**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**
**FACULTAD DE MEDICINA**
**ESCUELA DE POSGRADOS**
**MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA**

# Efectividad y Seguridad del Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, 2018-2023

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE: MAESTRO EN SALUD PUBLICA


Autores:

Licda. Dalila Ester Rodríguez de Hidalgo

Licda. Wendy Lissette Hernández Cruz

Asesora:

Msp  Margarita Elizabeth García González


CIUDAD UNIVERSITARIO “DR. FAVIO CASTILLO FIGUEROA”,

EL SALVADOR, SEPTIEMBRE 2024.

## AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DEL SALVADOR

**Rector**

Ing. Juan Rosa Quintanilla

**Vicerrectora Académico**

Dra. Evelyn Beatriz Farfán Mata

**Administrativo**

Msc Roger Armando Arias Alvarado

## AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

**Decano**

Dr. Saul Diaz Peña

**Vicedecano**

Maestro Franklin Arnulfo Méndez

**Directora de Escuela de Posgrado**

Dr. Edwar Herrera

**Jefe del Programa de Maestrías**

Dra. Blanca Aracely Martínez de Serrano

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Dedico y agradezco infinitamente a Dios por brindarme la sabiduría y darme la oportunidad de poder finalizar este logro más en mi vida, por mantenerme siempre firme a pesar de las Circunstancias.

A mi pareja por el apoyo incondicional que me brindo a lo largo de este proceso.

Y a los Docentes por compartirnos sus conocimientos, por la paciencia y disposición a lo largo de la maestría.

Wendy Lissette Hernández Cruz

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

ADIOS: por permitirme las herramientas para poder cumplir este objetivo y poder finalizarlo con éxito.

AMI FAMILIA:  Por ser un pilar fundamental en mi vida, por todo su apoyo y comprensión.

A LOS DOCENTES:  por los conocimientos compartidos durante el proceso.

Dalila Ester Rodríguez de Hidalgo

**RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN:** ..... **IV**

**INTRODUCCION** ..... **V**

**CAPITULO I.** ..... **1**

**1.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** ..... 1
**1.2 JUSTIFICACIÓN** ..... 2
**1.3 OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECIFICO** ..... 3

**CAPITULO II** ..... **4**

**2.0 MARCO TEÓRICO** ..... **4**

**CAPÍTULO III** ..... **22**

**3.O METODOLOGÍA** ..... **22**

**CAPÍTULO IV** ..... **27**

**DISCUSIÓN DE RESULTADOS** ..... **27**

**4. USO DE SILDENAFIL EN NEONATOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.** ..... **30**

**6. SILDENAFILO PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NEONATOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA ACTUALIZADA Y METAANÁLISIS.** ..... **31**

**CAPÍTULO V** ..... **34**

**CAPÍTULO VI** ..... **37**

**FUENTES DE INFORMACION** ..... ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

**USO DE SILDENAFIL EN NIÑOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR** ..... **44**

**SILDENAFILO PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NEONATOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA ACTUALIZADA Y METAANÁLISIS** ..... **44**

**USO DE SILDENAFIL EN NEONATOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.** ..... **52**

**USO DE SILDENAFIL EN NIÑOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.** ..... **53**

**SILDENAFILO PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NEONATOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA ACTUALIZADA Y METAANÁLISIS** ..... **54**

## Resumen de la Investigación:

**Nombre de la investigación:** Efectividad y Seguridad del Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, 2018-2023.

El **objetivo** del presente estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del uso de Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del recién nacido, patología que ocasiona que las arterias pulmonares, la sangre no fluye normalmente, el corazón tiene que trabajar con mayor esfuerzo para hacer ingresar la sangre a los pulmones, ocasionando daños a nivel de todo el organismo principalmente en el corazón y los pulmones, causando falla cardíaca. **Métodos:** El tipo de estudio que se realizó es una revisión narrativa de la literatura científica para dar respuesta a la pregunta de investigación sobre la efectividad y seguridad del uso de Sildenafil, para el manejo de Hipertensión Pulmonar del recién nacido realizando la búsqueda bibliográfica Cochrane Library, MEDLINE vía PubMed, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL),Google Académico ,Scielo. Se aplicó la metodología PRISMA para la depuración de los estudios localizados. **Resultados:** el uso de sildenafil como vasodilatador pulmonar en en Hipertensión Pulmonar en neonatos, su evolución fue favorable logrando la disminución de la presión de la arteria pulmonar en los controles ecocardiográficos, así como disminución y normalización de los gases arteriales y parámetros ventilatorios. **Conclusiones:** Se determinó que el uso del Sildenafil para el manejo la Hipertensión pulmonar neonatal es efectivo, seguro y de bajo costo económico los resultados fueron positivos logrando la disminución de las muertes neonatales, además la investigación es un aporte de información para la toma de decisiones en el manejo de neonatos con esta afección.

**Palabras claves:** Sildenafil, hipertensión pulmonar neonatal, neonatos

## INTRODUCCION

La Hipertensión pulmonar del Recién Nacido es consecuencia de un fallo en la circulación pulmonar neonatal en alcanzar o mantener una disminución de la resistencia vascular pulmonar tras el nacimiento, que permita obtener una adecuada relación ventilación/ perfusión. (Hernando, 2009). Es una enfermedad neonatal de los recién nacidos de término, que han presentado sufrimiento fetal intraparto, retardo del crecimiento intrauterino, líquido amniótico meconial, hernia diafragmática o asfixia al nacer. (Sola A, 2007)

Luego del parto, la presión en los vasos sanguíneos de los pulmones del recién nacido es alta, y cuando se establece una respiración normal, esta presión comienza a disminuir. En algunos recién nacidos, esta transición no se produce y la presión permanece alta; este hecho no permite que la sangre vaya a los pulmones para obtener el oxígeno adecuado a esta situación se le llama Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido. (Kelly LE, 2017)

Dentro de las estrategias para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, se ha propuesto el uso de Sildenafil como vasodilatador pulmonar selectivo, que actúa como un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima (cuerpo cavernoso y pulmón). (Bonino A)

La incidencia de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, a nivel mundial es de 1 por cada 1500 nacidos vivos, y según el doctor Figueras J. en el año 2000, estimó que este síndrome representa el uno por ciento de los ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.

En países desarrollados, como Estados Unidos la mortalidad de Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido es de un 80%. Un estudio realizado en Colombia en el Hospital de Barranquilla refiere que el grupo de recién nacidos tratado con Sildenafil, un (85%) sobrevivieron. (Baquero H).

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

A pesar de los avances logrados en los últimos años en el entendimiento de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido (HPRN), su tratamiento continúa siendo un reto, el objetivo del tratamiento es lograr la vasodilatación pulmonar selectiva restaurando la función endotelial normal.

Una de las terapias farmacológicas que viene siendo evaluada es el Sildenafil como un vasodilatador pulmonar alternativo para el tratamiento de HPRN, a la fecha este uso sigue siendo evaluado, es por ello que la presente investigación tuvo como propósito evaluar la efectividad y seguridad del uso del Sildenafil para el manejo de la HPRN, para lo cual se aplicó una  la metodología de revisión narrativa de la evidencia producida entre los años 2018 al 2023, a fin de determinar eficacia y seguridad de dicha terapia farmacología, evaluando la homogeneidad de los resultados que dicha evidencia que presentan sobre los desenlaces en salud del tratamiento de la HPRN presión arterial pulmonar (PAP), Fracción Inspirada de Oxígeno (FIO) Oxigenación (PaO2), Gasto Cardíaco y mortalidad, en cuanto a la seguridad evaluar las reacciones adversas de hipotensión.

El propósito de la presente investigación, es evaluar la efectividad y seguridad del uso de Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del recién nacido.

## CAPITULO I.

### 1.0 Planteamiento del Problema.

La falla respiratoria aguda neonatal afecta el 2 % de todos los nacidos vivos y es responsable de un tercio de toda la mortalidad neonatal. La hipertensión pulmonar persistente (HPRN) complica el curso de la enfermedad aproximadamente en un 10% de los recién nacidos con falla respiratoria y es una causa considerable de mortalidad en la población. La tasa de mortalidad de la HPRN varía entre un 10 a 20 % en países desarrollados y entre 10 y 50% en paciente en vías de desarrollo. A pesar de los avances logrados en los últimos 30 años en el entendimiento de la HPRN, este síndrome continúa siendo un reto para los neonatólogos. Con excepción del Óxido Nítrico Inhalado, los nuevos tratamientos descubiertos para el manejo de la HPRN son escasos (15)

El objetivo del tratamiento para la HPRN, es lograr la vasodilatación pulmonar selectiva, restaurar la función endotelial normal y evitar la remodelación de la maculatura pulmonar. El Sildenafil es una opción terapéutica, para el manejo de la HPRN por su costo más accesible que la terapia de Óxido Nítrico y su baja toxicidad (20)

De manera progresiva se ha venido acumulando la evidencia científica producto de la realización de ensayos clínicos en recién nacido utilizando el Sildenafil como terapia farmacológica para el manejo de la HPRN, los resultados esperanzadores, sin embargo, es necesario comprobar el efecto real de efectividad y seguridad de utilizar Sildenafil en esta población. (17)

Es por ello que la presente investigación se plantea como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido (HPRN); para ello se utilizó metodología de Revisión Narrativa, de la evidencia científica disponible a través de ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-aleatorizado producidos entre los años 2018-2023 y en los cuales se administró Sildenafil oral o parenteral, se incluyeron estudios en países desarrollado así como los realizados en países de Latinoamérica.

Los resultados de la presente investigación demuestran el efecto real de la terapia con Sildenafil en el manejo de la HPRN, como insumo basado en evidencia, para la toma de decisión al momento en el tratamiento de los neonatos con este problema de salud.

## 1.1 Enunciado del problema

La presente investigación responde a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del Sildenafil para el manejo de la Hipertensión pulmonar del recién nacido?

## 1.2 Justificación

La presente investigación, evalúo la efectividad y seguridad del Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido (HPRN), que es una enfermedad multifactorial que incrementa la mortalidad, como consecuencia de falla cardiaca siendo los vasodilatadores pulmonares la piedra angular del tratamiento, entre los cuales el Sildenafil es el fármaco más empleado, la relevancia del presente estudio es aportar una síntesis de la evidencia del manejo de la HPRN, aplicando la metodología de la revisión narrativa, aportando elemento para la toma de decisiones basa en evidencia por el equipo multidisciplinario en el manejo de a HPRN a la fecha en nuestro país no se ha realizado previamente una revisión narrativa de la evidencia disponible del uso de SIldenafil en el manejo HPRN.

Con los resultados obtenidos se espera aportar de manera positiva ya que los beneficios en conocimiento para el personal de salud del departamento de neonatología son valiosos al contar con este estudio como una fuente de información.

## 1.3 Objetivos: General y Especifico

- **Objetivo general:**

  Evaluar la efectividad y seguridad del Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, 2018-2023.

- **Objetivos Específicos**

  Definir la estrategia de búsqueda y localización de la evidencia sobre la efectividad y seguridad del Sildenafil en el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido.

  Determinar la efectividad y seguridad del Sildenafil en el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido.

  Sinterizar los principales resultados de la evidencia seleccionada sobre la efectividad y seguridad del Sildenafil en el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido.

# CAPITULO II

## 2.0 Marco Teórico

### 2.1 HIPERTENSION PULMONAR DEL RECIEN NACIDO

La hipertensión pulmonar del recién nacido se asocia con una alta mortalidad en todo el mundo. Los términos «hipertensión pulmonar neonatal» e «hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido» se pueden usar indistintamente para describir a un recién nacido con cianosis en los primeros días de vida en ausencia de una lesión cardiaca congénita estructural o de hemoglobinopatía.

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

En el neonato puede ser primaria (idiopática) o secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar (síndrome de aspiración de meconio, deficiencia de surfactante o displasia alveolocapilar), hipoplasia pulmonar grave, policitemia, hipoglucemia, sepsis o ingestión materna de inhibidores de las prostaglandinas.

Las características fisiopatológicas centrales, están dadas por una reactividad pulmonar alterada que provoca un incremento de la resistencia vascular pulmonar (PVR) y por ende una marcada hipertensión. El que la sangre encuentre una elevada resistencia en el pulmón hace que la misma necesite de una válvula de escape y es por esto que la sangre pasa del corazón derecho al izquierdo a través del ductus arterioso y del foramen oval, este fenómeno lleva a una hipoxemia crítica y es esta falta de oxígeno la que perpetua el cuadro de hipertensión y puede llevar al paciente a la muerte. (6) (11)

Aunque la incidencia exacta y la prevalencia de la hipertensión pulmonar en la población pediátrica no se conocen del todo, en los Países Bajos se estima que las tasas anuales de incidencia son de 63.7 casos por millón de niños, de acuerdo con registros recientes.

De igual forma, el reporte de varios centros en los Estados Unidos informó que la incidencia de hipertensión pulmonar es, aproximadamente, de 2 por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 4-33%. Cada vez es más frecuente que los niños pretérminos sobrevivan, dado que existe una mejor estrategia del manejo ventilatorio y de la comorbilidad. (17)

## 2.2 CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSION PULMONAR NEONATAL

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

Este síndrome clínico está asociado a diferentes enfermedades cardiopulmonares neonatales, donde se incluyen la aspiración de meconio, sepsis por estreptococo Grupo B u otras, enfermedad de membrana hialina, hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita, oligoamnios, etc.), policitemia; como así también a causas no determinadas (idiopáticas). En estas enfermedades la persistencia de la circulación fetal (pasaje de sangre del corazón derecho a la circulación sistémica, sin pasar por los pulmones) compromete la oxigenación de la sangre, que lleva al deterioro del paciente y consiguiente agravación de la hipertensión pulmonar mediada por la hipoxemia.

### PATOLOGIA

- Foramen oval permanente: Se trata de una patología que afecta al 25% de la población. Es una patología por lo tanto bastante común en la especie humana. Se produce un fallo en el cierre anatómico del foramen oval, es decir, no tiene lugar la fusión de la valva del tabique con la válvula del foramen. En la mayoría de las personas no se produce ningún síntoma y se descubre de forma casual al hacer un ecocardiograma, por otra causa. En algunos casos puede favorecer las llamadas “embolias paradójicas”, que

consisten en el paso de un coágulo sanguíneo, generalmente formado en las venas de las piernas, a través del foramen oval, a la circulación sistémica y por ella al cerebro produciendo micro infartos cerebrales. Según la Fundación Española del Corazón, también se piensa que se asocia con una mayor probabilidad de padecer migrañas y también el síndrome platipnea-ortodoxia o el síndrome de descompresión.

- Conducto arterioso persistente: Tiene lugar por fallos en el cierre del conducto arterioso. Según la Fundación Española del Corazón, los bebés prematuros tienen mayor probabilidad de padecer esta patología. Este fallo en el cierre conduce a problemas respiratorios además de hipertensión. Al no cerrarse el conducto arterioso parte de la sangre de la arteria aorta se dirige a los pulmones, esto es lo que provoca la hipertensión en el neonato. Además, puede aparecer con otros defectos cardíacos, produciéndose complicaciones en el sistema cardiovascular del recién nacido

**Circulación fetal**

La circulación fetal es la forma en la que se distribuye la sangre a través del sistema circulatorio del feto durante la vida**.**

Se establece durante las primeras etapas de desarrollo, lo que permite que el feto en crecimiento reciba el oxígeno y los nutrientes. En los fetos humanos, el corazón y los primitivos vasos sanguíneos por los que circulará la sangre en esta etapa de la vida comienzan a desarrollarse al final de la tercera semana después de la fecundación. El bombeo del corazón a la circulación fetal empieza a estabilizarse al final de la tercera semana o comienzos de la cuarta, momento en el que el feto tiene aproximadamente 0,4 mm de diámetro. Así, el sistema cardiovascular es el primer sistema que comienza a funcionar en el feto.

Estructuralmente, el corazón y la vascularización continúan desarrollándose con la adición del atrio, el tabique y los vasos sanguíneos en las siguientes semanas, así que las mayores características estructurales se completarán al final de la séptima semana. Después de esto, el corazón se hace más grande y los vasos sanguíneos

proliferan a medida que se desarrollan nuevos tejidos, pero la estructura básica cardiovascular cambia poco.

El sistema circulatorio del feto humano funciona de manera distinta al de un ser humano ya nacido, principalmente debido a que los pulmones aún no se utilizan. El feto obtiene el oxígeno y los nutrientes de su madre a través de la placenta y el cordón umbilical. En el feto, la sangre oxigenada llega al corazón desde la placenta a través de la vena umbilical, que desemboca en la vena cava inferior a través del ductus venoso. Desde la cava inferior la sangre alcanza la aurícula derecha. Allí se junta con la sangre desoxigenada que llega desde la mitad superior del cuerpo a través de la vena cava superior. Parte de la sangre de la aurícula derecha pasa hacia la aurícula izquierda a través del foramen oval. De la aurícula izquierda pasa al ventrículo izquierdo y a la arteria aorta. La otra parte pasa a través de la válvula tricúspide al ventrículo derecho, para desde aquí ser expulsada a través de las arterias pulmonares. Esta sangre no llega a los pulmones, ya que éstos se encuentran vaso contraídos. Pasa en cambio a través del ductus arterioso a la arteria aorta en su porción descendente. La aorta distribuye la sangre a todo el organismo. Parte de ésta es recogida y devuelta a la placenta a través de las dos arterias umbilicales, que nacen de las arterias ilíacas. Cuando el recién nacido respira, la expansión de los pulmones y la elevación del contenido de oxígeno estimulan el descenso de la presión pulmonar. Al cortar el cordón umbilical se elimina la circulación placentaria, y las resistencias vasculares sistémicas aumentan. La sangre de la aurícula derecha fluye entonces hacia el ventrículo derecho y los pulmones, pues encuentra menor resistencia a este nivel. Completando este proceso, durante los primeros días de vida se cierran los vasos y orificios propios de la circulación fetal (ductus venoso, foramen oval y ductus arterioso). Comienza así el funcionamiento normal postnatal del sistema circulatorio.

## ESTRUCTURAS CARDIOVASCULARES FETALES ESPECIALES

Hay cuatro estructuras en el aparato circulatorio del feto que lo diferencian del de un adulto:

**1. Conducto arterioso:** Se trata de una anastomosis (pequeño conducto que conecta, en el caso que nos atañe: la arteria pulmonar principal, que dirige la sangre a los pulmones; y la arteria aorta, que dirige la sangre al resto del cuerpo y a la placenta). Esta estructura va a permitir que la circulación.

sanguínea evite el paso por los pulmones, de forma que la mayoría de la sangre que lleva el tronco arterioso pulmonar va a desembocar en la arteria aorta. La resistencia de los vasos pulmonares es muy elevada durante el periodo fetal, por lo que apenas va a pasar sangre por ellos, y no influyen en ellos las presiones parciales de los gases que circulan por la sangre. Por esta razón los pulmones no van a tener una función relevante durante la vida fetal. La presión en la arteria pulmonar es más elevada que en la arteria aorta, esto facilita el paso de la sangre de la arteria pulmonar a la arteria aorta a través del conducto arterioso.

**2. Placenta:** Órgano efímero (solo aparece durante la vida fetal) en el que ocurre el intercambio de sustancias (oxígeno y metabolitos) entre la circulación materna y la circulación fetal. Posee baja resistencia, por lo que va a tener gran irrigación. A ella llega la sangre desoxigenada que circula por la arteria aorta descendente y las arterias umbilicales. En la placenta la sangre se oxigena, y se dirige al corazón del feto para ser bombeada.

**3.Conducto venoso:** Se trata de un pequeño vaso sanguíneo que comunica dos venas: la vena umbilical (que lleva sangre oxigenada procedente de la placenta), y la vena cava inferior (que recoge la sangre desoxigenada de la parte inferior del cuerpo del feto). La finalidad de que exista este conducto es evitar la irrigación del hígado (órgano de alta resistencia); función semejante a la del conducto arterioso que, en su caso, evitaba la irrigación de los pulmones. Al contrario que los pulmones, el hígado si posee funciones de alta relevancia en el feto, como por ejemplo la hematopoyesis. Sin embargo, para su irrigación basta de una pequeña

porción de sangre proveniente de la placenta (sangre oxigenada), la cual circulará por la vena porta para irrigar este órgano mientras que el resto de la sangre de la vena umbilical pasará por el conducto venoso hasta llegar a la vena cava inferior.

**4. Foramen oval:** Una abertura en el tabique entre la aurícula izquierda y derecha, la cual permite que la sangre oxigenada procedente de la vena cava inferior fluya hacia la aurícula izquierda. El foramen oval está cubierto por una solapa que permite un flujo sanguíneo de derecha a izquierda, pero evita el flujo en sentido contrario. La función de esta estructura es que la sangre que proviene de las venas cava no se mezcle, puesto que por ellas circulan distintos tipos de sangre en lo que se refiere al grado de oxigenación que existe en cada una de ellas:

- La vena cava superior lleva sangre desoxigenada procedente de los tejidos superiores del cuerpo del feto: cabeza, cuello, tórax, etc.
- La vena cava inferior lleva dos tipos de sangre: sangre desoxigenada procedente de los tejidos inferiores del cuerpo del feto y del hígado, y sangre oxigenada procedente de la placenta que a la altura del hígado atraviesa el conducto venoso. (15)

**FLUJOS PREFERENCIALES:**

La sangre de la vena cava inferior que transporta O2 a elevada concentración (saturación 75%) proveniente de la placenta se dirige preferencialmente hacia la aurícula izquierda a través del foramen oval. Esto garantiza la oxigenación adecuada del cerebro y del miocardio fetal. Comprenderemos ahora por que, el cierre prenatal del foramen oval es causa de muerte fetal. La sangre de la vena cava superior que llega a la aurícula derecha se dirige al ventrículo derecho arteria pulmonar conducto arterioso, aorta descendente en un 60% del gasto cardiaco. Esto es debido a la resistencia pulmonar elevada que no permite flujo sanguíneo a los pulmones. (20)

La permeabilidad del conducto arterioso en el feto depende del estado de hipoxemia de la circulación fetal y de la presencia de prostaglandinas E1 y E2 (producida por la placenta, el pulmón y la propia pared arterial del conducto); ambas relajan y dilatan sus fibras musculares. (12)

**EL CIRCUITO UMBÍLICO-PLACENTARIO:**

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

## 2.3 CIRCULACIÓN NEONATAL

El sistema circulatorio del niño que no ha nacido, o feto, funciona algo diferente que el del niño después del nacimiento. La diferencia más importante radica en el hecho de que el feto recibe el oxígeno de su madre a través de la placenta, mientras que el niño después de nacido, recibe el oxígeno de sus pulmones.

La sangre oxigenada viaja de la placenta al feto a través de la vena umbilical. La estructura del corazón del feto difiere del corazón normal postnatal en que hay una abertura en el tabique interauricular llamado el foramen oval (FO en el diagrama). Esto permite que la mayoría de la sangre que llega a la auricular derecha fluya hacia la auricular izquierda, en vez de pasar al ventrículo derecho. De la auricular izquierda, la sangre oxigenada es bombeada al ventrículo izquierdo y luego a la aorta, que la transporta a los tejidos del cuerpo.

La sangre regresa a la placenta a través de las arterias umbilicales.

La segunda característica de la circulación del corazón fetal que difiere del corazón postnatal es la presencia del conducto arterioso (DA en el diagrama). Este vaso conecta la arteria pulmonar con la aorta y permite el paso de sangre de la arteria pulmonar hacia la aorta, que, a su vez, la lleva a la placenta para su oxigenación. El conducto arterioso normalmente se cierra pronto después del nacimiento y la sangre en la arteria pulmonar va a los pulmones para oxigenarse.

En el feto, los pulmones no son funcionales y están llenos de líquido. La presencia de líquido hace que los pulmones sean resistentes al flujo de sangre que les llega, y sólo reciben suficiente sangre para sus necesidades de crecimiento y desarrollo.

Al nacer, ocurre un cambio dramático en el patrón de circulación. Los pulmones se insuflan, favoreciendo el flujo hacia ellos desde el ventrículo derecho. El aumento en el flujo sanguíneo hacia y desde los pulmones, aumenta la presión en la aurícula derecha. Esto produce un "flap" unidireccional en el lado izquierdo del foramen oval, llamado septum primum, que presiona en contra de su apertura, separando efectivamente las dos aurículas. Esto también aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones ya que la sangre que entra a la aurícula derecha, tiene que pasar al ventrículo derecho y luego a los pulmones a través de la arteria pulmonar. También, el conducto arterioso se cierra uno o dos días después del nacimiento, previniendo el paso de sangre de la aorta a la arteria pulmonar. Si los cambios descritos no ocurren después del nacimiento, pueden producirse cardiopatías congénitas. Por ejemplo, si el foramen oval permanece abierto se produce una persistencia del foramen oval, o si el conducto arterioso no se cierra (persistencia del conducto arterioso) se puede producir insuficiencia cardiaca neonatal.

### 2.3.1 CIERRE DE LA CIRCULACIÓN UMBÍLICO PLACENTARIA

Se produce con la ligadura del cordón umbilical en el recién nacido, excluyendo la placenta de la circulación. La placenta es un órgano sumamente vascularizado, y por lo tanto de resistencia vascular disminuida para acomodar un gran volumen de sangre; su exclusión provoca un aumento de la resistencia vascular sistémica con aumento de la presión aórtica a mayores niveles que la presión de la arteria pulmonar. Igualmente, al ligar el cordón cesa el flujo de la sangre por el conducto venoso, disminuyendo el retorno venoso por la vena cava inferior al corazón del recién nacido. (5)

### 2.3.2 CIERRE E INVERSIÓN DE LOS FLUJOS SANGUÍNEOS POR LOS CIRCUÍTOS FETALES

**A) Cierre del foramen oval**

Cierre funcional: se produce en las primeras horas de vida por disminución del retorno venoso y consecuente disminución de la presión en la aurícula derecha. Igualmente hay un aumento del flujo pulmonar con aumento de la presión de la aurícula izquierda. Así la mayor presión de la aurícula Izquierda respecto a la aurícula derecha, aunada a la presión intratorácica negativa, cierra funcionalmente el foramen oval; incluso en las primeras horas puede haber cortocircuito de izquierda a derecha por mayor presión en la aurícula izquierda. (4)

**B) Cierre del conducto arterioso.**

Cierre funcional: se realiza en las 24 horas de vida y es debido, a la acción del oxígeno que al aumentar su concentración en el nacimiento produce vasoconstricción ductal. También hay efecto de la menor producción de prostaglandina E1 y E2 porque desaparece la producción placentaria, induciendo conjuntamente con el oxígeno vasoconstricción en el conducto arterioso. Se puede usar estos inhibidores de prostaglandina para cerrar el conducto arterioso en neonatos prematuros con persistencia del conducto arterioso y cortocircuito de izquierda a derecha que produzca insuficiencia cardíaca.

En un grupo de neonatos con cardiopatía congénita y flujo pulmonar dependiente del conducto arterioso es vital mantener abierto el conducto; de ahí que el uso de prostaglandinas para este grupo de pacientes está indicado. Cierre anatómico: se realiza en un 90% de casos a los 60 días de vida.

### 2.4 AUMENTO DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

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

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

### 2.5 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgos asociados a la Hipertensión Pulmonar pueden ocurrir en la etapa del embarazo como, anormalidades en la frecuencia cardiaca fetal, ausencia de control prenatal, diabetes, residir en un ambiente a altas por encima del nivel del mar.

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

La principal causa de hipertensión pulmonar en el recién nacido se debe una disminución o alteración en la dilatación de la circulación pulmonar. En un estudio realizado en una población militar de los Estados Unidos, los recién nacidos recibidos vía cesárea poseen una alta probabilidad de padecer de este síndrome, en relación a un grupo demográfico similar. En sus hallazgos reportan un incremento en las madres de raza negra y asiáticas, en las madres embarazadas con una masa corporal aumentada.

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

En el año 1997, Beaver et al publicaron un artículo sobre el efecto que causa la exposición materna al humo del tabaco y la hipertensión pulmonar. Propuso que la exposición intrauterina a los contenidos del humo del tabaco pone en riesgo al recién nacido de padecer esta hipótesis fue probado mediante la obtención de un alcaloide del tabaco denominado cotonina y mediante cuestionarios maternos.

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

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

La administración de fármacos durante el embarazo aumenta el riesgo de una mala adaptación pulmonar al nacer. Los medicamentos que afectan mayormente a los recién nacidos de padecer de hipertensión pulmonar en la etapa prenatal, son las aspirinas y los antinflamatorios no esteroideos. Estos dos grupos de fármacos bloquean la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. En la vida intrauterina esto puede significar un cierre prematuro del conducto arterioso, elevación de la presión sanguínea y la circulación pulmonar.

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

### 2.6 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad se presenta en niños mayores de 34 semanas de gestación y generalmente son niños a término, sin embargo, existen casos de hipertensión pulmonar en niños prematuros, pero estos son aislados ya que el desarrollo muscular de los vasos pulmonares es incipiente y es justamente este desarrollo muscular el que provoca el aumento de la resistencia. La presentación clínica varía

según la etiología, pero en general estos niños se presentan con dificultad respiratoria, mala perfusión y requerimientos de oxígeno, acompañados de una marcada labilidad a la estimulación del mismo.

El diagnóstico clínico de esta entidad se realiza fácilmente con la evidencia de una diferencia en la saturación pre y post ductal igual o mayor al 5%. En esta etapa de la vida, esto se logra muy fácilmente, colocando un saturómetro en el miembro superior derecho (pre ductal) y otro en algunos de los miembros inferiores (post ductal). Si bien se puede usar el miembro superior izquierdo, en algunos pacientes el ductus arterioso se encuentra por debajo de éste.

Claro que esta es la presentación más común, aunque algunos pacientes no tienen esta diferencia y sin embargo sí tienen las presiones pulmonares aumentadas (esto ocurre cuando la mezcla de sangre desoxigenada y oxigenada se produce a nivel auricular o por algún defecto en las paredes ventriculares).

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

## 2.7 TRATAMIENTOS PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL RECIÉN NACIDO

La terapia actual para reducir la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, incluye:

- **ventilación mecánica convencional:** se define como la aplicación a través de un tubo traqueal de ciclos de presión positiva que se repiten de modo intermitente, con frecuencias de 1 a 150 veces por minuto. (23)
- **Ventilación de alta frecuencia:** La ventilación de alta frecuencia es una forma de ventilación mecánica que se utiliza en el recién nacido con insuficiencia respiratoria aguda; se caracteriza por la utilización de pequeños volúmenes corrientes, menor que el espacio muerto anatómico, con frecuencia de

ventilación extremadamente alta. Su mecanismo de acción es diferente al de la ventilación convencional, por lo cual es importante conocer sus características técnicas y operacionales antes de su uso clínico. Las ventajas potenciales de esta técnica sobre la ventilación mecánica convencional incluyen su capacidad para realizar un adecuado intercambio gaseoso, en un pulmón lesionado por barotrauma y volutrauma, usando presiones bajas en las vías áreas proximales. (24)

- **Terapia con drogas vasodilatadoras:**

Los vasodilatadores son medicamentos que se utilizan para abrir, o dilatar, los vasos sanguíneos. Los vasodilatadores afectan los músculos de las paredes de las arterias y las venas. Evitan que los músculos se tensen y que las paredes se estrechen.

Como resultado, la sangre fluye más fácilmente por los vasos. El corazón no tiene que bombear con tanta fuerza. Esto reduce la presión arterial.

**OXIDO NITRICO (OI)**

El Óxido Nítrico es uno de los moduladores endógenos más importantes del tono microvascular. Es liberado desde el endotelio vascular y estimula la síntesis de AMPc y GMPc, de la célula muscular induciendo así su relajación. Su efecto es antagonizado por las fosfodiesterasas (PDE), encargadas de la degradación de AMPc y GMPc. El Sildenafil es un inhibidor de laPDE5, una enzima muy abundante en el músculo liso del tejido pulmonar y de los cuerpos cavernosos que actúa degradando el GMPc, logrando así la vasodilatación pulmonar.

El óxido nítrico es una molécula natural que relaja los vasos sanguíneos se activa en los pulmones cuando se mezclan con los gases que respira el paciente.

El empleo de óxido nítrico inhalado (ONi) está indicado en el tratamiento de recién nacido de más de 34 semanas de edad gestacional con insuficiencia respiratoria hipoxémica asociada a hipertensión pulmonar, reduciendo la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en estos pacientes en al menos

el 40% Actualmente en su uso en el recién nacido pretérmino no está aprobado, y su eficacia terapéutica en este grupo es controvertida. (18)

**SILDENAFIL**

El Sildenafil es un inhibidor de laPDE5, una enzima muy abundante en el músculo liso del tejido pulmonar y de los cuerpos cavernosos que actúa degradando el GMPc, logrando así la vasodilatación pulmonar, presenta una absorción rápida a nivel digestivo, su principal metabolito N-desmetilo circula unido a proteínas plasmáticas en un 96% y se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático citocromo P450; con una vida media aproximada de 4 horas.

En cuanto a la farmacocinética del Sildenafil, presenta una absorción rápida a nivel digestivo. Su principal metabolito N-desmetilo circula unido a proteínas plasmáticas en un 96%. Se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático citocromo P450; con una vida media aproximada de 4 horas.

El Sildenafil se excreta en un 80% por heces y un 13% por la orina. Se ha utilizado el índice de oxigenación (IO) y la PaO2 como indicadores de oxigenación y ventilación, para evaluar la gravedad y respuesta al tratamiento. (8)

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

Recientemente probado que la administración de Sildenafil minimiza el efecto rebote que se produce tras la retirada del óxido nítrico medicamento que no está en uso en nuestro país.

La administración oral de Sildenafil puede ser de 3 mg/kg/dosis a 4mg/kg/dosis a partir de las 24 horas de iniciado el tratamiento cada 6 horas, u 8 horas.

Se disminuye el gradiente alvéolo-arterial y mejora el índice de oxigenación; lo que permite disminuir precozmente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea, disminuyendo el riesgo de neumotórax y mejorando la sobrevida.

**COMPLICACIONES DEL SILDENAFII.**

Si bien se ha empleado en el tratamiento en neonatos, por su acción vasodilatadora, su uso no se ha evidenciado por sus efectos adversos si no por su acción por ello. Es por eso que en la búsqueda de nuevas estrategias se ha propuesto el empleo de Sildenafil, por ser un vasodilatador pulmonar selectivo, por su costo bajo y su buena biodisponibilidad por la vía digestiva, por lo que parece ser una alternativa razonable en el tratamiento del recién nacido con Hipertensión pulmonar.

**TERAPIAS PARA EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS.**

- Mantener una oxigenación adecuada y minimizar el baro trauma
- Ventilación conservadora o gentil.
- Hiperventilación.
- Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.
- Mantener volemia y un equilibrio hidroelectrolítico y ácido base adecuado.
- Mantener normo tensión sistémica y un gasto cardiaco adecuado.
- Hiperventilación.
- Alcalinización con bicarbonato de sodio.

  **Medidas generales y de sostén**.

- Manejo mínimo: Evitar estímulos innecesarios, agitación o llanto. La estimulación táctil, visual o auditiva deben ser mínimas y la aspiración de secreciones debe efectuarse sólo en casos muy necesarios.
- Mantener ambiente térmico neutro: La hipotermia aumenta el consumo de oxígeno.
- Monitoreo continuo: El monitoreo de la oxigenación, presión arterial, perfusión, metabólico y del equilibrio hidroelectrolítico-ácido base es crítico en estos neonatos. Oximetría de pulso continúa. Medir cada hora: Frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, tensión arterial, PVC, llenado capilar.
- Evitar la hipoxia es prioritario: Mantener la PaO2 mayor de 60 mmHg, SaO2 ≥ 90%

## ESTUDIOS REALIZADOS INTERNACIONALES SOBRE EL USO DEL SILDENAFIL.

Sola y H. Baquero. Anpediatr 2006; 117:1077-83 Colombia realizaron un estudio en neonato sobre el uso de Sildenafil oral donde concluyeron que los casos a la fecha sugieren que los inhibidores PDE-5 son efectivos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y el Sildenafil oral en niños nacidos a término mejora el índice de oxigenación y la saturación arterial de oxígeno.

Herrera y colb Revista Mexicana de Pediatría. 2006; 73(4); 159-163. Realizaron un estudio sobre Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, escogidos en forma aleatoria 13 neonatos que recibieron Sildenafil vía oral además de ventilación: a razón de 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, y a otros 11 se les dio agua bidestilada cada 6 horas. Estos últimos fueron manejados con gases y manejo convencional. Se monitorizó el índice de oxigenación, gases sanguíneos y presión media de la vía aérea. El grupo tratado con Sildenafil mejoró la oxigenación a partir de las 24 horas de tratamiento, disminuyendo el gradiente alvéolo-arterial y mejorando el índice de oxigenación, lo

que permitió disminuir rápidamente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea disminuyendo el riesgo de neumotórax y mejorando la sobrevida.

Silvera Fernando, Melé Alicia. ArchPediatr. Urg Montevideo diciembre 2007. Realizaron un estudio de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido e hipoxemia grave en recién nacidos. El tratamiento de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y/o de hipoxemia refractaria con Óxido nítrico inhalado permite un aumento significativo y mantenido de la saturación a las primeras 6 horas de su administración, utilizándose en la mayoría de los pacientes dosis menores a las 20 ppm, sin efectos adversos y con hemodinamia conservada. La retirada de Óxido nítrico se realizó sin efectos adversos.

Ho JJ, García Rosa. Biblioteca Cochrane plus, número 3, 2008. Realizaron un estudio sobre Sulfato de Magnesio para la Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. El objetivo del estudio fue evaluar el uso de sulfato de magnesio en comparación con placebo o el tratamiento estándar con respirador solo, infusión de Sildenafil, infusión de adenosina, óxido nítrico inhalado sobre la mortalidad o el uso de óxido nítrico de refuerzo en recién nacidos a término o próximos al término (mayor de 34 semanas) con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Concluyeron que, ante la falta de pruebas, no se puede recomendar el uso de sulfato de magnesio en el tratamiento de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Shaps PS y colb. Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Realizaron un estudio obre Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. Con la finalidad de evaluar la eficacia y la seguridad del Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos. Se hicieron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CINAHL, durante marzo del 2007. Encontrando que no se ha establecido aún la seguridad y la efectividad del Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y su uso debe restringirse al contexto de los ensayos controlados aleatorios. Es necesario realizar ensayos controlados aleatorios adicionales con poder adecuado para comparar el Sildenafil con otros vasodilatadores pulmonares en recién nacidos.

Desde Sudáfrica, Engelbrecht en el 2008; describieron su experiencia con el uso de Sildenafil en dos neonatos no ventilados con hipertensión pulmonar persistente de moderada a severa. En ambos casos la adición de Sildenafil al régimen de tratamiento dio como resultado: Un aumento significativo en la saturación de oxígeno de la hemoglobina medida por oximetría de pulso; capacidad para dejar de depender de oxígeno; y la evitación de la ventilación mecánica.

Khorana et al 2011, registró un total de 40 recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, de los cuales 11 niños fueron tratados con Sildenafil oral. El índice de oxigenación medio inicial fue 31,95. Todos los niños recibieron la terapia estándar con ventilación mecánica, sedación y fármacos inotrópicos. Fuera de los 11 recién nacidos, 6 lactantes respondieron al Sildenafil, mientras que 5 no lo hicieron. Comparación entre los grupos mostró el índice de oxigenación para ser significativamente mayor en los no respondedores, con una mediana de 46,12 frente a 29,31 en los respondedores indicando una mayor gravedad de la enfermedad en el primero. En el grupo del Sildenafil respondió adecuadamente en cual disminuyó el índice de oxigenación en un 4.6%. Tres de los 5 no respondedores mostraron una mejoría en su oxigenación cuando su tratamiento se combina con otros vasodilatadores.

Moreno Taki 2011 Hospital Alejandro Dávila Bolaños Nicaragua realizo un estudio sobre el uso de Sildenafil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido concluyendo que posterior al uso de Sildenafil hubo disminución de la Presión Arterial Pulmonar en los controles ecocardiográficos, así como disminución de FiO2 y normalización de gases arterial.

En El Salvador no existen registros de estudios realizados sobre el uso del Sildenafil, sin embargo, es usado como la primera alternativa razonable en el tratamiento del recién nacido con Hipertensión Pulmonar debido a que la farmacocinética del Sildenafil tiene mayor efectividad.

## CAPÍTULO III

# 3.O METODOLOGÍA

### 3.1. Tipo de estudio de la investigación.

En la presente investigación se realizó de acuerdo a la metodología de una revisión narrativa sobre la efectividad y seguridad del uso de Sildenafil en el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido.

### 3.2. Criterios de inclusión para la selección de documentos.

En la presente investigación se incluyeron estudios como: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios clínicos cuasi-aleatorizados en los cuales se ha utilizado la terapia farmacológica de Sildenafil para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, que se encuentren en idioma inglés y español.

### 3.3. Tipos de fuentes de información:

Las fuentes de consulta fueron tomadas de bases de datos especializadas en el área de la salud: Cochrane Library, MEDLINE vía PubMed, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL),Google Académico ,Scielo

**Período de publicación:**

Publicaciones dentro del periodo de 2018 al 2023.

### 3.4. Tipo de participantes:

Estudio con población de recién nacidos con Hipertensión Pulmonar, se excluyen los estudios de recién nacidos con Hipertensión Pulmonar por causas congénitas.

### 3.5. Tipo de medidas de desenlace:

Los resultados en salud que fueron incluidos en la presente investigación para sistematización como Presión Arterial Pulmonar (PAP), Fracción Inspirada de

Oxígeno (FIO) Oxigenación (PaO2), Gasto Cardíaco, estancia hospitalaria y mortalidad.

### 3.6. Método de búsqueda para la identificación de los estudios

Para la localización de los artículos a incluir en la presente investigación se aplicó ecuación de búsqueda a través de términos MesH/DecS para "Newborn pulmonary hypertension", y para Citrato de Sildenafil, como operador booleano “and”. Con estos términos y operador booleano, se construyó la ecuación de búsqueda para localizar los artículos en las bases de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Library, MEDLINE vía PubMed, Embacé, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), registro de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov) y World Health Organization International Trials Registry and Platform.

### 3.7. Descripción de variables:

**Presión Arterial Pulmonar (PAP):**

La hipertensión pulmonar es una patología de la circulación pulmonar. Su presencia, se relaciona a alteraciones intrínsecas del endotelio vascular pulmonar, a la presencia de enfermedades cardiacas, pulmonares o sistémicas.

El diagnóstico preciso del origen de la hipertensión pulmonar permite establecer un adecuado plan de tratamiento, así como determinar el pronóstico de la enfermedad. En los pacientes con hipertensión pulmonar, ya sea idiopática o asociada con otras etiologías, existe disnea de esfuerzo.

La presencia de falla cardiaca derecha (generalmente de curso progresivo) manifestada por reducción del gasto cardiaco o elevación de la presión auricular derecha, se asocia con deterioro clínico y mal pronóstico. La rapidez con que esto ocurre es variable, y generalmente está relacionado a la edad de inicio, así como las condiciones asociadas. Los pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular izquierda comúnmente tienen una evolución lenta y progresiva, mientras que los pacientes con síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud,

esclerodactilia y telangiectasia) o hipertensión portal presentan un curso rápido, generalmente fatal. (28).

**Fracción inspirada de oxígeno. (FO2).**

Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado.

El oxígeno es un fármaco que requiere una dosis para obtener los efectos beneficiosos esperados, pero también puede precipitar efectos adversos difíciles de evitar si no se controla dicha dosis. Un problema clínico frecuente es que los pacientes requieran oxígeno suplementario al mismo tiempo que reciben la nebulización de otro fármaco. Esto obliga a nebulizar con oxígeno como propelente, o administrarlo simultáneamente mediante cánulas nasales. Estas estrategias pueden inducir hiperoxia iatrógena y precipitar hipoventilación alveolar, aumento del contenido arterial de $CO_2$ y depresión del sistema nervioso central. (29)

**Oxigenación (PaO2):**

La saturación de oxígeno es la fracción de hemoglobina saturada de oxígeno en relación con la hemoglobina total en la sangre. El cuerpo humano requiere y regula un equilibrio muy preciso y específico de oxígeno en la sangre.

**Gasto Cardíaco**:

El volumen de sangre bombeada a partir de un ventrículo cada minuto se conoce como gasto cardiaco. Es el producto de la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico:

**Mortalidad:**

La mortalidad se refiere a las muertes sucedidas dentro de una población. Si bien todos estamos destinados a morir algún día, la probabilidad de morir durante un período determinado de tiempo se relaciona con muchos factores, como la edad, el sexo, la raza, la ocupación y la clase social. La incidencia de muerte puede revelar muchos detalles acerca del nivel de vida y la atención médica dentro de una población.

### 3.8. Técnicas e instrumentos:

Los artículos localizados, luego de aplicar la ecuación de búsqueda, fueron registrados en la bitácora de registro de artículos localizados (ver anexo 1), luego para la selección de los artículos.

Con los artículos localizados se realizó un filtro y selección de los artículos a incluir en la presente de investigación se realizó el método PRISMA, una vez seleccionados los artículos a incluidos en la presente investigación, la calidad metodológica de los artículos se realizó utilizando las herramientas de Critical Appraisal Skills Programme (CASPE), luego de evaluar la calidad metodológica de los artículos localizados, se sistematizaron los resultados de cada uno de los artículos.

### 3.9. Extracción y análisis de los datos

Luego de evaluar la calidad metodológica de los artículos localizados, para aquellos artículos que demuestren calidad metodológica, se analizó los resultados de cada uno de cada uno de los artículo para ver la homologación de los resultados y determinar a través de la evidencia localizada (artículos de investigación incluidos) el efecto de la Efectividad del Sildenafil en el manejos de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, de acuerdo a los desenlaces que serán evaluados en la presente investigación.

### 3.10. Plan de tabulación y análisis de datos

Los resultados de acuerdo a los desenlaces a evaluar en la presente investigación, se ubicaron en la matriz de sistematización de desenlaces.

La técnica que se utilizó fue la lectura crítica en los estudios que fueron validados en el proceso de depuración y cribado en un primer momento se presentó en una tabla las generalidades de los estudios aceptados donde se describe:

- El número correlativo
- El nombre del estudio

- Autores
- Año, idioma, país de publicación
- Tipo de estudio

Se realizó un análisis del contenido después de haber concluido, la lectura crítica de cada uno de los estudios seleccionados para poder extraer la información necesaria y encontrar los resultados para los objetivos propuestos, a continuación, se presentan las propuestas de tabla de resultados generales y la matriz de lectura crítica.

### 3.12 Consideraciones éticas.

La investigación se desarrolló mediante una revisión sistemática, en la cual se realizó una exploración y síntesis de la evidencia disponible sobre el problema de interés, este tipo de investigación se exime porque no implican riesgos para los sujetos participantes en la investigación y que no requieren de consentimiento informado, es sin participación de sujetos de investigación, no se usa información personal, con garantía de respeto a la privacidad y confidencialidad de la información. Con esta revisión sistemática no se irrespetan los principios éticos de las personas por qué son fuentes secundarias a las cuales ya fueron sometidas a validación por un comité de ética. Los investigadores no tienen conflicto de interés con la investigación que se desarrolla

## CAPÍTULO IV

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en tres bases de datos.

### Pubmed

Mediante la búsqueda avanzada de PubMed, la búsqueda utilizando se realizó utilizando los descriptores que hemos identificado previamente la ecuación de búsqueda utilizada fue ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh]".

### Google Académico

En primera instancia contamos con el tema  donde escribiremos el nombre del autor, libro, personaje o cita que estamos interesados. Al darle al botón “buscar”, nos aparecerán los resultados. La ecuación de búsqueda fue Hipertensión pulmonar neonatal.

### Scielo

En esta base de datos se integraron accesos a los servicios de la red de sitios SciELO y del país que la componen. Desde la página principal proporciona acceso a su colección de revistas científicas. La ecuación de búsqueda fue Hipertensión pulmonar persistente.

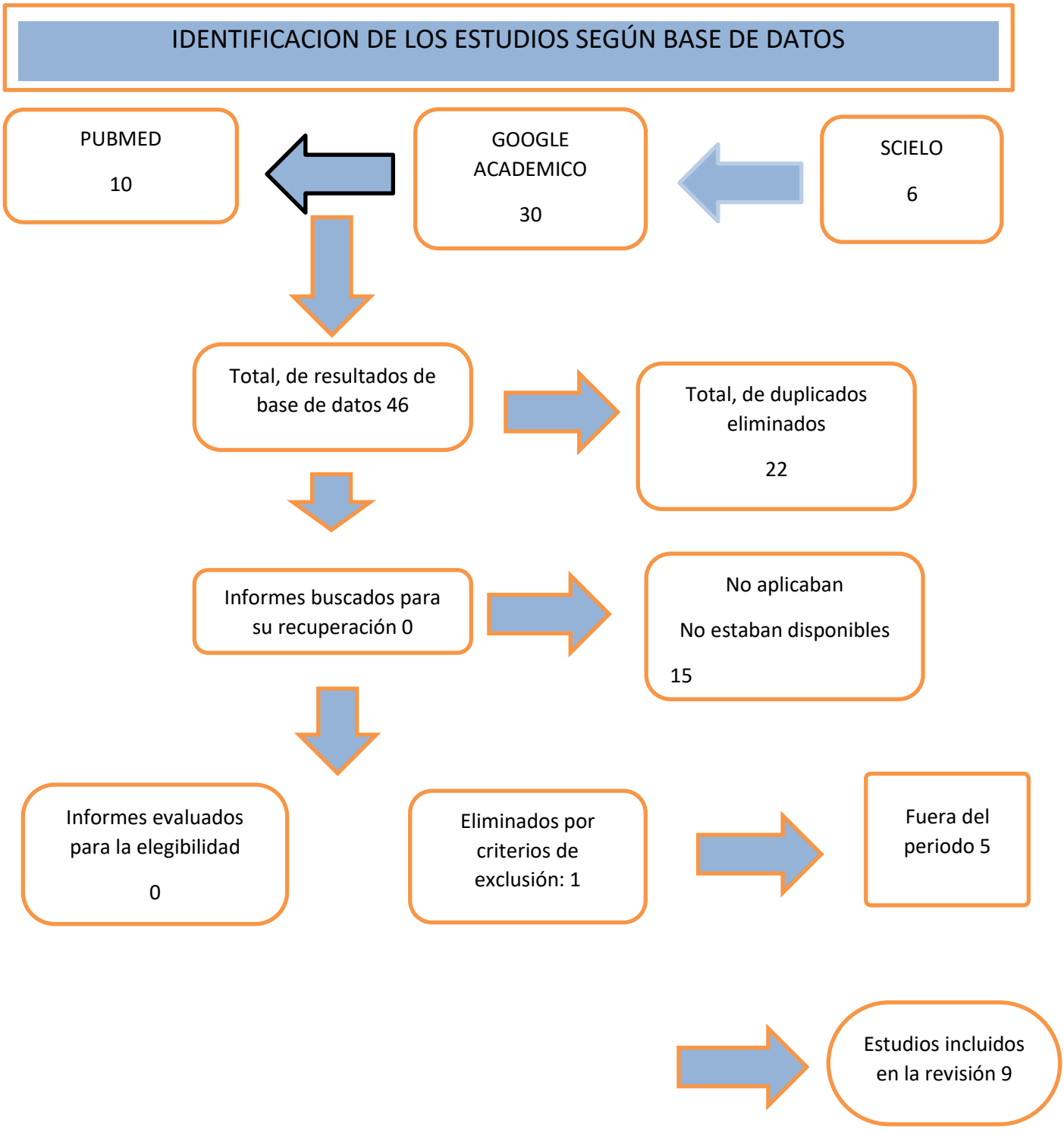
Los artículos fueron aplicados mediante la metodología prisma encontrando en la base de datos pubmed 10 de estos 6 se retomaron y 4 no fueron aplicables a la investigación.

En Google académico se encontraron 30 artículos 2 de estos fueron aplicados a la investigación.

En la base de datos Scielo se encontraron 6 artículos los cuales 1 fue retomado.

Después de haber aplicado el flujograma de PRISMA, se procedió a pasar un nuevo filtro a través de los criterios CASPE resultando 19  artículos que se eliminaron, quedando 10 estudios que en su totalidad son revisiones sistemáticas, los estudios se

encuentran entre los años 2018 al 2023 predominando este último con 3 estudios, en relación con el idioma su totalidad se encontraron en el idioma inglés y español



**Análisis de artículos encontrados**

1. **Costo-utilidad del sildenafilo para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**,

Este artículo fue elaborado por Kamran A, Rafiq Evers PD, Critser PJ, Cash M, Magness M, Hoelle S, Hirsch R y publicado en el año 2020 se construyó un modelo de transición del estado de Markov para los dos enfoques clínicos para comparar costos, resultados clínicos y calidad de vida: (1) "convencional", (2) "sildenafil". El impacto del sildenafil se modeló como un modificador del riesgo relativo del riesgo de mortalidad de la estrategia convencional. Las probabilidades de transición, los costos y las métricas de utilidad se extrajeron de la literatura. Se utilizaron análisis de sensibilidad para cada entrada del modelo, así como simulaciones Monte Carlo de 100 pacientes, para probar la durabilidad de la conclusión del modelo en donde se concluyó que el sildenafil es una intervención rentable para la HPPRN grave en países de ingresos medios altos donde la ECMO y el O Ni no están disponibles.

2. **Efectividad del sildenafil oral para recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN): un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel**

Este artículo fue creado por N, Khalid A, Amin F, Kumari V, Shaikh AS, Tebha SS, Patel N, en el año 2021. Se incluyeron 82 recién nacidos. Cincuenta y dos pacientes mejoraron después de 48 h, por lo que continuaron con el mismo tratamiento. La dosis de sildenafil se aumentó en 30 (37,9%) pacientes cuya PO 2 no aumentó al menos al 10% desde el inicio después de 48 h de iniciar el tratamiento. Se concluyo en el estudio la eficacia del Sildenafil oral en el tratamiento de la HPPRN. La mejora general observada en los pacientes fue abrumadora.

3. **Manejo de la hipertensión pulmonar neonatal: una encuesta de las unidades de cuidados intensivos neonatales en la India**

Este artículo fue elaborado por Singh P, Deshpande S, Nagpal R, Garegrat R, Gupta S, Suryawanshi en el año 2023 fue publicado, el estudio fue desarrollado en 118 UCIN que respondieron (tasa de respuesta del 74%). La mayoría de las unidades neonatales (65%) admitieron un promedio de 1 a 3 pacientes de HPPN por mes. La ecocardiografía neonatal dirigida se practicó en el 80% de las unidades. Las

estrategias de manejo más comunes seguidas fueron vasodilatadores pulmonares (88,1%), inotrópicos (85,6%), ventilación convencional (68,6%) y ventilación de alta frecuencia (59,3%). El vasodilatador pulmonar más preferido fue el sildenafil (79%) y el agente inotrópico fue la milrinona (32%). Se encontró una amplia variabilidad en las prácticas de manejo de la HPPRN en las UCIN de la India. Los vasodilatadores pulmonares no selectivos se utilizan más ampliamente que el O Ni. Existe una necesidad urgente de programas estructurados de capacitación y pautas nacionales basadas en evidencia para el manejo estandarizado de la HPPRN según la disponibilidad de recursos en la India. Podría resultar útil realizar investigaciones adicionales sobre terapias alternativas de bajo costo al ONi en entornos indios.

4. **Uso de sildenafil en neonatos con hipertensión pulmonar.**

El artículo fue creado por Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan. Se determino con este estudio que los parámetros fisiológicos de oxigenación índice de oxigenación, presión parcial de oxígeno en la sangre arterial sugirieron una mejora constante después de la primera dosis de sildenafil ninguno de los ensayos incluidos identificó efectos secundarios clínicamente importantes.

Se concluyo que el sildenafil utilizado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tiene potencial para reducir la mortalidad y mejorar la oxigenación en los recién nacidos, especialmente en entornos con recursos limitados donde el O Ni no está disponible. Sin embargo, se necesitan ensayos aleatorios a gran escala que comparen el sildenafilo con controles activos (otros vasodilatadores pulmonares) y proporcionen un seguimiento de los supervivientes para evaluar la eficacia comparativa y la seguridad a largo plazo del sildenafilo frente a otros vasodilatadores pulmonares.

5. **Uso de sildenafil en niños con hipertensión pulmonar.**

Creado por en el año 2018 por Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan Fue un estudio retrospectivo de niños con hipertensión pulmonar (HP) tratados con ildenafil en una sola institución. En esta experiencia retrospectiva en niños con Hipertensión Pulmonar principalmente de los grupos 1 y 3 de la Organización Mundial de la Salud, el Sildenafil en dosis bajas fue bien tolerado, seguro

y tuvo un perfil de efectos secundarios aceptable. Aunque los pacientes con HP del grupo 3 tienen una alta mortalidad, los supervivientes tienen una alta probabilidad de que la HP mejore.

6. **Sildenafilo para la hipertensión pulmonar en neonatos: una revisión sistemática actualizada y metaanálisis.**

Este artículo fue elaborado en el año 2021 por He Z, Zhu S, Zhou K, Jin Y, He L, Xu W, Lao C, Liu G, Han S. Se incluyeron un total de ocho estudios con 216 recién nacidos a término y prematuros con HPPRN. Evidencia convincente demostró que el uso de sildenafil podría mejorar el pronóstico de los recién nacidos con HPPN, en comparación con el valor inicial o el placebo en recién nacidos con HPPN, y se puede observar un patrón de mejoría dependiente del tiempo. Después de 24 h de tratamiento, el índice de oxigenación sugirió una disminución constante de intervalo de confianza y el sildenafil ejerció efectos máximos después de 72h de tratamiento no se identificaron efectos secundarios clínicamente significativos. Se mostraron mejoras en el índice de oxigenación, la presión arterial pulmonar y los resultados adversos después del uso de sildenafil para la HPPRN en recién nacidos. Sin embargo, aún se necesitan investigaciones futuras con un diseño longitudinal robusto o controlado aleatorio.

**7. Uso de Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos; Zonglin He, Sui Zhu y Kai Zhou son coautores.**

En el artículo del uso del sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos aplicaron un método en la revisión sistemática se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasi-aleatorizados en los que se administró Sildenafil inhalado, intravenoso u oral, a cualquier dosis y con cualquier tiempo de administración, en recién nacidos pretérmino (evaluados antes de cumplir las 40 semanas de gestación corregidas) o de término (< 28 días después de nacidos) con hipertensión pulmonar primaria o secundaria diagnosticada clínicamente, con o sin confirmación ecocardiográfica. Dentro de los resultados en la revisión se identificaron 1674 registros bibliográficos, de los cuales se excluyeron 1597 por no cumplir los criterios y 74 por no contar con las características requeridas de la población de

estudio, Finalmente, se incluyeron cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados con 166 participantes (dos estudios elegibles a partir de la búsqueda y tres ya incluidos en una versión previa de esta revisión). Tres ensayos evaluaron el Sildenafil comparado con placebo, un ensayo evaluó el Sildenafil comparado con sulfato de magnesio (MgSO4) y otro ensayo evaluó el Sildenafil más óxido nítrico en comparación con placebo y óxido nítrico. Estudio que se realizó en España en el año 2021. En conclusión, podemos mencionar que la evidencia demuestra que el tratamiento con Sildenafil redujo significativamente la mortalidad en comparación con el placebo. Sin embargo, cuando este fármaco se utilizó como terapia adyuvante, no se observó una disminución de la mortalidad en los recién nacidos con hipertensión pulmonar. A pesar de que se informaron mejores resultados en los índices respiratorios (PaO2, IO y gradiente A-a) con Sildenafil en los estudios en los que se comparó contra placebo, se deben tomar en cuenta las serias limitaciones metodológicas (muestra pequeña, reporte de resultados inadecuado, alta heterogeneidad). Los resultados obtenidos en esta revisión fueron clínicamente significativos y podrían influir en la toma de decisiones del tratamiento en neonatos con hipertensión pulmonar persistente, en especial en las unidades de cuidados intensivos en entornos con recursos limitados.

8. **Incidencia de la hipertensión pulmonar persistente como secuela en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria en el hospital general Latacunga de septiembre 2020 - septiembre 2021: José Henrique Fernández**

En este artículo se utilizó el estudio descriptivo- transversal de tipo mixto y observacional de los recién nacidos de la base de datos del Hospital de Latacunga durante el período septiembre 2020-septiembre 2021. Dentro de los resultados demuestran que el 66,67% de los pacientes neonatos con síndrome de dificultad respiratoria han desarrollado hipertensión pulmonar, el 71,3% de los neonatos en el Hospital General Latacunga ingresan por síndrome de dificultad respiratoria, 57,14% pertenece al sexo masculino, el 77,14% presentó un peso entre 2500 y 3999 gramos, el 54,29% tuvo una edad gestacional entre 39 y 40 semanas en los antecedentes

maternos el 34,29% de las madres sufrió preeclampsia, en los antecedentes posnatales el 37,14% sufrió de síndrome de aspiración nosocomial, en las manifestaciones clínicas del recién nacido el 65,71% sufre de dificultad respiratoria, el 54,29% presenta una presión entre 41 y 50 mm Hg, el 48,57% fue tratado con oxígeno y Sildenafil, en cuanto a las complicaciones el 71,4% de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente no las presentaron.

**9. Tratamiento con Sildenafil en disfunción ventricular izquierda e hipertensión pulmonar asociada: Roberto Rodríguez Fernández**

En este estudio se realizó un estudio de cohorte, donde se incluyeron 19 pacientes; se realizó un seguimiento de dos años. Se analizaron variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas. Se evaluaron las principales variables de hemodinamia pulmonar antes del uso del Sildenafil y a las doce semanas de su indicación. Se realizó una curva de supervivencia al concluir el seguimiento. El nivel de significación estadístico empleado fue de $p < 0,05$. Dentro de los resultados se mencionan la edad promedio fue de 56,16 ± 15,77 años y predominó el sexo masculino, con un 73,7 %. La supervivencia al término del seguimiento fue de 78,9 %. Las principales variables ecocardiográficas de hemodinamia pulmonar mostraron una reducción significativa a las doce semanas del tratamiento con Sildenafil. La supervivencia de los pacientes con una reducción del 25 % de las presiones pulmonares en el ecocardiograma realizado a las doce semanas del tratamiento, fue mayor al terminar el estudio (100 % vs 33 %, log-Rank test $p = 0,001$). Posterior al uso del Sildenafil se encontró una reducción significativa de las variables de hemodinamia pulmonar en el ecocardiograma evolutivo. La sobrevida fue mayor en los pacientes que presentaron dicha reducción.

**10. Monoterapia con sildenafilo en pacientes con hipertensión pulmonar grave: Leon Zambrano.Jairon Stalin; Espin Mancilla.Yngrid Paola**

El Objetivo de este artículo es: Describir el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, se realiza como metodología la revisión bibliográfica de artículos del año 2000 hasta el 2020 utilizando las palabras de Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido y tratamiento, Concluyendo que la información obtenida nos muestra múltiples tratamientos médicos especializados

avanzados y tentativo a implementar en las áreas de las unidades críticos neonatales, facilitando su temprano diagnóstico y abordaje terapéutico siendo la valía de tener excelentes resultados en mejora de salud con nuestros pacientes.

El sildenafil ha demostrado que tiene efectividad en el manejo de la hipertensión pulmonar en recién nacidos, existen estudios a nivel internacional que evidencian su eficacia y coinciden que es un medicamento potencial para reducir, la presión arterial pulmonar, fracción inspirada de oxígeno , mejorar la oxigenación ,el gasto cardíaco y la mortalidad neonatal , lo que permite disminuir precozmente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea, disminuyendo el riesgo de neumotórax los días de estancia hospitalaria mejorando la sobrevida.

## CAPÍTULO V

## CONCLUSIONES

- El Sildenafil administrado para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Persistente neonatal tiene un efecto en la oxigenación en los recién nacidos, especialmente en los entornos limitados en los que no se dispone de otros medicamentos de alto costo para el manejo de esta patología.

- Se determinó la evolución favorable, por el uso de sildenafil, como vasodilatador pulmonar, en neonatos, logrando la disminución de la presión de la arteria pulmonar en los controles ecocardiográficos, así como disminución y normalización de los gases arteriales y parámetros ventilatorios.

- Se requieren nuevos estudios multicéntricos de mayor tamaño, con una mejor calidad metodológica y a largo plazo, ya que se desconoce el efecto del uso de sildenafil por tiempo prolongado.

## CAPÍTULO VI

**RECOMENDACIONES.**

Por medio de la presente investigación determinamos la importancia de fortalecer protocolos de mejoramiento del manejo del recién nacido con hipertensión pulmonar por lo cual recomendamos.

- Continuar con el fortalecimiento de los controles prenatales para la reducción de factores causales maternos de hipertensión pulmonar.
- Fortalecer la educación pre concepcional y hábitos saludables.
- Aplicar el plan de reducción de mortalidad perinatal a nivel nacional.

A las unidades de cuidados neonatales.

- Realizar un protocolo de manejo de pacientes con hipertensión pulmonar.
- Dar seguimiento a cada paciente a través de controles ecocardiográficos para valorar la eficacia del sildenafil con hipertensión pulmonar.

## CAPÍTULO VI

## FUENTES DE INFORMACION


**1.** Augusto Sola: Oral Sildenafil in Neonatal Medicine: “steed in adults also used in neonates”. A Pediatric (BARC). 2007; (167-76).

**2.** Adatia I. Recent advances in pulmonary vascular disease. Current Opinion in Pediatrics 2002;(292).

**3.** Behnrman Richard E. TRATADO DE PEDIATRÍA, 17ª edición, Madrid, España. Editorial Elsevier, 2004 (1432-1437).

**4.** Baquero, H, Sola, A: Intratracheal Sildenafil in the Newborn with Pulmonary Hypertension. Pediatrics Volume 119, Number 1, January 2007 pages (215-216).

**5.** Baquero H, Neira F, Venegas V, Sola A, Soliz A. Oral sildenafil for infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Soc Pediatric Res 2004; 90: (977-80).

**6.** Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infant’s watt persisten pulmonar hipertensión. 1 a edición; Editorial Jimenzar P, 2008 (657-62)

**7**. Barberá JA, Escribano P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado. Archa Bronconeumol. 2008; 44: (87-99).

**8**. Bonino A, Moraes M, Martinotti M, Bustos R. Sildenafil: ¿una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente? Uruga 2006; 72(2): 130-4.

**9.** Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, Martino F, Fanos V, Fedele F, et al. Pulmonar hypertension in paediatrics. A feasible approach to bridge the gap between real world and guidelines. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Nov 19:1-211. doi:10.1080/14767058.2019.1695770. Epub ahead of print.

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

**11.** Dr. Aldo Rondinel Cornejo. Hipertension Pulmonar Persistente Del Recién Nacido. Hospital Alberto Sabogal S. Clínica Maison Sante Lima. [en línea] disponible en: www.neoneored.cl/privada/cb_cursos/cursos/hipertension_pulmonar.pdf.Abril 2003.

**12.** Dres. Anna Bonino, Mario Morales, Marta Martinotti, Raúl Bustos. Sildenafil: ¿una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente? 2005.

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

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

**15.** Gómez- Rodríguez. Uso del Sildenafil en la Hipertension Pulmonar persistente del Recién Nacido**.** Instituto Mexicano de seguridad social.

**16.** Hill K, Lim S, Everett A, Ivy D, Moore D. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory. Cathether cardiovascular intervention. 2010; 76(6): p. 865-873.

**17.** Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62: D117-26.

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

**19.** Steinhorn R. Pharmacotherapy of pulmonary hypertension. Pediatric Clinics of North America. 2012; 59(5): p. 1129-1146

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

**21.** The neonatal. inhaled nitric oxide study group. Inhaled nitric oxide in full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med,336(1997), pp 597-60

**22.** Cabral J, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. Jornal de Pediatria. 2013; 89(3): p. 226-242.

**23.** FloresG.Manejorespiratorioneonatal. Disponibleen: http://www.members.tripod.com.mx/gflores/manejorespiratorio.html.

**24.** Pediatr. (Asunción)vol.37.no.1Asuncion, April2010

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

**26.** http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/foramen-oval-permeable.html revisado en febrero de 2018 (Dr. Vicente Montagud Balaguer).

**27.** http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/ductus-arterioso-persistente.html revisado en febrero de 2018 (Dra. Laura Higueras Ortega)

**29**.Markovitz GH, Colthurst J, Storer TW, Cooper CB. Effective inspired oxygen concentration measured via transtracheal and oral gas analysis. Respir Care 2010; 55: 453-459.

**30**.Gea J, Orozco-Levi M, Gallart Ll. Increased inspiratory oxygen fractions (FiO2) using a conventional delivery nebulizer. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 230-237.

**31**.Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Velásquez MT. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 194-210.

**32**.McQuillan B, Picard M, Leavitt M. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographical normal subjects. Circulation 2001; 104: 2797-802.

# Anexos

| Fecha de búsqueda | Buscador | Ecuación de búsqueda/ruta de búsqueda | No. Artículos localizados | Título de artículo | Enlace (Link) |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 febrero 2024 | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | 10 artículos | **Costo-utilidad del sildenafilo para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615617/ |
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Efectividad del sildenafil oral para recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN): un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980104/ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Manejo de la hipertensión pulmonar neonatal: una encuesta de las unidades de cuidados intensivos neonatales en la India** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov//37004003 |
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Sildenafilo para la hipertensión pulmonar en neonatos** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777888/ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PubMed | Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Uso de sildenafil en niños con hipertensión pulmonar** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396684/ |
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Sildenafilo para la hipertensión pulmonar en neonatos: una revisión sistemática actualizada y metaanálisis** | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25444 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Eficacia y seguridad del sildenafilo intravenoso en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) o en riesgo de padecerla: un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo.**<br><br>**No aplica en la investigación** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881893/ |
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Marimoña versus sildenafilo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal: un ensayo controlado aleatorizado.** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36405256/ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **No aplica en la investigación.**<br><br>**Tratamiento exitoso de la hipertensión pulmonar en un neonato con displasia broncopulmonar: reporte de un caso y revisión de la literatur**a.<br><br>**No aplica en la investigación** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38273818/ |
| | PubMed | ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Persistent Fetal Circulation Syndrome"[Mesh]"Sildenafil Citrate"[Mesh] | | **Eficacia del óxido nítrico inhalado en recién nacidos prematuros ≤ 34 semanas: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizado.** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38273818/ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 febrero 2024 | Google Académico | Hypertension pulmonary and neonatal and sildenafil citrate | Revisión<br>10 artículos | **No aplica en la investigación.**<br><br>**Uso de Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos.** | https://scholar.google.com/scholar?lr=lang_<br>es&q=hipertension+pulmonar+neonatal+&hl=es&as_sdt=0,5&as_ylo=2020 |
| 15/02/24 | Google Académico | Hipertensión pulmonar neonatal | 15 artículos | **Incidencia de la hipertensión pulmonar persistente como secuela en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria en el hospital general Latacunga de septiembre 2020 - septiembre 2021** | https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462020000400202&script=sci_arttext |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 15/02/24 | Google Académico | Hipertensión pulmonar y and neonatal and sildenafil citrato | | **Tratamiento con sildenafilo en disfunción ventricular izquierda e hipertensión pulmonar asociada** | http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000501345&lang=es |
| 15/02/24 | SciElo | Hipertensión pulmonar persistente. | 6 artículos | **Monoterapia con sildenafilo en pacientes con hipertensión pulmonar grave** | http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000100003&lang=es |

**Extracción de información**

| Título de artículo | Enlace (Link) | Autor | Año de publicación | Tipo de estudio n° de participantes | Idioma | Conclusión de artículo | País de realización |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Costo-utilidad del sildenafilo para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615617 | Kamran A, Rafiq Evers PD, Critser PJ, Cash M, Magness M, Hoelle S, Hirsch R | 2020 | 100 pacientes | Ingles | El sildenafilo enteral es una intervención costo-efectiva para la HPPRN grave en los países de ingresos medianos altos donde no se dispone de ECMO e INO | Estados unidos |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Efectividad del sildenafil oral para recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN): un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980104/ | N, Khalid A, Amin F, Kumari V, Shaikh AS, Tebha SS, Patel N. | 2021 | 82 neonatos | Urdu | Los resultados de nuestro estudio muestran la eficacia del sildenafil oral en el tratamiento de la HPPRN. La mejora general observada en los pacientes fue abrumadora. La combinación de Sildenafil con Bosentan es beneficiosa en pacientes que no respondieron al tratamiento con Sildenafil solo. | Karachi, Pakistán |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Manejo de la hipertensión pulmonar neonatal: una encuesta de las unidades de cuidados intensivos neonatales en la India** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004003/ | Singh P, Deshpande S, Nagpal R, Garegrat R, Gupta S, Suryawanshi P. | 2023 | 118 neonatos | Hindi<br>Ingles | Encontramos una amplia variabilidad en las prácticas de manejo de la HPPRN en las UCIN de la India. Los vasodilatadores pulmonares no selectivos se utilizan más ampliamente. Existe una necesidad urgente de programas estructurados de capacitación y pautas nacionales basadas en evidencia para el manejo estandarizado de la HPPRN según la disponibilidad de recursos en la India. Podría resultar útil realizar investigaciones adicionales sobre terapias alternativas de bajo costo al ONI en entorno indios | India |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Uso de sildenafil en neonatos con hipertensión pulmonar.** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777888/ | LE, Ohlsson A, Shah PS | 2017 | 166 lactantes | ingles | El vasodilatador más utilizado es el sildenafil.<br><br>El sildenafilo utilizado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tiene el potencial de reducir la mortalidad y mejorar la oxigenación en los recién nacidos, especialmente en entornos de recursos limitados donde el NO está disponible. Sin embargo, se necesitan ensayos aleatorios a gran escala que comparen el sildenafilo versus los controles activos (otros vasodilatadores pulmonares) y que proporcionen seguimiento a los sobrevivientes para | Estados Unidos |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Uso de sildenafil en niños con hipertensión pulmonar.** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396684/ | Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan | 2019 | 269 niños<br>47 con HPPRN | Árabe Ingles | evaluar la efectividad comparativa y la seguridad a largo plazo del sildenafilo versus otros vasodilatadores pulmonares. | Estados Unidos |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sildenafilo para la hipertensión pulmonar en neonatos: una revisión sistemática actualizada y metaanálisis** | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983650/ | He Z, Zhu S, Zhou K, Jin Y, He L, Xu W, Lao C, Liu G, Han S | 2021 | 216 pacientitos | Español | Con esta experiencia retrospectiva en niños con HP principalmente de los grupos 1 y 3 de la Organización Mundial de la Salud, el sildenafilo en dosis bajas fue bien tolerado, seguro y tuvo un perfil de efectos secundarios aceptable. Aunque los pacientes con HP del grupo 3 tienen una alta mortalidad, los supervivientes tienen un alta<br>probabilidad de mejorar la Hipertensión | España |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Uso de Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos** | https://scholar.google.com/scholar?lr=lang_ | Zonglin He, Sui Zhu y Kai Zhou son coautores | Año 2021 | Revisión actualizada<br>Metaanálisis<br>217 neonatos | Espa<br>ñol | Se mostraron mejoras en el índice de oxigenación, la presión arterial pulmonar y los resultados adversos después de usar Sildenafil para la HPPRN en recién nacidos. Sin embargo, aún se necesitan investigaciones futuras con un diseño longitudinal robusto o controlado aleatorio. | Perú |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Incidencia de la hipertensión pulmonar persistente como secuela en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria en el hospital general Latacunga de septiembre 2020 - septiembre 2021** | https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462020000400202&script=sci_arttex | Daniel Ingles Ríos, María G. Jean | Año 2020 | Revisión sistemática<br><br>1674 registros bibliográficos. | Español | La evidencia demuestra que el tratamiento con Sildenafil redujo significativamente la mortalidad en comparación con el placebo. Sin embargo, cuando este fármaco se utilizó como terapia adyuvante, no se observó una disminución de la mortalidad en los recién nacidos con hipertensión pulmonar. | Perú |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tratamiento con Sildenafil en disfunción ventricular izquierda e hipertensión pulmonar asociada** | http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000501345&lang=es | José Henrique Fernández | Año 2021 | Estudio de Cohorte y análisis clínico con 19 paciente | Español | La evidencia aún es insuficiente para establecer conclusiones sobre la eficacia y la seguridad del Sildenafil comparado con otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. | Cuba |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Monoterapia con Sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar grave** | http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000100003&lang=es | Roberto Rodríguez Fernández | Año 2020 | Estudio descriptivo<br>Se realizo el estudio con 60 pacientes | Español | Posterior al uso del Sildenafil se encontró una reducción significativa de las variables de hemodinamia pulmonar en el ecocardiograma evolutivo. La sobrevida fue mayor en los pacientes que presentaron dicha reducción. | Cuba |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Resultó útil la indicación de Sildenafil, para mejorar la calidad y el pronóstico de vida, tanto en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos con cardiopatías e hipertensión pulmonar grave. | |