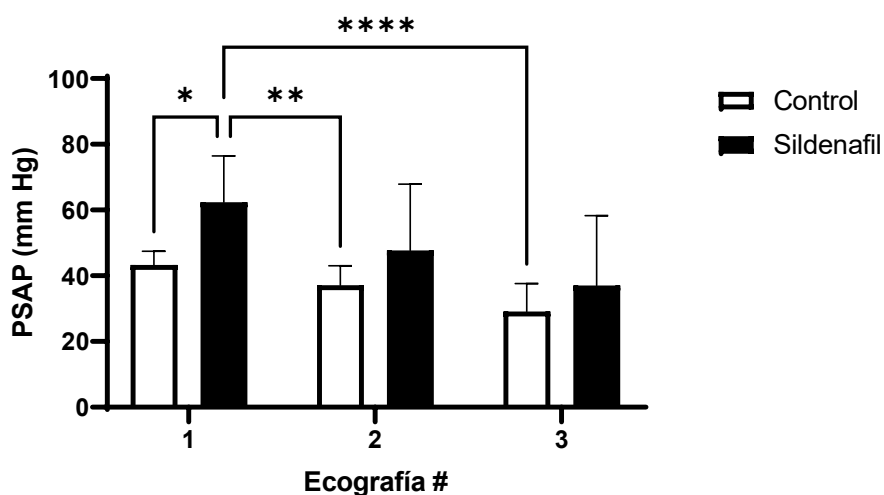


Figura 1. Presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) en los grupos control y sildenafil a través de las diferentes ecografías registradas. Cada barra indica el valor promedio + D.E. Prueba ANOVA, análisis post hoc de Tukey * P<0.05, ** P<0.01, ****P<0.0001.

Un análisis más detallado de la disminución de la presión arterial pulmonar, considerando los intervalos entre análisis ecocardiográficos iguales, mostró una disminución de la presión pulmonar más rápida en el grupo sildenafil respecto al grupo control. Para el grupo sildenafil, observamos un cambio mayor en la presión arterial pulmonar entre la primer y segunda ecografía ($\Delta_{1-2} = 14.7$) que entre la segunda y la tercera ecografía ($\Delta_{2-3} = 10.6$) (Figura 2), pero al realizar la comparación de medias para grupos independientes en ambos grupos el cambio fue significativo con $p<0.05$.

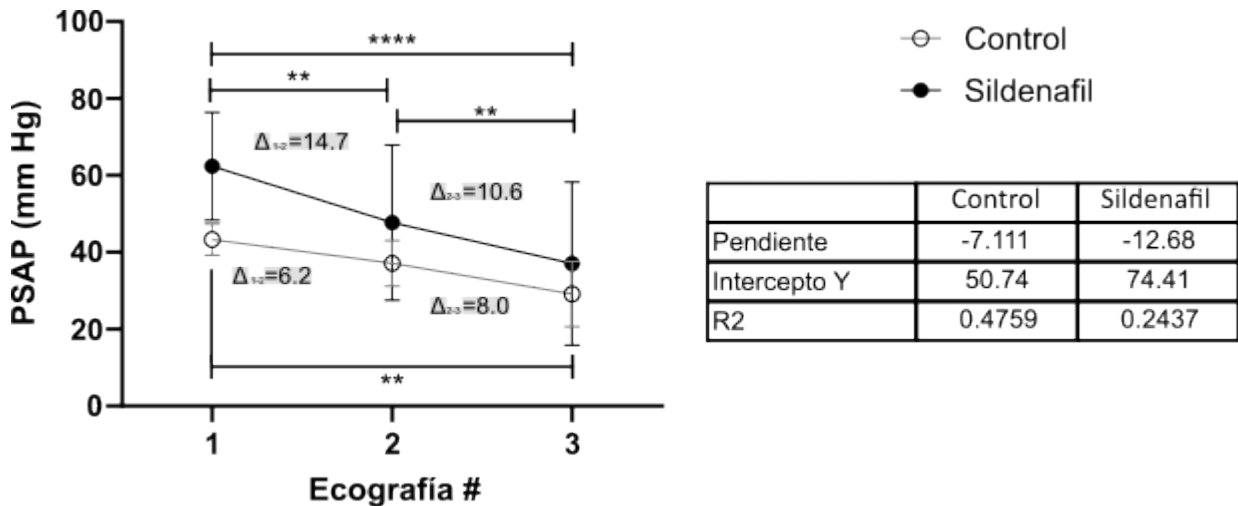


Figura 2. Cambios en la PSAP en cada grupo en las diferentes ecografías realizadas. Cada punto indica el valor promedio \pm D.E. Los valores promedio se analizaron intergrupo por ANOVA de medidas repetidas con la prueba post hoc de Tukey de comparaciones múltiples. ** P<0.01, ****P<0.05.

PSAP=Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Observamos que se reportó una defunción en el grupo sildenafil (representando el 5.8%), este paciente nació a las 32 SDG, con un peso de 1060g, se diagnosticó con DBP e hipertensión arterial pulmonar severa a los 5 meses, el paciente presentó enfermedad de reflujo gastroesofágico y utilizó apoyo de oxígeno por 19 meses. La causa de la muerte del paciente que falleció fue neumonía.

Tabla 5. Hallazgos diversos en los grupos de estudio.

	Control		Sildenafil	
	n	%	n	%
ATC	0	0%	2	11.8%
Cateterismo	1	11.1%	3	17.6%
Diurético	7	77.8%	17	100%
Efectos secundarios	0	0%	0	0%

ATC=Angiograma por tomografía computarizada.

En cuanto a la realización de estudios complementarios, solamente 2 pacientes del grupo sildenafil se les realizó ATC, el uso de cateterismo se encontró en 3 pacientes del grupo sildenafil y en 1 del control (Tabla 5).

Todos los pacientes del grupo sildenafil utilizaron diurético y la mayoría (77.8%) de los pacientes del grupo control también utilizó diuréticos. En la búsqueda por efectos secundarios del uso de sildenafil no se refieren efectos secundarios del fármaco en los pacientes analizados. (Tabla 5) La dosis utilizada de sildenafil fue de 1.7 mg/kg/día.

La edad de retiro de oxígeno en ambos grupos no tuvo diferencias con un promedio de 15 meses en el grupo control y 20 en quienes recibieron sildenafil y sin diferencia estadística significativa con p de 0.141 (prueba t de Student) (Figura 3).

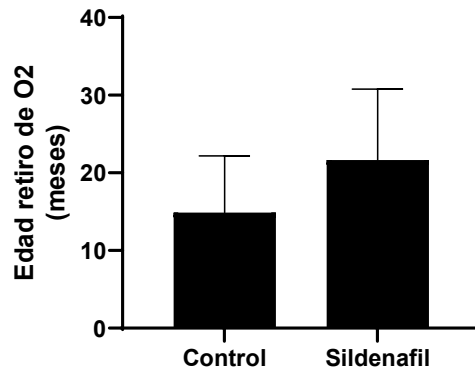


Figura 3. Edad de retiro de oxigenoterapia en los grupos de estudio.

20. Discusión

La tasa de sobre vivencia de infantes prematuros nacidos desde la semana 23 de gestación ha aumentado debido a los avances en el cuidado neonatal. Al aumentar la sobrevivencia también aumentan los riesgos de sufrir diversas condiciones médicas, en especial, displasia broncopulmonar (DBP), una enfermedad pulmonar crónica del recién nacido que se caracteriza por problemas respiratorios (40). La DBP se encuentra asociada a hipertensión arterial pulmonar (HP) hasta en el 40%, especialmente en casis severos. La HP asociada a DBP se caracteriza por un remodelamiento vascular anormal y un arresto del crecimiento vascular que conduce a un aumento en la resistencia vascular y falla de la fracción derecha del corazón. (2)

La HP-DBP se desarrolla como consecuencia de eventos como; crecimiento somático sub optimo, altas tasas de traqueotomías, incremento en el uso de oxígeno suplementado, problemas alimenticios y visitas frecuentes al hospital, así mismo, infantes nacidos en pretérmino peso menor igual a 1.5 kg y edad gestacional de 28 semanas en promedio están en riesgo de sufrir DBP, HP y disfunción ventricular derecha (RV). (41) Como era de esperarse y de acuerdo con la descripción bibliográfica previa, en este trabajo observamos que los pacientes con HP-DBP fueron prematuros y con pesos promedio bajos (1034 y 1681; grupo control y

sildenafil, respectivamente). El fármaco sildenafil ha sido introducido recientemente para el tratamiento de DBP, este fármaco es un inhibidor de la fosfodiesterasa y el resultado final de este evento bioquímico es la vasodilatación pulmonar. (42)

En nuestro estudio con 26 pacientes con Displasia broncopulmonar e Hipertensión pulmonar encontramos que en ambos grupos (control y grupo de sildenafil) Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos en cuanto a edad gestacional, a sexo, edad al diagnóstico, peso al nacimiento y se observó reducción de las cifras de presión pulmonar, más acelerada en el grupo de sildenafil; sin embargo, en ambos grupos hubo significativa reducción de las cifras de presión pulmonar lo que indica que con y sin tratamiento hay mejoría en esta complicación sin diferencias estadísticamente significativas al final del seguimiento en ambos grupos.

Antes de este trabajo se realizó también como trabajo de tesis, en este mismo hospital un análisis similar de 2009 a 2014 en el cual se incluyeron 21 pacientes en el grupo control y 19 pacientes que recibieron sildenafil. Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos en cuanto a edad gestacional, a sexo, edad al diagnóstico, peso al nacimiento y estado nutricional; no hubo diferencias significativas en cuanto a la severidad de la Hipertensión arterial pulmonar, pero en cuanto a la Displasia broncopulmonar si fue más severa en el grupo que recibió sildenafil. Se observó que hubo descenso en las cifras de presión pulmonar desde el inicio y hasta el final del seguimiento y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al final del seguimiento. Lo anterior establece una cifra específica de la caída de la presión arterial pulmonar, ya que lo referido por la literatura internacional solo menciona el porcentaje de pacientes que presentaban una caída $\geq 20\%$ con el uso de sildenafil. (43) El realizar el presente trabajo tiene como finalidad aumentar la cantidad de pacientes para después hacer un análisis conjunto de los dos estudios.

Vaquero H. y cols. fueron los investigadores pioneros en el uso del sildenafil en la HP-DBP, ellos realizaron un estudio en recién nacidos con un promedio de 35 SDG y menor igual a 3 días de nacidos que presentaron hipertensión pulmonar persistente e índices de oxigenación de mayor a 25, se les administró sildenafil por

vía oral en dosis de 1mg/kg cada 6 h por un periodo de 48 h, los resultados mostraron una mejoría en el índice de oxigenación (menor a 20) y una mayor sobrevivencia comparada con el grupo que recibió placebo, este análisis mostró la eficacia del fármaco para el tratamiento HP-DBP en neonatos. (44)

En un estudio clínico más reciente, para evaluar el efecto del sildenafil en tratamientos largos, se administró sildenafil a una dosis de 0.5 mg/kg cada 8 h a una dosis máxima de 2mg/kg durante 241 días de tratamiento promedio, a un grupo de infantes con edad promedio de 184 días de nacidos diagnosticados con HP asociados a DBP, enfermedad pulmonar crónica y hernia diafragmática congénita, la presión sistólica fue determinada por ecocardiograma. Los resultados mostraron que el 88% de los pacientes tuvieron una disminución mayor al 20% en la presión PSAP, aunque algunos pacientes fueron tratados también con óxido nítrico (NO) se observó una disminución en el uso de ventilación mecánica (45), en contraste con nuestros resultados, observamos que el grupo tratado con sildenafil disminuyó en 23.5% la PSAP (62.4 mmHg y 47.7 mmHg) entre la primer y segunda ecografía, mientras que en el grupo control disminuyó un 14.3% (43.3 mmHg y 37.1 mmHg), sin embargo, como único parámetro ventilatorio nosotros medimos el tiempo de uso de O₂, es interesante notar que las dosis en nuestro trabajo y en el estudio mencionado son semejantes, así como los tiempos de tratamiento, pero no incluyeron un grupo control de pacientes y en la tesis de 2016 y en este nuevo estudio donde se ha realizado la comparación con grupo control se ha observado que en ambos grupos (control y grupo de sildenafil) existe reducción de las cifras de presión pulmonar sin diferencias significativas en ambos grupos.

Trottier-Boucher y cols. en el 2015 evaluaron el uso de sildenafil (dosis de 4.4mg/kg/día) en pacientes con HP asociadas a BPD, encontrando una disminución del 20% en el soporte respiratorio o requerimiento de oxígeno en solo el 35% de los pacientes, así como una disminución del 20% en la presión observado por parámetros ecocardiográficos en el 71% de los pacientes, cabe mencionar que la mayoría de los pacientes estaban recibiendo NO al iniciar en tratamiento con

Sildenafil indicando que puede ser un factor que afectó los resultados mostrados. Por otra parte, se presentó hipotensión transitoria en el 44% de los pacientes el cual se considera un efecto secundario del tratamiento que no es atribuido solo a sildenafil, sino que pudo ser secundario a la combinación con óxido nítrico (46).

21. Fortalezas y limitaciones del estudio

En nuestro estudio la principal fortaleza es el cribado de datos a través de la base de datos electrónica, ya que es una fuente fiable de la información de los pacientes, también el hecho de contar con 3 ecografías en el tiempo de tratamiento nos permitió observar el efecto de los tratamientos a lo largo de la enfermedad. Naturalmente, una de las limitaciones más importantes es la característica retrospectiva del estudio, ya que como en cualquier estudio de este tipo existe pérdida de información y no podemos dar seguimiento a cada paciente. Otra limitación es la cantidad de pacientes incluidos en el estudio (9 en el grupo control y 17 en el grupo sildenafil) lo cual limita su análisis.

22. Conclusiones

1.-El análisis de las ecografías a lo largo del tratamiento mostró que el tratamiento con sildenafil fue capaz de reducir la presión sistólica arterial pulmonar de 62.4 mmHg a 37.1 mmHg (reducción del 40.6%) mientras que el grupo control cambió de 43.3 mmHg a 29.1 mmHg (reducción del 32.8%).

2.- En ambos grupos de pacientes hubo reducción en las cifras de presión pulmonar y al final del seguimiento no hubo diferencias significativas en ambos grupos

3.-La edad de retiro de oxígeno en ambos grupos no tuvo diferencias con 15 meses en el grupo control y 20 en quienes recibieron sildenafil y sin diferencia estadística significativa con p de 0.141.

4.-No se reportaron efectos secundarios del tratamiento con sildenafil.

23. Perspectivas

Sugerimos realizar un estudio prospectivo para evaluar adecuadamente la tolerancia al medicamento ya que pudo haber sido una variable no reportada, este mismo estudio permitirá establecer intervalos constantes para la medición de la presión arterial pulmonar y con estos datos podríamos evaluar si el tratamiento con sildenafil efectivamente disminuye de manera más eficiente la presión arterial pulmonar. También sugerimos evaluar si el uso de sildenafil modifica la frecuencia de muerte en estos pacientes, y esto se logrará aumentando la cantidad de pacientes analizados, ya que la mortalidad en estos padecimientos exige el uso de muestras más amplias.

24. Bibliografía

1. Malloy KW AE. Pulmonary hypertension in the child with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021 ;: p. 56(11):3546-3556.
2. Hansmann G SH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021; 89(3): p. 446-455.
3. Juárez Ortiz C. Guía para el tratamiento y seguimiento de los niños de dos meses a 18 años con displasia broncopulmonar. *Neumol Cir Torax*. 2019; 78(4): p. 371-394.
4. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo A, Euro-Peristat PSG. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013; 120(11).
5. Ferré C, Callaghan W, Olson C, Sharma A. Effects of Maternal Age and Age-Specific Preterm Birth Rates on Overall Preterm Birth Rates - United States, 2007 and 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(43): p. 1181-1184.
6. Schmidt A, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth*. 2022; 32(2): p. 174-180.
7. Baker C, Alvira C. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(3).
8. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons J. Neonatal Research Network. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 147(6).
9. Pierro M, Van Mechelen K, Van Westering Kroon E, Villamor Martínez E. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *J Pers Med*. 2022; 12(5).
10. Logan J, Lynch S, Curtiss J, Shepherd E. Clinical phenotypes and management concepts for severe, established bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2019; 31(58).

11. Wu KY, Jensen EA, White AM. Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020; 201(11): p. 1398–1406.
12. Arjaans S, Zwart EA, Ploegstra MJ, Bos AF. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2018; 32(3): p. 258–267.
13. Lagatta J, Hysinger EB, Zaniletti I, Wymore EM. Consortium Severe BPD Focus Group (2018). The Impact of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia through 1 Year. *The Journal of pediatrics*. 2018; 203(1): p. 218-224.
14. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology*. 2006; 30(4): p. 179-184.
15. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist M. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2007; 92(6): p. F459–F464.
16. MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S. Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*. 2016; 71(11): p. 1012–1019.
17. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England journal of medicine*. 2017; 375(9): p. 871-879.
18. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2007; 4(4): p. 355–384.
19. Su YT, Chiu CC, Lai SH, Hsia SH. Risk Factors for Tracheobronchomalacia in Preterm Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in pediatrics*. 2021; 697(470).
20. Deoras KS, Wolfson MR, Searls RL. Developmental changes in tracheal structure. *Pediatric research*. 1991; 30(2): p. 170–175.

21. Hysinger EB, Friedman NL, Padula MA, Shinohara RT. Tracheobronchomalacia Is Associated with Increased Morbidity in Bronchopulmonary Dysplasia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017; 14(9): p. 1428–1435.
22. Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier...Well, Almost. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017; 37(6): p. 1679–1703.
23. Jang HJ, Yong SH, Leem AY, Lee SH. Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Scientific reports*. 2021; 11(1): p. 57-62.
24. Connors J, Gibbs K. Bronchopulmonary Dysplasia: A Multidisciplinary Approach to Management. *Curr. Pediatr. Rep*. 2019; 9: p. 83-89.
25. Alvira CM. Aberrant Pulmonary Vascular Growth and Remodeling in Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in medicine*. 2016; 3(1).
26. Kim HH, Sung SI, Yang MS, Han YS. Early pulmonary hypertension is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia-associated late pulmonary hypertension in extremely preterm infants. *Scientific reports*. 2021; 11(1): p. 191-206.
27. Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*. 2012; 47(11): p. 1042–1053.
28. Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 175(10): p. 978–985.
29. Ronkainen E, Dunder T, Peltoniemi O, Kaukola T. New BPD predicts lung function at school age: Follow-up study and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(11).
30. Barrington KJ, Fortin-Pellerin E, Pennaforte T. Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2(2).

31. Giubergia V, Rentería F, Bauer G. Seguimiento neumológico de los niños con displasia broncopulmonar al alta de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Arch Argent Pediatr. 2013; 111(3).
32. Shekelle P, Qaseem A, Wilt T, Weinberger S. American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011; 155(3).
33. Fitzgerald D, Massie R, Nixon G. Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy. Med J Aust. 2008; 189(10).
34. HW F. Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. REVEAL. 2011; 17(2).
35. Humbert M KG. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022; 43(38): p. 3618-3731.
36. L OV. Hipertension arterial pulmonar. El Residente. 2015; 10(1): p. 18-30.
37. Jobe A, Tibboel D. Update in pediatric lung disease 2013. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189(9).
38. Berkelhamer S, Mestan K, Steinhorn R. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2013; 37(2).
39. Rossor T, Greenough A. Advances in paediatric pulmonary vascular disease associated with bronchopulmonary dysplasia. Expert Rev Respir Med. 2015; 9(1).
40. Nagiub M, Kanaan U, Simon D, Guglani L. Risk Factors for Development of Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. Paediatric respiratory reviews. 2017; 23: p. 27–32.

41. Goss KN, Beshish AG, Barton GP, Haraldsdottir K, Levin TS. Early Pulmonary Vascular Disease in Young Adults Born Preterm. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018; 198(12): p. 1549–1558.
42. Smith BP, Babos M. Sildenafil. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2023.
43. Martinez Martinez BE. Seguimiento de una cohorte retrospectiva de niños con Displasia broncopulmonar e Hipertensión arterial pulmonar con y sin sildenafil Nacional IP, editor. Ciudad de Mexico: (Tesis de Maestria); 2016.
44. 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(4): p. 1077–1083.
45. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154(3): p. 379–384.e3842.
46. Trottier-Boucher MN, Lapointe A, Malo J, Fournier A, Raboisson MJ, Martin B, et al. Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric cardiology*. 2015; 36(6): p. 1255–1260.

25. Anexos

25.1. Cronograma de actividades

Actividad	Fecha de realización			
	Marzo- Mayo 2023	Junio- Julio 2023	Agosto- Septiembre 2023	Octubre - Noviembre 2023
Elaboración del protocolo				
Envío al comité de Investigación y aprobación				
Recolección de datos				
Análisis de datos				
Discusión y conclusiones				
Examen de titulación				

25.2. Hoja de recolección de datos

HOJA/FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO

“Seguimiento de una cohorte de niños con Displasia broncopulmonar e Hipertensión arterial pulmonar con y sin sildenafil de enero de 2018 a diciembre 2022”

Folio:	Edad gestacional al nacer: ¹
Peso al nacer: ²	Género: ³

Displasia Broncopulmonar ⁴		
Leve	Moderada	Severa

Hipertensión Arterial Pulmonar ⁵		
Leve	Moderada	Severa

Ecocardiograma ⁶	Cifra de PSAP
Ecocardiograma (Basal)	
Ecocardiograma (4 +/- 2 meses)	
Ecocardiograma (8 +/- 2 meses)	

Uso de sildenafil ⁷	
Si	No

Dosis de sildenafil ⁸					
1 mg/kg/día	2 mg/kg/día	3 mg/kg/día	4 mg/kg/día	5 mg/kg/día	6 mg/kg/día

Efectos secundarios de sildenafil ⁹	
Si	No

Dependencia de oxígeno ¹⁰	
Si	No

Diurético ¹¹	
Si	No

ERGE ¹²	
Si	No