



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA**



**HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA**

**TESIS**

**“Uso de sildenafil y desarrollo de retinopatía del prematuro: ¿existe alguna  
relación?”**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
NEONATOLOGIA**

**Presenta:**

**Nombre: LUIS FELIPE GARCIA VIVEROS**

Residente Neonatología

Asesor de Tesis: Dra. María Domínguez Espinosa

Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Puebla Pue. Febrero 2020



SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION COORDINACION DE  
INVESTIGACION.

AUTORIZACION DE TESIS

Este trabajo fue autorizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección de la dra. María Domínguez Espinosa con el título "Uso del sildenafil y desarrollo de la retinopatía del prematuro. ¿existe alguna una relación?" del Dr. Luis Felipe García Viveros, hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizo su impresión.

\_\_\_\_\_  
Dra. María Domínguez Espinoza.

Asesor experto

\_\_\_\_\_  
Dra. Lorena Padilla Martínez

Asesor metodológico

\_\_\_\_\_  
Dr. Rubén Quiroz Sánchez

Jefe de enseñanza

\_\_\_\_\_  
Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce

Asesor experto

\_\_\_\_\_  
Bio. Ma de Lourdes Hurtado  
Hernández

Coordinadora de investigación

*“Via es plena tenebris, ut non ilustrant  
Clausa viae plenae.  
Autem, Semper ad destinatum modum”*

---



---

**CONTENIDO**

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES GENERALES .....	2
Hipertensión Pulmonar Fetal. ....	2
Transición Cardiopulmonar Normal. ....	2
Falla en la Transición de la Circulación. ....	3
Secuelas Neurológicas.....	3
ETIOLOGÍA .....	3
Vasodilatadores Derivados del Endotelio Pulmonar. ....	3
Vasoconstricción Pulmonar Aguda.....	5
Hipoplasia del Lecho Vascular Pulmonar. ....	5
Hipertensión Pulmonar Idiopática.....	5
EPIDEMIOLOGIA.....	5
Mortalidad y Morbilidad. ....	6
HISTORIA CLÍNICA.....	6
EXPLORACION FÍSICA.....	6
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....	7
ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	7
Gases sanguíneos arteriales.....	7
Citometría hemática.....	7
Electrolitos séricos.....	8
Radiografía.....	8
Ecocardiograma.....	8
TRATAMIENTO.....	8
Inotrópicos.....	9
Administración de surfactante.....	9
Ventilación de alta frecuencia.....	9
Oxigenación por membrana extracorpórea.....	10
Ventilación Mecánica.....	10
Corrección de la Acidosis y Alcalosis.....	10
Agentes Paralizantes.....	11
MEDICAMENTOS.....	11

---

Prostaciclina.....	12
Inhibidores De La Fosfodiesterasa.....	12
Antagonistas de los receptores de endotelina.....	13
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	14
RETINOPATÍA EN EL PREMATURO.....	14
DEFINICIÓN.....	15
EPIDEMIOLOGIA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO.....	16
Problemas en la Vista por Retinopatía del Prematuro.....	16
RECIEN NACIDO PREMATURO.....	18
JUSTIFICACIÓN:.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
OBJETIVOS.....	22
OBJETIVO GENERAL.....	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
METODOLOGÍA.....	23
RESULTADOS.....	24
TRATAMIENTO CON SILDENAFIL.....	27
TRATAMIENTO CON SILDENAFIL Y ROP.....	32
CORRELACIONES.....	34
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES.....	43
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	44
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	45

## **INTRODUCCIÓN**

La Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial, sin embargo, en el Hospital de la Mujer aún no se conoce su incidencia y prevalencia. Esta enfermedad está caracterizada por la persistencia de la circulación fetal en la etapa posnatal, provocando insuficiencia respiratoria secundaria a cortocircuitos, con incremento de las resistencias vasculares a nivel pulmonar generando caracterizada por hipoxemia refractaria. Esta enfermedad puede provocar el fallecimiento de los pacientes si no es diagnosticada y tratada de manera adecuada. El manejo de esta afección requiere múltiples consideraciones que incluyen el diagnóstico etiológico y la evaluación de la severidad.

El tratamiento de elección en la HPPRN es el óxido nítrico, medicamento que disminuye la presión de la arteria pulmonar. En nuestro medio, el acceso a óxido nítrico es de alto costo, por lo que el tratamiento de elección en nuestro hospital es el sildenafil. Este medicamento es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, que mejora la presión de la arteria pulmonar generando vasodilatación del lecho pulmonar, así mejorando el intercambio gaseoso. Sin embargo, se conoce que el sildenafil, como efectos adversos sobre la retina, genera por la similitud de los receptores de fosfodiesterasa 5 (PEDE-5) y fosfodiesterasa 6 (PEDE-6), incremento de la neovascularización sobre la retina. Por lo tanto, el uso del sildenafil puede estar asociado a desarrollo de retinopatía del prematuro (ROP).

La ROP es una enfermedad que afecta a recién nacidos prematuros con antecedente exposición a oxígeno que tiene como resultado graves morbilidades generando desde baja visual hasta ceguera, la cual es una de las principales causas principales de incapacidad visual en los niños, generando un impacto negativo en el crecimiento y desarrollo de los pacientes, además incrementando los costos de manutención e integración a la sociedad en estos pacientes.

En este trabajo de tesis, se indaga los pacientes que presentaron hipertensión pulmonar que fueron expuestos a tratamiento del sildenafil. Existen otros tratamientos para para la hipertensión pulmonar del recién nacido utilizados en países desarrollados, como es el óxido nítrico, prostaglandinas inhaladas (iloprost) y antagonistas de los receptores de endotelinas (bosentan), sin embargo, por su costo no es la primera elección para el manejo de la hipertensión pulmonar del recién nacido. Sin embargo, si existe una asociación directa entre el sildenafil y la retinopatía del prematuro, se podría considerar el uso de otras rutas terapéuticas más seguras para nuestros pacientes.

## **ANTECEDENTES GENERALES**

La hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) es definida como una falla de la transición de la circulación normal después del nacimiento, con deterioro progresivo a falla ventricular derecha <sup>(1)</sup>. Este es un síndrome caracterizado por hipertensión pulmonar causada por hipoxia secundaria a corto circuito derecha izquierda de sangre, a través del foramen oval o del ducto arterioso que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo pulmonar por persistencia de presiones elevadas anormales de la arteria pulmonar <sup>(2)</sup>, además se asocia a una hipoxemia refractaria debido al aumento de la post carga del ventrículo derecho, disminución del flujo sanguíneo pulmonar, disminución del retorno venoso pulmonar a la aurícula izquierda y disfunción miocárdica que compromete a la oxigenación de los tejidos y a la vida del paciente <sup>(3)</sup>. Clínicamente la HPPRN se observa más frecuente en neonatos de término, sin embargo, se está observando un incremento en los prematuros <sup>(4)</sup>.

Virtualmente, todos los recién nacidos tienen las presiones pulmonares elevadas, con foramen oval y conducto arterioso permeable, que cierra inmediatamente después del nacimiento. La presencia de una resistencia pulmonar elevada posterior al nacimiento puede conducir corto circuito sanguíneo derecha a izquierda e hipoxemia grave. Con una inadecuada perfusión pulmonar, los neonatos pueden tener un riesgo para el desarrollo de hipoxemia refractaria, hipercarbia y acidosis.

El diagnóstico de la HPPRN es confirmado por ecocardiografía. Los hallazgos cardinales incluyen una dilatación ventricular anormal, regurgitación tricúspidea, y corto circuito derecha a izquierda en pacientes con foramen oval y conducto arterioso permeable <sup>(5)</sup>.

### **Hipertensión Pulmonar Fetal.**

La hipertensión pulmonar es normal; es un estado necesario para el feto, porque la placenta sirve como un órgano de intercambio de gases. La mayor parte del gasto cardiaco del ventrículo derecho cruza el conducto arterioso hacia la aorta, y solo un 13-21% del gasto cardiaco ventricular es dirigido hacia el lecho pulmonar vascular <sup>(4)</sup>.

El mecanismo que mantiene las altas resistencias pulmonares vasculares en el útero incluye: baja concentración de oxígeno en el feto, líquido alveolar causado por la compresión sanguínea producida por los vasos pulmonares y la presencia de vasoconstrictores como son la endotelina 1, tromboxanos y leucotrienos.

### **Transición Cardiopulmonar Normal.**

La transición cardiopulmonar es un evento dramático que ocurre después del nacimiento, el flujo pulmonar sanguíneo incrementa 8 a 10 veces y la presión arterial disminuye un 50% en las primeras 24 horas. Esto sucede debido a un marcado incremento de la tensión de oxígeno, el establecimiento de una interfase de aire-líquido y distensión rítmica de los pulmones por la respiración. Los puntos más críticos para estos cambios son el mecanismo de distensión de los pulmones, un incremento de la tensión de oxígeno en los pulmones, una disminución de la tensión de dióxido de carbono y el incremento de la tensión de oxígeno a nivel pulmonar. La producción de óxido nítrico endotelial en los pulmones

incrementa después del nacimiento como resultado de un incremento del flujo sanguíneo y la oxigenación. El óxido nítrico es mediado por la vasodilatación pulmonar mediante el guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). La adenosina monofosfato cíclica (cAMP) es incrementada posterior al nacimiento por la vía del ácido araquidónico y las prostaciclina que promueven la relación del músculo liso (5).

Falla en la Transición de la Circulación.

En algunos recién nacidos, la disminución del tono vascular pulmonar no sucede, dando como resultado HPPRN. Da como resultado un corto circuito pulmonar derecha izquierda e hipoxemia (6).

La HPPRN grave puede estar asociada con un pobre gasto cardíaco y choque cardiogénico, con signos clínicos que incluyen taquicardia, retraso en el llenado capilar mayor a 3 segundos, oliguria, hipotensión y acidosis láctica. Es común observarse en cortos circuitos derecha izquierda en foramen ovale y conductos arteriosos (7).

Secuelas Neurológicas.

Aunque los recién nacidos puedan sobrevivir con HPPRN, pueden tener repercusiones en el neurodesarrollo, cerca de un 25% tienen secuelas significativas en el neurodesarrollo con una alta prevalencia en el déficit de lenguaje (8).

## ETIOLOGÍA

Se caracteriza por el incremento de la relación resistencias vasculares pulmonares contra las resistencias vasculares sistémicas, que resulta vasoconstricción, remodelación estructural vascular pulmonar u obstrucción intravascular (3).

Vasodilatadores Derivados del Endotelio Pulmonar.

Posterior al nacimiento, los pulmones inician el intercambio de gases. Cuando el cordón es pinzado, se eliminan las resistencias de la circulación fetal, incrementa la circulación sistémica, además las resistencias pulmonares empiezan a disminuir, incrementando el flujo sanguíneo pulmonar (9).

La caída de las resistencias pulmonares es una secuencia de factores, que incluyen la ventilación de los pulmones, incremento de la presión de oxígeno, seguida de la liberación de factores vasoactivos endoteliales pulmonares como son la endotelina 1, óxido nítrico (NO) y prostaciclina (7). El óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) es una enzima muy estudiada que se encuentra presente en los pacientes con HPPRN. Cuando es activada por ATP, convierte la L-arginina en óxido nítrico y L-citrulina (10).

El NO es un potente vasodilatador y es producido y liberado por el endotelio pulmonar inmediatamente después del nacimiento. El incremento de la presión de oxígeno es un potente estimulador para este proceso (11). El NO estimula la enzima guanil ciclasa en los vasos pulmonares, provocando la conversión de guanosin trifosfato en guanosin trifosfato cíclico. El incremento intracelular de cGMP lidera una disminución de calcio y con relajación de las células de la musculatura lisa (9,10). El cGMP es contra regulado por la

actividad de la fosfodiesterasa 5. La fosfodiesterasa 5 es abundante en el tejido pulmonar, especialmente durante la vida fetal (12).

Estudios experimentales en la hipertensión pulmonar crónica en animales recién nacidos, se ha demostrado el daño endotelial relacionado con NO y el incremento de la producción de vasoconstrictores (ejemplo endotelina 1) (13). La endotelina-1 es un 21-amino ácido polipéptido elaborado en el endotelio, es un vasoconstrictor de las arterias pulmonares (14).

El factor de crecimiento endotelial (VEGF) es otro potente inductor de mitosis a nivel endotelial y regulador de la angiogénesis. In vivo, la inhibición de los receptores de VEGF en fetos de ovejas resultan en un daño en el crecimiento vascular y provoca hipertensión pulmonar (15).

Los factores genéticos pueden incrementar la susceptibilidad de HPPRN. Existen fuertes vínculos entre la HPPRN y polimorfismo del gen fosfato carbamil sintetasa. Sin embargo, la importancia de estos hallazgos es incierta. Investigaciones más recientes han descrito una asociación entre estos polimorfismos en los genes de enzimas del ciclo de la urea e HPPRN (16). Además, se ha reconocido una causa de hipertensión pulmonar pediátrica en el gen de transcripción T-box (TBX4); sin embargo, esta patología y como contribuye en la HPPRN no es clara (16). Los genes CPS1, NOTCH3 y SMAD9 pueden ser genes de riesgo para los neonatos de pretérmino y de término con HPPRN (16).

Los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina pueden estar relacionado con HPPRN, especialmente durante el tercer trimestre del embarazo (17). La prevalencia de los RN expuestos en la segunda mitad del embarazo incrementa 6 veces el riesgo. Sin embargo, un estudio reciente observó que 1104 pacientes nacidos de madres quienes recibieron antidepresivos durante el tercer trimestre y un grupo de este número de pacientes de control no demostraron esta asociación (18).

Por lo tanto, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food, Drug Administration) ha prescrito que estos medicamentos necesitan más investigación y no se ha encontrado ninguna conclusión entre los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y su uso en el embarazo (19).

La HPPRN es comúnmente asociada con una de estas 3 etiologías.

- Vasoconstricción pulmonar aguda
- Hipoplasia de los vasos pulmonares (comúnmente vista en la hernia diafragmática).
- Hipertensión pulmonar idiopática

Todo esto puede aparecer en una relación compleja entre HPPRN y el nacimiento por cesárea, que incluyen estos factores

- Prematurez iatrogénica
- Nacimientos pretérminos
- Ausencia de los cambios fisiológicos durante el parto
- Síntesis limitada de vasodilatadores pulmonares

- Disminución de antioxidantes protectores
- Riesgo incrementado por síndrome de distrés respiratorio con incremento de niveles de endotelina 1

#### Vasoconstricción Pulmonar Aguda.

La causa más frecuente en la HPPRN es la vasoconstricción pulmonar que ocurre en eventos perinatales agudos como son:

- Hipoxia alveolar secundaria a síndrome de aspiración de meconio
- Hipoventilación como resultado de asfixia u otras condiciones neurológicas
- Hipotermia
- Hipoglucemia (definida como menor a 40mg/dl)

#### Hipoplasia del Lecho Vascular Pulmonar.

La hipoplasia del lecho vascular pulmonar es una de las causas de hipertensión pulmonar en el recién nacido (20).

La hernia congénita diafragmática es una anomalía del desarrollo del diafragma donde se alojan el contenido intestinal dentro de la cavidad torácica y comprime el pulmón, evitando el desarrollo y el crecimiento (21).

El oligohidramnios puede producir hipoplasia pulmonar y este asociado a hipertensión pulmonar en el recién nacido. Una malformación adenomatoidea quística puede generar hipoplasia, pero la HPPRN no es un hallazgo común (22).

#### Hipertensión Pulmonar Idiopática.

La hipertensión pulmonar idiopática puede aparecer en 10% de los pacientes con HPPRN. Esta causada por una falta en la relajación de los vasos pulmonares posterior al nacimiento en ausencia de enfermedad pulmonar. Una causa de HPPRN idiopática es la constricción o cierre prematuro del conducto arterioso en el útero, cual puede ocurrir después de la exposición de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (ejemplo ibuprofeno o naproxeno) durante el tercer trimestre. En autopsias de niños se muestran una remodelación Vascular significativa con hiperplasia muscular (23). Además, la musculatura lisa puede extenderse hacia las arterias intra-acinares, el cual no es normal en el periodo posnatal. Como resultado, los neonatos no presentan vasodilatación en los vasos pulmonares posterior al nacimiento y pueden presentar hipoxemia.

#### EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de HPPRN en los Estados Unidos ha sido reportada en un rango de 0.4 a 6.8 por 1000 nacimientos vivos (4). A pesar de que la hipertensión pulmonar es un diagnóstico frecuente en recién nacidos de término, se ha observado un incremento en el diagnóstico en los recién nacidos de pretérmino. Un estudio reporta una incidencia de 5.4 por 1000 nacimientos vivos en recién nacidos de 34 a 36 semanas de gestación (24).

Un análisis en los Estados Unidos (American Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry) durante 2014 al 2018 encontraron una variabilidad entre razas en la prevalencia de la hipertensión pulmonar (25). Por ejemplo, los niños afroamericanos tienen una

prevalencia más alta para HPPRN y un incremento del riesgo de muertes. Los neonatos de raza blanca tienen una gran prevalencia para hernia diafragmática congénita (25).

Mortalidad y Morbilidad.

El rango de mortalidad aún está cerca del 10% en pacientes con enfermedad moderada o grave. Este riesgo incrementa cuando está asociada a otras enfermedades como son la hipoplasia pulmonar o la hernia diafragmática congénita (26). La HPPRN está asociada con pacientes postérmino en un 25% y puede estar asociada con alteraciones en el neurodesarrollo (26).

En el 2019, un estudio retrospectivo en California, basado en la población establecida en 2005 al 2012, encontró una morbilidad asociada posterior al alta con HPPRN en el primer año de vida que fueron de corta duración y sin repercusión (27).

### HISTORIA CLÍNICA.

La HPPRN puede sospecharse en cualquier recién nacido que presenta una hipoxemia. Los recién nacidos pueden tener una saturación ductal y posductal con una diferencia de gradiente mayor al 10%, que va a depender de la magnitud del corto circuito derecha-izquierda. Estos hallazgos no son específicos para la HPPRN.

Una historia clínica minuciosa es importante para identificar las causas que incrementan el riesgo como son el síndrome de aspiración de meconio, síndrome de distrés respiratorio, hernia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar, neumonía y sepsis. Las madres que presentan diabetes, asma u obesidad tienen un riesgo incrementado para desarrollar HPPRN (24).

Existen unos pocos factores de riesgo genéticos que se han identificado para desarrollar HPPRN como son el síndrome de Down, mutaciones genéticas del desarrollo del surfactante como la deficiencia de proteína B y mutaciones en uniones de ATP transportadores (4).

### EXPLORACION FÍSICA.

La HPPRN afecta principalmente a recién nacidos de fenotipo normal, además puede incrementar su frecuencia en recién nacidos con síndrome de Down y con corazón estructuralmente sano (28).

Los hallazgos más característicos son la hipoxemia y una diferencia del gradiente de saturación preductal y posductal. Los recién nacidos pueden tener otros signos como son el distrés respiratorio con amplias oscilaciones en la oxigenación arterial como resultado un corto circuito derecha a izquierda, la exploración del precordio revela un ruido simple en el segundo ruido cardiaco como un reforzamiento provocado por la regurgitación de la válvula tricúspidea.

Los pacientes pueden presentar hipotensión sistémica y síntomas de choque, el ecocardiograma revela una pobre función ventricular sistólica derecha.

## DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.

Los diagnósticos diferenciales para la HPPRN incluyen los siguientes:

- Cardiopatías congénitas cianógenas, como son la transposición de las grandes arterias, obstrucción total de venas pulmonares, atresia de la tricúspide, y atresia pulmonar con septum pulmonar íntegro.
- Enfermedades primarias del parénquima pulmonar como son: neumonía neonatal, síndrome de distrés respiratorio, secuestro pulmonar, e hipoplasia pulmonar provocando hipercarbia y acidosis respiratoria
- Sepsis
- Displasia alveolocapilar
- Deficiencia de la Proteína B del surfactante
- Acidosis respiratoria o metabólica de cualquier etiología
- Síndrome de aspiración de meconio
- Asfixia

La HPPRN puede ocurrir en casos aislados o como resultado de las enfermedades previas con excepción de las lesiones estructurales cardíacas.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

Gases sanguíneos arteriales.

Se debe de evaluar de manera inicial y frecuentemente los gases arteriales. Se debe de vigilar el pH, la presión parcial de Oxígeno  $PO_2$  y la presión parcial de dióxido de carbono  $PCO_2$ . Los recién nacidos con HPPRN frecuentemente tienen cortocircuito derecho a izquierda, por lo tanto, el valor de la saturación preductal de  $O_2$  puede ser elevada comparada con la saturación postductal (29).

Citometría hemática.

La evaluación de las células sanguíneas puede encontrarse con anomalías de los niveles del hematocrito; la policitemia y la hiperviscosidad pueden agravar la HPPRN.

El recuento de los leucocitos y la diferencial puede ayudar a determinar si existe neumonía o sepsis.

El ancho de distribución eritrocitaria (RDW) puede ser de utilidad. Puede funcionar para predecir HPPRN en los niños admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales. (30). En un estudio retrospectivo (2014-2016) de todos los niños con HPPRN admitidos en UCIN, los investigadores encontraron un RDW más alta en HPPRN comparados con el grupo de control, y un valor predictivo del RDW con un punto de corte de 17.9 (con un 86.7% de sensibilidad) (30).

Los estudios de laboratorio como son los tiempos de coagulación y el recuento de plaquetas pueden ser de utilidad para el diagnóstico de sepsis.

#### Electrolitos séricos.

Se debe de monitorizar los electrolitos séricos y la glucosa. En particular, hay que mantener la glucosa y el calcio en niveles de referencia, porque la hipoglucemia y la hipocalcemia pueden empeorar la HPPRN. El calcio es un cofactor crítico para la actividad de la NO sintetasa.

#### Radiografía

La radiografía de tórax puede ser de utilidad para observar enfermedades asociadas al parénquima pulmonar (síndrome de aspiración de meconio, neumonía, deficiencia de surfactante). La radiografía de tórax puede excluir enfermedades como son la hernia diafragmática congénita.

En los recién nacidos con hipertensión pulmonar idiopática. Los campos pulmonares pueden aparecer claros con disminución de las marcas vasculares.

El tamaño del corazón es habitualmente normal en recién nacidos con HPPRN

#### Ecocardiograma

En la actualidad es el método no invasivo más útil en el diagnóstico de la HPPRN (2). El diagnóstico de la HPPRN debe de sospecharse siempre que los niveles de hipoxemia están fuera de los valores proporcionales para enfermedades pulmonares. El ecocardiograma puede dar mejores resultados para el tamizaje y el diagnóstico de HPPRN.

La ecocardiografía Doppler ayuda a evaluar la presencia y la dirección de los cortocircuitos en el conducto arterioso y el foramen oval, además permite visualizar el cortocircuito auricular o ductal con toda claridad (2). Puede estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión diastólica cuando el conducto arterioso es restrictivo. El ecocardiograma muestra el jet de flujo sanguíneo que se escapa a través de la válvula tricúspide y la velocidad del jet es un indicador directo de la presión ventricular derecha e indirecto de la presión de la arteria pulmonar. Esto se basa de acuerdo en la ecuación de Bernoulli (el gradiente de presión entre 2 cámaras a través de un orificio estrecho es igual a 4 veces la velocidad al cuadrado) (3).

#### TRATAMIENTO.

##### Consideraciones generales

El manejo principal para los recién nacidos con HPPRN incluye mantener una temperatura normal, electrolitos y glucosa dentro de parámetros normales y evitar la acidosis metabólica.

El objetivo del tratamiento debe de mantener una adecuada presión arterial sistémica, disminuir la resistencia vascular pulmonar, asegurar la liberación de oxígeno en los tejidos y disminuir el barotrauma.

Guías de tratamiento para la hipertensión pulmonar. Asociación Americana del Corazón y Sociedad Americana de Tórax

En noviembre del 2015, la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y la Sociedad Americana de Tórax dieron a conocer unas actualizaciones en las guías de diagnóstico, evaluación y manejo para la hipertensión pulmonar. Algunas de estas recomendaciones se citan a continuación

- Óxido nítrico inhalado puede ser utilizado para disminuir la necesidad de Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en niños de término y de pretermino con HPPRN o falla respiratoria hipoxémica.
- Estudio genético puede ser de ayuda en aquellos niños con hipertensión pulmonar idiopática o en familias con hipertensión pulmonar hereditaria.
- La oxigenación por membrana extracorpórea está recomendada en pacientes con hernia diafragmática congénita con hipertensión pulmonar severa que no responde a tratamiento.
- La anticoagulación no debe de ser usado en niños menores con hipertensión pulmonar porque pueden presentar complicaciones hemorrágicas.

#### Inotrópicos

La circulación optima es importante para mantener una adecuada perfusión y maximizar la oxigenación en los tejidos. El uso de coloides o cristaloides en infusión rápida se usan cuando existe una disminución del volumen intravascular. Puede incrementar la presión de la aurícula derecha y puede empeorar el cortocircuito de derecha izquierda. (32)

El soporte inotrópico con dopamina, dobutamina o milrinona frecuentemente ayuda a mantener un adecuado gasto cardiaco y una presión sistémica. aunque la dopamina es de primera línea, otros medicamentos como son la dobutamina y la milrinona pueden ser de ayuda cuando la contractilidad miocárdica es pobre (31-32).

#### Administración de surfactante.

La aplicación de surfactante no puede ser efectiva cuando la HPPRN es de origen primario. Sin embargo, se debe de considerar en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, como es síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, aspiración de meconio, o sepsis, que pueden estar asociados deficiencia del surfactante, inactivación o ambas (33).

En un ensayo clínico ha mostrado que el surfactante mejora la oxigenación, disminuye las fugas de aire y disminuye la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (34). Un estudio multicéntrico demostró los beneficios de los niños con enfermedad pulmonar parenquimatosa y la aplicación de surfactante, pero este estudio fallo en demostrar la reducción de ECMO en recién nacidos con HPPRN idiopática (34).

#### Ventilación de alta frecuencia.

La ventilación de alta frecuencia VAFO es una modalidad importante si el recién nacido presenta una enfermedad del parénquima pulmonar. Esta modalidad es la mejor y más usada por los médicos para mejorar y tener un optima distensión pulmonar. La respuesta puede ser rápida y se debe de prevenir la hipocarbica y la sobre distensión pulmonar

### Oxigenación por membrana extracorpórea

Es una adaptación del baipás cardiopulmonar. Es usado cuando la medicación y la ventilación falla para mantener una oxigenación y perfusión aceptable (35)

La indicación más común para ECMO en los Estados Unidos es síndrome de aspiración de meconio y la hernia diafragmática congénita. Un análisis de Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) documento desde 1999 a 2004 que los neonatos con HPPRN representan al menos 20% requieren apoyo con ECMO.

Varios estudios demostraron una disminución del uso del ECMO desde 1990 a 2000 porque los avances médicos para el manejo del HPPN, específicamente el uso de la ventilación de alta frecuencia, el óxido nítrico inhalado y la administración de surfactante (36,37). Sin embargo, desde el año 2000, el número de pacientes con HPPRN ha incrementado según el reporte de ELSO, documentando un rango entre 115 a 157 casos por año (38).

### Ventilación Mecánica.

La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica siempre es necesaria para los pacientes con HPPRN. El objetivo de la ventilación mecánica es mantener una capacidad funcional residual normal mediante el reclutamiento de las áreas de atelectasia; además evitar la sobre expansión pulmonar (39).

Los ajustes del ventilador deben de mantener una adecuada expansión pulmonar (aproximadamente 9 costillas es la radiografía de tórax). La monitorización del volumen tidal frecuentemente es de ayuda para prevenir la sobre expansión, el cual puede elevar la presión venosa residual y puede agravar los cortos circuitos intrapulmonares, incrementando el riesgo de neumotórax. En los recién nacidos con graves quienes requieren presiones inspiratorias altas (>30cmH<sub>2</sub>O) o presión media de la vía aérea (>15cmH<sub>2</sub>O), se debe de considerar la VAFO (39,40).

### Corrección de la Acidosis y Alcalosis.

La acidosis puede provocar vasoconstricción pulmonar y debe de ser evitada. Antes del uso de óxido nítrico, se utilizaba bicarbonato de sodio (39). En estudio previos han mostrado que la respuesta vascular pulmonar a la alcalosis puede ser transitoria y puede empeorar el tono muscular de los vasos pulmonares de manera paradójica (40). Además, la alcalosis puede generar vasoconstricción cerebral y disminuye el flujo cerebral y la distribución del oxígeno en el cerebro; empeorando el neurodesarrollo.

No hay evidencia que el uso del bicarbonato de sodio tenga beneficios para el tratamiento de la acidosis (39).

Walsh-Sukis y colaboradores documentaron que el uso de infusiones alcalinas incrementa la necesidad de ECMO cuando el recién nacido es menor a 28 días de vida (39).

Muchos médicos tienen mejores resultados sin el uso de infusiones de bicarbonato. Una serie de 15 pacientes, Wung y colaboradores aplicaron una estrategia para mantener la PaO<sub>2</sub> entre 50-70mmHg y una PCO<sub>2</sub> menor a 60mmHg. Los demostraron una incidencia en la aparición de enfermedad pulmonar crónica (41).

### Agentes Paralizantes.

El uso de agentes paralizantes es muy controversial y está reservado en los recién nacidos que no pueden ser tratados únicamente con sedación. El uso de paralizantes como el pancuronio puede promover la aparición de atelectasias,

Un estudio de 385 recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos, Wals-Sukys encontraron que el uso de paralizantes puede incrementar la mortalidad (39).

### MEDICAMENTOS.

Además de la suplementación del oxígeno, las estrategias terapéuticas para el manejo de la HPPRN incluyen el reclutamiento pulmonar con una presión media de la vía aérea óptima, surfactante (en el caso del síndrome de aspiración de meconio o el síndrome de distrés respiratorio), y el uso de vasodilatadores inhalados o intravenosos.

### Vasodilatadores pulmonares.

El Óxido Nítrico (NO) es un agente derivado del endotelio que ejerce un rápido y potente vasodilatador pulmonar. Desde la sangre, tiene una afinidad por la hemoglobina, limitando su actividad sistémica e incrementando la selectividad para la circulación pulmonar (5).

En 2 ensayos clínicos aleatorizados, el óxido nítrico inhalado disminuye la necesidad de ECMO aproximadamente al 40%. A pesar de que estos estudios fueron aprobados por la FDA, el óxido nítrico inhalado no disminuye la mortalidad, el tiempo hospitalario e incrementa el riesgo para el neurodesarrollo (4).

El uso de óxido nítrico no ha disminuido la necesidad de ECMO en recién nacidos con hernia diafragmática congénita.

Las contraindicaciones para el uso de óxido nítrico incluyen enfermedades cardíacas conducto dependientes.

La dosis inicial recomendada es la concentración de óxido nítrico a 20 partículas por millón. Las altas concentraciones no son más efectivas y tiene una alta incidencia de metahemoglobinemia y la formación de dióxido de nitrógeno (42).

Los recién nacidos que responden, la mejoría de la oxigenación es evidente unos pocos minutos del inicio de la terapia. Algunos estudios han demostrado que las concentraciones menores a 5 partículas por millón son igual de efectivas (43,44). Las concentraciones menores a 2 partículas por millón no son efectivos (45,46).

Durante la terapia de óxido nítrico, la monitorización de dióxido de nitrógeno y los niveles séricos diarios de metahemoglobina deben de ser menores a 5% (46).

El reclutamiento pulmonar y la expansión son esenciales para obtener una mejor respuesta. Si el recién nacido tiene una enfermedad pulmonar parenquimatosa grave e HPPRN, la ventilación de alta frecuencia puede ser requerida (46).

Beneficios potenciales de los vasodilatadores para la Hipertensión Pulmonar.

Prostaciclina.

Las prostaciclina son derivados del endotelio vascular, productos del metabolismo del ácido araquidónico con una actividad vasodilatadora. Las prostaciclina inhaladas (epoprostenol) puede generar sinergia con el óxido nítrico provocando una vasodilatación pulmonar efectiva. El tratamiento con epoprostenol en estudios aleatorizados demostró una capacidad de caminata mayor que el placebo en pacientes sobrevivientes de hipertensión pulmonar idiopática (47). En un estudio retrospectivo (2004-2016), evaluaron la eficacia del epoprostenol en recién nacidos con HPPRN, los investigadores notaron una mejoría significativa en la oxigenación después de 12 horas de tratamiento, seguido de un efecto de rebote con el retiro, pero sin efectos colaterales (48).

El uso de este medicamento requiere un acceso vascular permanente, la vida media es corta (menor a 5 minutos) y cualquier interrupción abrupta del aporte puede generar colapso del catéter, bloqueo o puede resultar rebote fatal de la presión pulmonar. Puede generar un efecto de taquifilaxia (49). Comúnmente pueden observarse efectos sistémicos de vasodilatación que incluyen cefalea, mareos, enrojecimiento facial dolor mandibular, dolor en las piernas o malestar intestinal.

Inhibidores De La Fosfodiesterasa.

Existen 11 isoformas de las fosfodiesterasas (PDE), las más importantes son PDE3 y PDE5, las cuales degradan la adenosina monofosfato cíclica (cAMP) y la guanosina monofosfato cíclica (cGMP) respectivamente.

El sildenafil, es un inhibidor selectivo de PDE5, con especificidad sobre la resistencia vascular pulmonar en modelos animales y en adultos humanos. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de recién nacidos con HPPRN (50). Existe la presentación oral e intravenosa, sin embargo, la presentación intravenosa puede incrementar efectos vasodilatadores sistémicos. La administración intravenosa demostró en un estudio mejoría de la oxigenación en los pacientes con HPPRN con y sin el uso de óxido nítrico inhalado (51).

El sildenafil inhibe de manera selectiva la PDE5, incrementando el cGMP provocando la relajación del músculo liso en las arterias pulmonares. Tiene una biodisponibilidad del 40%, alcanzando su concentración en plasma entre 30 a 120 min. Se metaboliza en el hígado mediante CYP3A4 y en menor medida por CYP2C9. Tiene una vida media de 3 a 4 horas, y los metabolitos activos entre 10 a 70 minutos. Se excreta por heces fecales (80%) y por orina (13%) (50,51,52)

En un metaanálisis de Cochrane con 37 recién nacidos de varios centros que no tenían la facilidad de óxido nítrico o VAFO, encontraron una mejoría significativa en el grupo de los pacientes que recibieron sildenafil (52). Este estudio mostro que el sildenafil puede ser una opción de tratamiento para la HPPRN.

Además, los estudios demostraron seguridad y eficacia del tratamiento con sildenafil y con un menor costo (53).

Apmen y colaboradores, reportaron para la FDA, que el uso de sildenafil en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar en edades entre 1 a 7 años incrementan la mortalidad. No hay datos suficientes para asegurar la seguridad del sildenafil, especialmente en recién nacidos de término. (54).

En una reciente revisión sistemática, el uso del sildenafil en prematuros tienen un riesgo de displasia broncopulmonar o displasia broncopulmonar asociada a hipertensión pulmonar, en recién nacidos de término o cercanos a términos con hipertensión pulmonar, encontraron una pequeña evidencia sobre el uso del sildenafil (55). Los investigadores informaron que necesitan más datos sobre la dosificación del sildenafil, la seguridad y la eficacia en prematuros, pacientes de término y pacientes pretérminos con hipertensión pulmonar (55).

La milrinona es un inotrópico vasodilatador con actividad inhibitoria de PDE3 y ha mostrado relajación de las arterias pulmonares en modelos animales (ovejas) con hipertensión arterial pulmonar. Aunque no se usa de manera frecuente, se ha reportado ser efectiva en el tratamiento en niños con hipertensión pulmonar severa (56).

Antagonistas de los receptores de endotelina.

Los receptores de endotelina (ET) comprenden una familia de tres 21-aminoácidos péptidos. ET-1, ET 2 y ET-3. Solo la ET-1 juega un papel importante como un potente vasoconstrictor y como mutágeno en las células de musculatura lisa primariamente en las células del endotelio vascular (57,58).

El bosentan es el primer tratamiento oral que ha demostrado eficacia en los estudios aleatorizados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Un ensayo clínico aleatorizado controlado y revisiones sistemáticas encontraron en adultos que el bosentan mejora la calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar (59,60). Un estudio controlado con placebo con 47 pacientes diagnosticados con HPPRN en un centro donde no está disponible el NO, encontraron que el bosentan fue más efectivo que el placebo mejorando la oxigenación y mejor tolerada en pacientes de término y pretérmino (61).

Existen 2 consideraciones para el uso del bosentan: lesión hepática y efectos teratogénicos. Mensualmente se deben de monitorizar la función hepática; aproximadamente 10% de los adultos que recibieron bosentan mostraron un incremento en las transaminasas (62,63)

## ANTECEDENTES ESPECIFICOS

El sildenafil es un vasodilatador que inhibe la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE<sub>5</sub>), utilizado en adultos para la disfunción eréctil y en recién nacidos para el tratamiento de la HPPRN, que rompe el Guanosin monofosfato ciclico (cGMP), ha sido utilizado para el tratamiento de la disfunción eréctil y para la hipertensión pulmonar en adultos y recién nacidos (64,65). En los últimos años se ha investigado sobre los riesgos de los efectos del sildenafil sobre la función y estructura de la retina (65). En estudios recientes sugieren que el sildenafil puede tener efectos directos sobre las células de la retina. El receptor PDE<sub>5</sub> es expresado en la coroides y en los vasos retinianos (66). Además, el sildenafil puede inhibir o disminuir la eficacia de la fosfodiesterasa 6 (PDE<sub>6</sub>) que es expresado en los segmentos de fotorreceptores y en el desarrollo de la fototransducción y la supervivencia de los fotorreceptores. En estudios in vitro, el sildenafil tiene efectos sobre PDE<sub>6</sub>, el efecto inhibitorio sobre PDE<sub>6</sub> se cree que es responsable de varias alteraciones que incluyen cianopsia (una sensibilidad sobre la coloración azul), visión borrosa, fotofobia (67). Otros efectos asociados han sido reportados que incluyen eritropsia, oclusión vascular retiniana, neuropatía isquémica óptica, y corioretinopatía central (67,68).

En un estudio retrospectivo que incluía a recién nacidos prematuros con peso bajo para la edad gestacional en un ingresados en centros de cuidados intensivos neonatales, se asignó a cada niño tratamiento con sildenafil, controles no expuestos que coinciden con la edad gestacional, peso al nacer y diagnóstico de Displasia broncopulmonar donde que tenía como objetivo si el sildenafil empeoraba la retinopatía del prematuro en niños con peso bajo al nacimiento, obtuvo los siguientes resultados. Veintitrés recién nacidos expuestos y 69 controles emparejados cumplieron los criterios de inclusión para el estudio (media peso al nacer, 715 ± 210 g; edad gestacional media, 25 ± 1 semanas). La edad media posmenstrual en el tratamiento con sildenafil fue de 42 ± 8 semanas. Los bebés expuestos tuvieron más días de soporte respiratorio (media, 208 ± 101 días frente a 102 ± 33 días; P <.001). Los bebés expuestos presentaron una prevalencia más alta de ROP grave (26% [6 de 23] frente a 7% [5 de 69]; OR, 6,4; 95% CI, 1.2-32.9; P = .026). Cinco recién nacidos expuestos y 2 lactantes no expuestos tuvieron una ROP grave antes de comenzar con el sildenafil y fueron excluidos del análisis para empeorar ROP. La tasa de empeoramiento de ROP no difirió significativamente entre lactantes expuestos y lactantes no expuestos (41% [7 de 17] frente a 24% [12 de 51]; OR, 8,4; IC del 95%, 0,9-78,6; p = .061). Conclusiones: Aunque el tratamiento con sildenafil no se asoció estadísticamente de manera significativa con el empeoramiento de ROP, la diferencia bruta en la tasa de ROP es preocupante. Se necesitan estudios más amplios para confirmar este hallazgo (69).

## RETINOPATÍA EN EL PREMATURO

La retinopatía del prematuro fue reportada por Terry en 1942, y fue la causa líder de ceguera entre los años 1940 y 1950; Terry fue el primero en reconocer que la retinopatía es una enfermedad de la prematuridad (68); inicialmente la retinopatía fue nombrada Fibroplasia Retrolental (retrolental fibroplasia, RLF) porque las condiciones estuvieron

únicamente vistas en el estado terminal con apariencia caracterizada de extensa fibrosis y cicatrices detrás del lente (68).

En los Estados Unidos la fibroplasia retrolental excedía como causa temprana de ceguera en la infancia, Campbell en 1951 fue el primero en publicar reportes que la Retinopatía del Prematuro es resultado del incremento del uso de oxígeno como tratamiento (70). Para 1952 Ashton y colaboradores, describían sobre los efectos y la fisiopatología asociada con la relación entre el tratamiento de oxigenoterapia en modelos animales, en su investigación encontraron un posible rol de vasoconstricción con el incremento del oxígeno, los efectos tóxicos del oxígeno asociados a la inactivación de enzimas y una alteración en la estructura, función y desarrollo de la retina (70,71). Después de que estos confirmaran, se iniciaron restricciones sobre la implementación del tratamiento del oxígeno, el cual disminuyó la incidencia de la retinopatía del prematuro, sin embargo, hubo un incremento de la mortalidad asociada con complicaciones respiratorias y neurológicas (71).

## DEFINICIÓN

La retinopatía del prematuro es una enfermedad retiniana vasoproliferativa multifactorial, caracterizada por el desarrollo anormal de los vasos de la retina secundario a una incompleta vascularización del tejido de la retina causado por hiperoxia causando una disminución de la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor) y muerte de las células endoteliales, este mecanismo sugiere que VEGF juega un papel vital en el endotelio (73). Continuando con el cierre de los vasos en crecimiento, el tejido de la retina desarrolla isquemia e hipoxia, este proceso incrementa la expresión de VEGF para generar neovascularización (73,74).

La ROP aumenta su incidencia de forma inversamente proporcional a la edad gestacional, aproximadamente el 65% de los recién nacidos menores de 1,250 g y el 80% de los menores de 1,000 g desarrollan algún grado de ROP (75). El desarrollo de la red sanguínea del ojo comienza a las 16 semanas, desde la parte central posterior hacia la periferia y culmina a las 40 semanas de gestación (SDG), por consiguiente, cuando nace un prematuro la retina no ha completado aún su desarrollo y la periferia carece de vasos sanguíneos (76,77). La ROP se origina por una alteración de la vasculogénesis ocasionando vasoconstricción y obliteración del lecho capilar, seguido de falla en la perfusión e hipoxia local, la cual induce a la formación de neovascularización, es decir tejido fibrovascular proliferativo extrarretiniano, que en etapas avanzadas se extiende al humor vítreo provocando hemorragias, exudación, tracción sobre la retina y por último desprendimiento de esta y por consiguiente ceguera (77).

Se han determinado varios factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de este padecimiento, entre los que se encuentran: prematuridad extrema, bajo peso, concentraciones altas de oxígeno, ventilación mecánica, anemia, hiperoxemia, oscilaciones de hipo-hiperoxemia, transfusiones sanguíneas, uso de eritropoyetina tempranamente, raza blanca y sexo masculino entre otras (75,76,77).

## EPIDEMIOLOGIA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro es la principal causa de alteraciones visuales y ceguera prevenible en los recién nacidos pretérmino, en países desarrollados, sobre todo de los más inmaduros o con peso de 750 g a 1,000 g; América Latina incluido México, se reconoce dentro de las regiones con alto riesgo para desarrollar ceguera por ROP dado el alto índice de nacimientos prematuros y cobertura no equitativa de los servicios avanzados en neonatología (78). La prevalencia ha incrementado en los últimos años debido a los grandes avances en la neonatología, el incremento de la terapia intensiva neonatal, el uso de oxígeno generalizado, y el mayor uso de equipos de ventilación asistida que hacen sobrevivir a los niños de muy bajo peso al nacer (79,80).

### Problemas en la Vista por Retinopatía del Prematuro.

La ROP es la causa principal de ceguera en los niños en México a pesar de las pautas nacionales vigentes, los índices sugieren que la prevalencia de la ceguera en los niños es baja, pero es probable que la ROP sea una causa importante; sin embargo, la información sobre los motivos de la ceguera infantil en México es escasa. La evidencia disponible sugiere que la ROP es la causa de problemas de visión en el 33% de los niños que asisten a servicios de baja visión en la Ciudad de México y en el 59% de los niños asistiendo a escuelas para ciegos en la ciudad de Morelia, Michoacán (78,79). A la luz de esto se han realizado esfuerzos durante los últimos 10 a 15 años para establecer programas de detección y tratamiento para ROP en México. Como en otros países, los datos de diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) muestran que la proporción de bebés prematuros que desarrollan ROP y que necesitan tratamiento con láser varía, siendo 6.1% en el Hospital Infantil de México, pero tan alto como 11 y 13% en otras unidades (78,79).

La ROP ha sido estudiada de manera extensiva en todo el mundo por el incremento de la tasa de supervivencia en los recién nacidos pretérmino con peso bajo para la edad gestacional en menores de 500 g, quienes tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de retinopatía del recién nacido. Las altas tasas están liderando por un aumento en la ocurrencia de otras comorbilidades relacionadas a los nacimientos pretérmino que tienen una mayor repercusión social como son la ceguera secundaria a la retinopatía del prematuro. Como se mencionó, en el mundo cerca del 10% de los nacimientos son prematuros y se estima que al año nacen 32 mil neonatos que pueden convertirse en ciegos o desarrollar severa discapacidad visual debido a la retinopatía del recién nacido, de los cuales el 10% pueden nacer en Latinoamérica y en el Caribe (78,80).

En México, los estudios de prevalencia de la retinopatía del prematuro son escasos a pesar de la existencia de un buen protocolo nacional de cribado; en un estudio publicado en el 2005 se analizaron 57 pacientes recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 g y se demostró una prevalencia del 28% de cualquier estado de retinopatía del prematuro y un 10.5% con enfermedad severa, 2 pacientes quedaron ciegos a pesar del tratamiento (80).

En un estudio realizado en Guadalajara México, 50 niños ciegos por causa de la retinopatía del prematuro, con una media de 28 semanas de gestación (rango de 25 a 34 semanas) y con una media de peso de 1,200 g (rango de 700 a 1,980 g), 46% de los niños no tuvieron ningún tratamiento para la fase aguda de la retinopatía del prematuro (71).

Otro estudio retrospectivo llevado en la ciudad de Mérida Yucatán en el periodo 2005 al 2014, se reportó una prevalencia acumulada de ROP del 20.2%, semejantes a otros países de Latinoamérica. La prevalencia desde el 2005 al 2009 se incrementó por disminución del tamizaje. A partir del 2010 se detectó un descenso en la prevalencia en pacientes tratados en el hospital de la Amistad Corea-México (75).

La división de neonatología del Instituto Materno Infantil del Estado de México, en 2006 reportó estadios graves de 3 o mayores en el 31.5% con una prevalencia de ceguera del 5.2%, se observó que el mayor número de prematuros con algún grado de ROP fue entre las 31 y 32 semana de gestación (78).

En un estudio realizado en la ciudad de Guadalajara, donde evaluaron las Causas de pérdida visual en niños con una agudeza visual a distancia de  $<6/60$ , es decir, severamente impedidos visualmente o ciegos, fueron determinados y clasificado según el sistema de clasificación de la OMS para niños. Tienen como resultados de 153 niños en las dos escuelas participantes, 144 eran severamente impedidos visualmente o ciegos. Su edad varió de 4 meses a 15 años y el 58% fueron mujeres. ROP fue la causa más común de pérdida visual (34.7%), seguido por lesiones del nervio óptico (17.4%) y glaucoma (14.6%). 25/59 (42.3%) niños envejecidos 0 a 4 años fueron ciegos de ROP en comparación con 6/32 (18.8%) niños de 10 a 15 años. 78% de los niños ciegos de ROP tuvo retraso psicomotor y menos de la mitad (46%) no habían recibido tratamiento para ROP. Conclusiones la ROP es la principal causa de ceguera en niños en México a pesar de las directrices nacionales en lugar. Entre sus recomendaciones está el que se deben promover políticas de salud que fomenten la prevención primaria a través de una mejor atención neonatal. Se requiere que los oftalmólogos detecten y el tratamiento de ROP sea incluido en su descripción de trabajo (71).

En estudio epidemiológico realizado en el hospital de la Amistad Corea-México, durante el 2005 a 2014 de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal con revisión de expedientes de prematuros  $< 34$  semanas de gestación y  $< 1,750$  g al nacimiento, así como recién nacidos  $> 34$  semanas y  $> 1,750$  g que a criterio del médico contaban con factores de riesgo para ROP. Todos los neonatos fueron revisados por un retinólogo del año 2005 al 2014 determinando la prevalencia de ROP por año. Donde se incluyeron 143 niños encontrando que 29 (20.2%) presentaron ROP severa. La comparación por año mostró un pico en 2005, con descenso en la prevalencia de ROP en 2014. En los 10 años de evaluación se observó una tendencia a la baja de ROP severa. La prevalencia acumulada de ROP severa fue de 20.2%, semejante a la de otros países de Latinoamérica. La prevalencia elevada desde 2005 hasta 2009 es explicada por la evaluación de prematuros externos manejados en instituciones sin tamizaje para ROP y referidos solo para su evaluación oftalmológica. Se detecta un descenso en la prevalencia a partir de 2010, que

incluyó únicamente pacientes tratados en esta institución. De 2011 a 2014 no se reportaron niños con ceguera por ROP (75).

En un estudio realizado en el Instituto Materno Infantil del Estado de México reporto que: La retinopatía del prematuro es la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos en recién nacidos pretérmino, sobre todo en los inmaduros a nivel mundial. Es esencial detectarla y tratarla a tiempo. Tiene como resultados: 94 recién nacidos con factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro, en los que se diagnosticaron 24 casos de retinopatía de distintos grados, para una prevalencia de 26% (79).

En el Hospital General Agustín O´ Horán de los Servicios de Salud de Yucatán, México, en 2008 se registraron 1,297 nacimientos, de ellos 10.4% fueron prematuros con peso menor de 1,500 g y menos de 32 semanas de gestación (SDG), de estos el 30% cursó con algún grado de ROP, el 13.3% con ROP grado I, el 3.3% con ROP grado II y el 1.3% con ROP grado III (75).

En un estudio realizado en el hospital Centro Médico 20 de noviembre se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo, de marzo de 1991 a febrero del 2004, en el que se incluyeron recién nacidos vivos con peso al nacimiento inferior a 1,500 g y menos de 35 semanas de gestación. Semanalmente durante cuatro semanas a partir de la cuarta semana de vida extrauterina, se evaluó la retina periférica bajo midriasis farmacológica; se utilizó la clasificación internacional del estudio ROP (78).

Se reporta en el estudio que nacieron 2,558 niños, 62 % a término y 38 % fue prematuro, de los 735 prematuros vivos, 170 cumplieron con los criterios de inclusión; 42 % (25,27) no presentó alteraciones relacionadas con retinopatía; 46 % estadios del I al III y 12 % (78), estadio umbral.

La prevalencia de retinopatía del prematuro en un hospital del tercer nivel de atención fue de 10.61 % para los estadios I a III, y solamente 2.72 % en estadio umbral, que requirió tratamiento. Lo anterior ha permitido estadificar los hallazgos de la periferia de la retina y decidir tratar los estadios umbral para evitar ceguera por progresión de la enfermedad (78).

## **RECIEN NACIDO PREMATURO**

Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros, a los cuales se les considera así por nacer antes de que se cumplan 37 semanas de gestación; esa cifra está aumentando y un factor crítico es que las complicaciones relacionadas con la prematuridad. En 184 países estudiados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos (81).

Como se mencionó, se considera prematuro a un bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas de gestación, y los niños prematuros se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional que son:

- Prematuros extremos (menos de 28 semanas).

- Muy prematuros (28 a 32 semanas).
- Prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas).

Muchos de los bebés prematuros que sobreviven sufren algún tipo de discapacidad de por vida, en particular, discapacidades relacionadas con el aprendizaje y problemas visuales y auditivos <sup>(81)</sup>.

En los países de ingresos altos, prácticamente la totalidad de estos bebés sobrevive. Mientras que el uso deficiente de la tecnología en entornos de ingresos medios está provocando una mayor carga de discapacidad entre los bebés prematuros que sobreviven al periodo prenatal <sup>(82)</sup>.

De los 65 países que disponen de datos fiables sobre tendencias, todos menos tres han registrado un aumento en las tasas de nacimientos prematuros en los últimos 20 años. Y de acuerdo con el Instituto Nacional de Perinatología, en México nacen más de 120 mil prematuros moderados anualmente; la prematurez en México representa un gran reto, el cual se puede afrontar, utilizando medidas básicas como el uso de oxígeno adecuado, ventilación no invasiva, termorreguladores, control de la hiperbilirrubinemia neonatal, así como la aplicación de programas como mamá canguro <sup>(82)</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN:**

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad relativamente poco frecuente se refiere en general con una incidencia de 2 casos por cada 1000 nacimientos, en Estados Unidos tiene una incidencia reportada entre un rango de 0.4 a 6.8 por cada 1000 recién nacidos vivos. Tiene una mortalidad que se acerca aproximadamente a un 10%, con una morbilidad aproximadamente discretamente por arriba del 25% que incluye alteraciones en el neurodesarrollo.

En nuestro hospital no se conoce con exactitud la prevalencia e incidencia de dicha patología a pesar de tener un alto índice de nacimientos prematuros que va del 17 al 21%, el hospital cuenta con la infraestructura suficiente y necesaria para diagnosticar y tratar dicha patología. El tratamiento de primera opción en países de primer mundo es el óxido nítrico aunado a una adecuada estrategia ventilatoria y en tercer lugar se refiere el uso de sildenafil, sin embargo, existe literatura que reporta la posible relación entre el desarrollo de ROP secundario al uso de dicho medicamento.

El sildenafil es el medicamento más utilizado para manejo de esta enfermedad en nuestro hospital y otras unidades de atención en el país, generando adecuada respuesta reflejándose por medio de la disminución de la presión de la arteria pulmonar. Ahora bien, este esquema de tratamiento pudiera estar asociado a lesiones sobre la retina, ya que generaría un incremento en el riesgo de retinopatía o empeoramiento de la retinopatía del prematuro. De acuerdo con la información recolectada de los estudios de los últimos años del medicamento ya mencionado, considero que este trabajo de tesis es de suma importancia debido al incremento del uso de sildenafil en el tratamiento de HPPRN, para conocer si existe relación entre el uso del sildenafil y el desarrollo de retinopatía, y de esta forma tomar la decisión más adecuada en base a los resultados que se obtengan de este estudio, ya que de no haber por lo cual nos ayudará a tener información para mejorar las rutas terapéuticas ya que con esto se podrá generar un beneficio a largo plazo en los pacientes afectados por la enfermedad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El sildenafil es un medicamento que genera vasodilatación sobre las arteriolas pulmonares a mediante la estimulación de los receptores de la fosfodiesterasa 5, existen receptores de fosfodiesterasa 6 en la retina humana que comparten una similitud molecular y pueden ser estimulados generando vasoproliferación, que pueden empeorar o generar retinopatía del prematuro. Los pacientes que padecen hipertensión pulmonar del recién nacido el tratamiento de elección en países desarrollados es el óxido nítrico, en nuestro medio se utiliza el sildenafil como primera línea, sin embargo, no se ha investigado si existe algún efecto secundario debido al uso de este medicamento en el desarrollo y maduración de la retina en un prematuro además de que existen pocos estudios sobre el uso del sildenafil en estos pacientes. Por lo que debemos establecer si el sildenafil es un tratamiento seguro para nuestros pacientes, por tal motivo hemos establecido el siguiente planteamiento.

***“¿Existe relación entre el uso de sildenafil y el desarrollo de retinopatía de la prematuridad?”***

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Investigar si existe relación entre el uso de sildenafil y el desarrollo de ROP.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Reportar la prevalencia de Hipertensión arterial pulmonar.
- Reportar el porcentaje de recién nacidos con HAP que ameritaron tratamiento con sildenafil.
- Reportar las características clínicas y demográficas del grupo en estudio.
- Reportar el porcentaje de pacientes que desarrolla retinopatía
- Correlacionar la HAP tratada con sildenafil y el desarrollo de retinopatía.
- Correlacionar el grado de retinopatía con el número de ciclos de sildenafil.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, ambilectivo, homodémico realizado en el Hospital de la Mujer, en los pacientes reportados en un periodo de tiempo de julio 2017 a abril del 2019. Se incluyeron recién nacidos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, uso de sildenafil. Se excluyeron recién nacidos que fallecen antes de la valoración por oftalmología y expedientes incompletos o extraviados. Se analizaron variables como peso y a la edad gestacional al nacimiento, edad materna, y motivo de resolución del embarazo, la necesidad de ventilación asistida, APGAR, Fases de ventilación. HPPRN como variable nominal (con y sin HPPRN) y ordinal (leve moderada y severa). Se evaluó los números de ciclos de sildenafil (1 ciclo de sildenafil es igual a 8 dosis cada 6 horas a 1mg/kg/dosis). Se analizó ROP de manera nominal (con y sin retinopatía) además del grado que se presentó (Grado I, Grado II y Grado III)

## METODOLOGÍA.

Para la obtención de los datos en este trabajo, se recolectó información de pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar arterial que recibieron sildenafil como tratamiento, así como otras variables: edad gestacional, diagnósticos, necesidad de ventilación asistida entre otras. En este grupo de pacientes, se realizó el diagnóstico mediante ecocardiografía durante las primeras semanas de vida por haber presentado cianosis persistente y deterioro ventilatorio que no mejoraron con la ventilación convencional, además se reportan el número de ciclos de sildenafil que requirió.

Posteriormente, se realizaron estudios de tamizaje en búsqueda de lesiones en la retina con revisiones periódicas por oftalmología a todos los pacientes prematuros menores de 34 semanas de gestación, menores de 1750 g al nacimiento. A los recién nacidos mayores de 34 semanas de gestación con peso mayor a 1750 g, que requirieron apoyo ventilatorio o pacientes que se presentaron inestabilidad hemodinámica, especialmente a pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar

Las variables fueron analizadas en hoja de Excel y posteriormente en programa SPSS versión 23 para análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva paramétrica, se reportaron porcentajes, promedio, DE, prevalencias. Para variables nominales se analizará Chi cuadrada, y análisis de riesgo. Una  $p$  menor de 0.05 fue considerada con estadísticamente significativa.

Esta investigación con información de expedientes clínicos periodo de 2 años en el archivo del Hospital de la Mujer Puebla, en la ciudad de Puebla. En el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo del área:

- Neonatología
- Cardiología pediátrica

- Oftalmología
- Archivo clínico del hospital de la mujer

## RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio que abarcó de julio 2017 a abril 2019 se atendieron 13 406 nacimientos, se realizaron 580 ecocardiogramas a recién nacidos con sospecha de cardiopatía. Se diagnosticaron 67 recién nacidos con hipertensión pulmonar, de los cuales 26 no ingresaron al estudio por tener expedientes incompletos o no se localizaron. La prevalencia de Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) en nuestra Unidad fue de 0.4% con una incidencia de **5 casos por cada 1000 nacimientos**,

Ingresaron al estudio 41 recién nacidos con diagnóstico de HPPRN por ecocardiograma y con expediente completo.

Las variables demográficas analizadas: fueron edad materna, vía de nacimiento, peso, edad gestacional, se obtuvieron los siguientes resultados.

En cuanto a las variables demográficas de los recién nacidos: el 46.3% fue de género masculino (19/41) y 53.6% femeninos (22/41). La vía de nacimiento fue cesárea en el 61% (25/41). Peso al nacimiento menores 1000 g 14.6% (6/41), de 1500 g a 2500 el 39%, peso en gramos mínimo de 790 g peso mínimo y máximo 3600 g promedio de 1984 g, el 46.3% tuvo un Apgar menor de 7 al minuto de vida, ver Cuadro 1.

Cuadro1. Características demográficas de la población estudiada.

<b>Características demográficas</b>	<b>n=41</b>
<b>Edad Materna, media(años)</b>	25.1
<b>Mínima</b>	15
<b>Máxima</b>	41
<b>Peso de Recién Nacidos, media, (DE) g</b>	1984g
<b>Mínimo</b>	790
<b>Máximo</b>	3600
<b>Apgar puntuación, mediana (RIQ)</b>	
<b>1 minuto</b>	
<b>mínima</b>	3 (2.4%)
<b>máxima</b>	9 (2.4%)
<b>mediana</b>	8
<b>5 minutos</b>	
<b>Mínima</b>	6 (2.4%)
<b>Máxima</b>	9 (39%)
<b>mediana</b>	9
<b>Sexo (%)</b>	
<b>Femenino</b>	22 (53.7%)
<b>Masculino</b>	19 (46.3%)
<b>Edad Gestacional (%)</b>	
<b>Menores de 28</b>	3 (7.3%)

<b>28 a 33.6 semanas</b>	18 (43.9%)
<b>34 a 36.6 semanas</b>	9 (28.9)
<b>37 a 41.6 semanas</b>	11 (26.8%)
<b>Vía de nacimiento</b>	
<b>parto</b>	16 (39%)
<b>Cesárea</b>	25 (61%)

La edad materna de los recién nacidos fue de 15 años edad mínima, 41 años edad máxima, promedio de 25.1. El 61% de las madres fue de 20 a 30 años (25/41). Solo 2.4% mayores de 40 (1/41) Ver cuadro 2.

Cuadro 2. Edad materna de la población analizada.

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>MENORES DE 20 AÑOS</b>	7	17.1
<b>20 a 30 AÑOS</b>	25	61.0
<b>31 a 40 AÑOS</b>	8	19.5
<b>MAYORES DE 40 AÑOS</b>	1	2.4
<b>TOTAL</b>	41	100%

En cuanto a las variables demográficas de los RN la edad gestacional que predominó en el 51.2% fueron RN menores de 34 semanas EG (21/41) seguido por pretérminos tardíos en el 22% (9/4), en cuanto al peso el 39% de los RN fueron de más de 1500 g a 2500 g Ver cuadro 3. La mayor parte de los pacientes se encontró en un peso entre los 1500 a 2500 g. ver cuadro 4.

Cuadro 3. Edad gestacional de los pacientes HPPRN

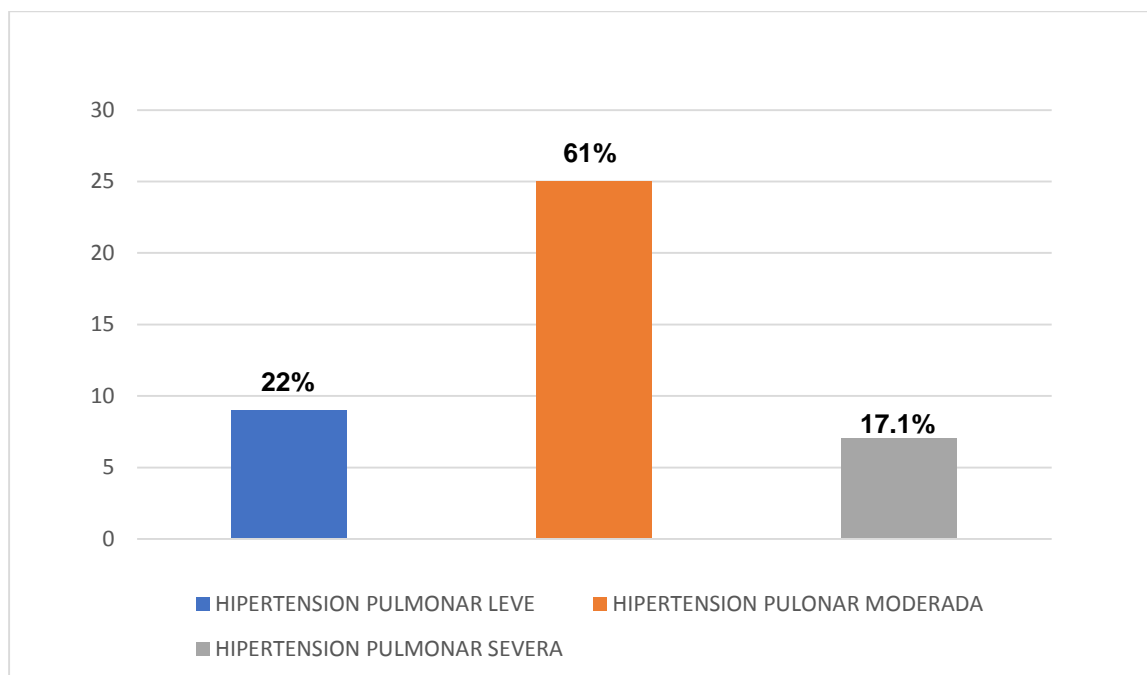
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULADO</b>
<b>MENORES DE 28 SEMANAS</b>	3	7.3%	7.3%
<b>28 A 33.6 SEMANAS</b>	18	43.9%	51.2%
<b>34 A 36.6 SEMANAS</b>	9	22%	73.2%
<b>37 A 41.6 SEMANAS</b>	11	26.8%	100%
<b>TOTAL</b>	41	100%	

Cuadro 4. Peso al nacimiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>MENORES DE 1000 GRS</b>	6	14.6	14.6	14.6
<b>DE 1001 A 1500 GRS</b>	7	17.1	17.1	31.7
<b>1501 A 2500 GRS</b>	16	39.0	39.0	70.7
<b>MAS DE 2500 GRS</b>	12	29.3	29.3	100.0
<b>TOTAL</b>	41	100.0	100.0	

Los RN diagnosticados con HPPRN, se clasificaron grados de hipertensión en: leve en el 22% de los casos (9/41), moderada 61% (25/41) y severa 17.1% (7/41).

Gráfico 1. Rango de gravedad de HPPRN



El 100% de los recién nacidos prematuros menores de 28 semanas tuvo HPPRN moderada, en tanto que solo el 55.6% de los recién nacidos prematuros de 28 a 33.6 SDG presentaron el mismo grado de HPPRN, así como el 72.7% de los recién nacidos de término. El 27.8% de los recién nacidos prematuros de 28 a 33.6 SDG presentó HPPRN severa. Ver cuadro 5

Cuadro 5. Edad gestacional.

GRADO DE HPPRN		MENORES DE 28 SEMANAS	28 a 33.6 SEMANAS	34 a 36.6 SEMANAS	37 a 41.6 SEMANAS	TOTAL
<b>LEVE</b>	n	0	3	4	2	9
	%	0	16.7%	44.4%	18.2%	22%
<b>MODERADA</b>	n	3	10	4	8	25
	%	100%	55.6%	44.4%	72.7%	61%
<b>SEVERA</b>	n	0	5	1	1	7
	%	0	27.8%	11.1%	9.1%	17.1%
<b>TOTAL</b>	n	3	18	9	11	41
	%	100%	100%	100%	100%	100%

#### TRATAMIENTO CON SILDENAFIL

Solo el 39% de los recién nacidos con HP fueron tratados con sildenafil (16/41) ver cuadro 6.

Cuadro 6. Frecuencia de pacientes que recibieron tratamiento con sildenafil

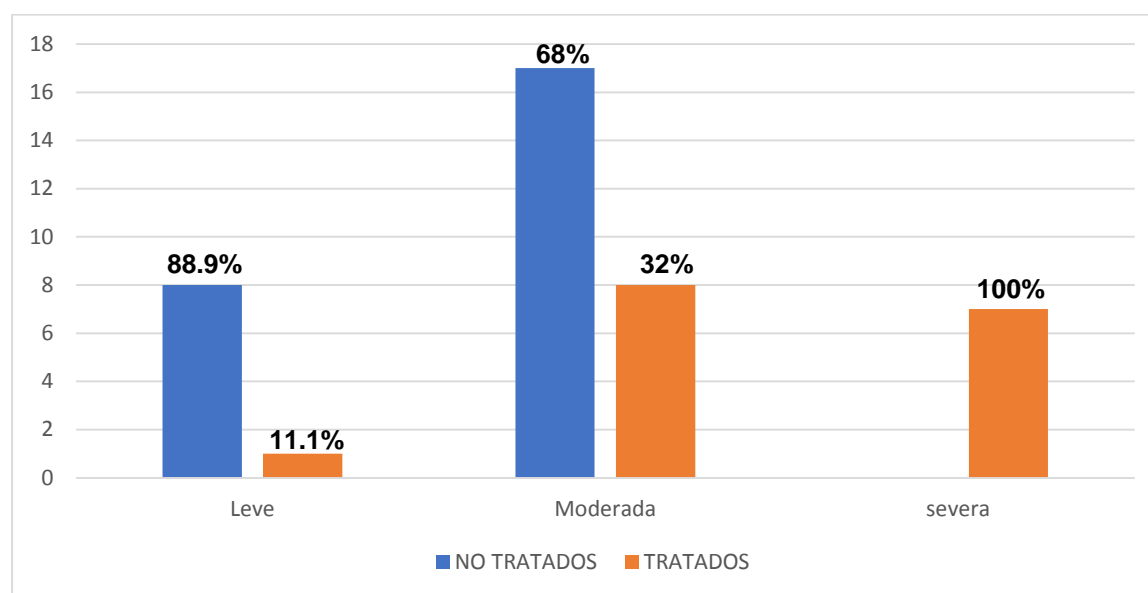
		FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>TRATAMIENTO CON SILDENAFIL</b>	<b>NO</b>	25	61%
	<b>SI</b>	16	39%
	<b>TOTAL</b>	41	100%

En base al grado de HPPRN y el tratamiento con sildenafil se observó que a mayor grado de hipertensión pulmonar mayor uso del medicamento. Como se observa en la gráfica 3 donde sólo el 11.1% de los RN con HPPRN leve ameritaron tratamiento, el 32% de los que presentaron HPPRN moderada y el 100% de los pacientes con HPPRN severa ( $p=0.001$ ). Cuadro 7 y grafica 2.

Cuadro 7. Pacientes con tratamiento con sildenafil

			LEVE	MODERADO	SEVERA	TOTAL
<b>SILDENAFIL</b>	<b>NO</b>	n	8	17	0	25
		%	88.9%	68%	0	61%
	<b>SI</b>	n	1	8	7	16
		%	11.1%	32%	100%	39%
<b>TOTAL</b>	n	9	25	7	41	
	%	100%	100%	100%	100%	

Grafica 2. Porcentaje de pacientes con y sin tratamiento de acuerdo con gravedad HPPRN



En base a la edad gestacional y el uso de sildenafil se observó que a menor edad gestacional el uso de sildenafil fue mayor. Como se puede observar en cuadro 6. El 66.7% de los recién nacidos menores de 28 semanas fueron tratados, el 55.6% de los recién nacidos de 28 a 33.6, el 22.2% de los pretérminos tardíos y solo el 18.2% de los recién nacidos de término recibieron tratamiento, sin embargo, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.17$ ).

Cuadro 7. Tratamiento con sildenafil por edad gestacional

		Tratamiento con sildenafil				TOTAL	
		MENORES 28 SEMANAS	28 A 33.6 SEMANAS	34 A 36.6 SEMANAS	37 A 41.6 SEMANAS		
SILDENAFIL	NO	n	1	8	7	9	25
		%	33.3%	44.4%	77.8%	81.8%	61%
	SI	n	2	10	2	2	16%
		%	66.7%	55.6%	22.2%	18.2%	39%
TOTAL		n	3	18	9	11	41
		%	100%	100%	100%	100%	100%

El 87.5% de los RN tratados con sildenafil recibió solo un ciclo de medicamento (2mg/kg/día por 6 dosis) y solo 1 paciente (6.2%) requirió 3 ciclos de sildenafil ( $p < 0.05$ ). Ver Cuadro 8.

Cuadro 8. Número de ciclos usados ciclos de sildenafil

		Tratamiento con sildenafil			TOTAL
		NO	SI		
CICLOS	NINGUNO	n	25	0	25
		%	100%	0	51.9%
	1 CICLO	n	0	14	14
		%	0	87.5%	34.1%
	2 CICLOS	n	0	1	1
		%	0	6.3%	2.4%
	3 CICLOS	n	0	1	1
		%		6.3%	2.4%
TOTAL		n	25	16	41
		%	100%	100%	100%

Al correlacionar el grado de HPPRN con el número de ciclos de sildenafil requeridos, se observó que el 100% de las HPPRN severas respondió con 1 ciclo de sildenafil siendo esto estadísticamente significativo ( $p=0.006$ ). ver cuadro 9

Cuadro 9. CICLOS DE SILDENAFILGRADO DE HPPRN

		GRADO DE HPPRN				
		LEVE	A	SEVERA	Total	
CICLOS DE SILDENAFIL	NINGUNO	Recuento	8	17	0	25
		% dentro de GRADO DE HPPRN	88.9%	68.0%	0.0%	61.0%
	1 CICLO	Recuento	1	6	7	14
		% dentro de GRADO DE HPPRN	11.1%	24.0%	100.0%	34.1%
	2 CICLOS	Recuento	0	1	0	1
		% dentro de GRADO DE HPPRN	0.0%	4.0%	0.0%	2.4%
	3 CICLOS	Recuento	0	1	0	1
		% dentro de GRADO DE HPPRN	0.0%	4.0%	0.0%	2.4%
Total		Recuento	9	25	7	41
		% dentro de GRADO DE HPPRN	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Se investigaron cardiopatías asociadas al diagnóstico de HPPRN y se observó que la persistencia de conducto arterioso estuvo presente en el 36.5% de los casos (15/41). Y que solo en 35.7% de los pacientes que presentaron PCA fueron tratados con sildenafil. Otras cardiopatías diagnosticadas en menor frecuencia fueron la CIV y miocardiopatía hipertrófica (cuadro 9). La insuficiencia tricúspidea fue reportada en el 34.1 (14/41) y en el 28.6% de los tratados con sildenafil. Ver Cuadro 10 y 11.

Cuadro 10. Cardiopatías asociadas y tratamiento con sildenafil

		CARDIOPATIAS ASOCIADAS					TOTAL	
		NINGUNA	PCA	CIV	PCA + CIV	MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA		
SILDENAFIL	<b>NO</b>	n	12	9	3	1	0	25
		%	54.5%	64.3%	100%	100%	0	51.9%
SILDENAFIL	<b>SI</b>	n	10	5	0	0	1	14
		%	45%	35.7%	0	0	100%	34.1%
TOTAL		n	22	14	3	1	1	41
		%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Cuadro 11. Frecuencia de insuficiencia tricúspidea con HPPRN

		INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA			TOTAL
			NO	SI	
SILDENAFIL	<b>No</b>	n	15	10	25
		%	55.6%	71.4%	61%
SILDENAFIL	<b>Si</b>	n	12	4	16
		%	44.4%	28.6%	39%
TOTAL		n	27	14	41
		%	100%	100%	100%

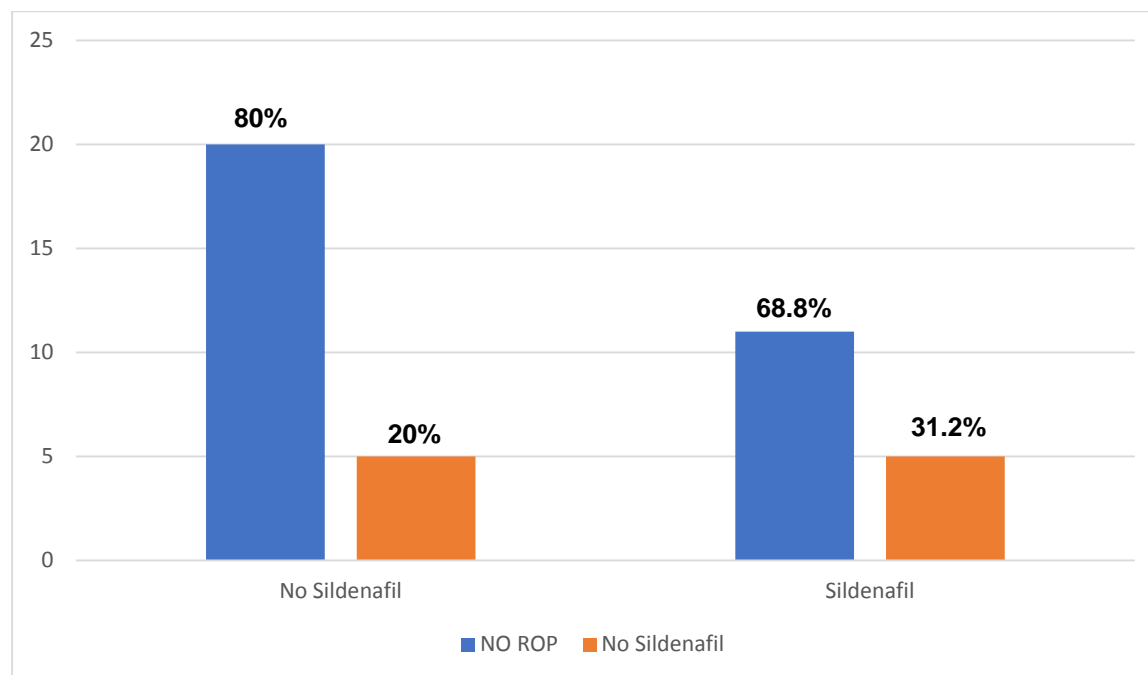
### TRATAMIENTO CON SILDENAFIL Y ROP

De los pacientes tratados con sildenafil solo el 31.2% desarrolló retinopatía de la prematuridad (5/16) (Chi cuadrada  $p=0.47$ ) y de estos casos de ROP 80% (4/5) tuvieron ROP más plus. Grafica 3, cuadro 12 Y 13

Cuadro 12. Diagnóstico de ROP y tratamiento con sildenafil

DIAGNOSTICO ROP	NO	n	TRATAMIENTO CON SILDENAFIL		TOTAL
			NO	SI	
NO		20	11	31	
		80%	68.8%	75.6%	
SI		5	5	10	
		20%	31.5%	24.4%	
TOTAL		25	16	41	
		100%	100%	100%	

Grafica 3. Pacientes con tratamiento con sildenafil y diagnosticados con ROP.

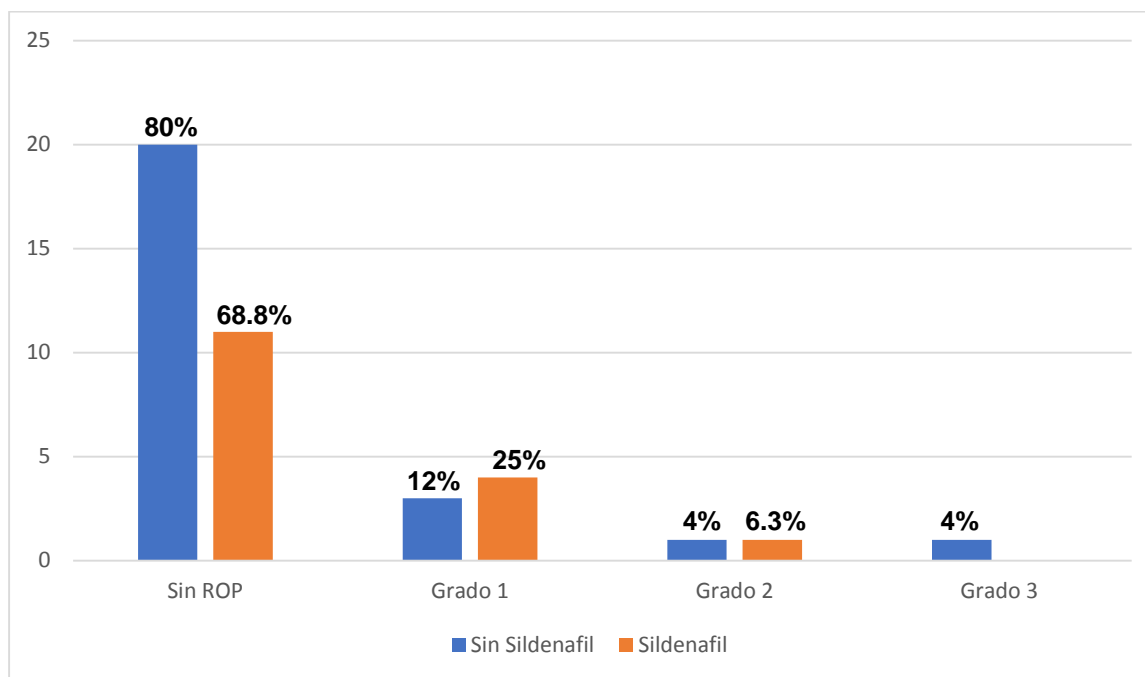


Cuadro 13. Retinopatía con enfermedad plus en tratados con sildenafil

		TRATAMIENTO CON SILDENAFIL			TOTAL
		NO	SI		
ROP Y PLUS	NO	n	20	11	31
		%	80%	68.8%	75.6%
ROP+ PLUS		n	3	4	8
		%	16%	25%	19.5%
ROP		n	1	1	2
		%	4%	6.2%	4.9%
<b>TOTAL</b>		<b>n</b>	25	16	41
		<b>%</b>	100%	100%	100%

Correlacionar el uso de sildenafil con los grados de ROP, se observó que el 25% de los tratados con dicho medicamento desarrolló ROP grado I (4/16) Y 6.2% (1/16) retinopatía del prematuro grado 2 ( $p=0.21$ ). Grafica 4 y cuadro 14.

Grafica 4. Grado de retinopatía que recibieron tratamiento con sildenafil.



Cuadro 14. Grado de retinopatía del prematuro y tratamiento con sildenafil

		TRATAMIENTO CON SILDENAFIL			
			NO	SI	TOTAL
GRADO DE ROP	SIN ROP	n	20	11	31
		%	80%	68.8%	75.6%
	GRADO 1	n	3	4	7
		%	12%	25%	17.1%
	GRADO 2	n	1	1	2
		%	4%	6.3%	
	GRADO 3	n	1	0	1
		%	4%	0%	2.4%
TOTAL		n	25	16	41
			100%	100%	100%

En cuanto al número de ciclos de sildenafil y el grado de ROP, se observó que el 28.6% de los que recibieron un ciclo desarrolló ROP Grado I y 7.1% grado 2, los pacientes que recibieron 2 y 3 ciclos no desarrollaron ROP ( $p=0.84$ ). Cuadro 15.

Cuadro 15. Grado de retinopatía del prematuro y ciclos de sildenafil

		CICLOS DE SILDENAFIL					
			NINGUNO	1 CICLOS	2 CICLOS	3 CICLOS	TOTAL
GRADO DE ROP	SIN ROP	n	20	9	1	1	31
		%	80%	64.3%	100%	100%	31
	GRADO 1	n	3	4	0	0	7
		%	12%	28.5%	0%	0%	17.1%
	GRADO 2	n	1	1	0	0	2
		%	4%	7.1%	0%	0%	4.9%
	GRADO 3	n	1	0	0	0	1
		%	4%	0%	0%	0%	2.4%
TOTAL		n	25	14	1	1	41
			100%	100%	100%	100%	100%

## CORRELACIONES

Se observó que a menor edad gestacional el uso de fase III de ventilación es mayor, el 100% de los menores de 28 SEG requirieron, y solo el 33.3% de los pretérminos tardíos utilizaron fase III ( $p = 0.026$ ), llama la atención que el 36.4% de los mayores de 37 SEG requirieron fase III. ver cuadro 15.

Cuadro 15. FASE DE VENTILACION Y EDAD GESTACIONAL

		EDAD GESTACIONAL				Total
		MENORES DE 28	28 a 33.6 SDG	34 a 36.6 SDG	37 a 41.6 SDG	
FASE DE VENTILACION	SIN 02	Número	0	0	0	1
		% SEG	0%	0.0%	0.0%	9.1%
FASE I		Número	0	1	1	5
		% SEG	0%	5.6%	11.1%	45.5%
CPAP		Número	0	4	5	1
		% SEG	0%	22.2%	55.6%	9.1%
FASE III		Recuento	3	13	3	4
		% SEG	100%	72.2%	33.3%	36.4%
Total		Número	3	18	9	11
		% SEG	100%	100%	100%	100%

Al correlacionar el grado de HPPRN con la necesidad de ventilación, se observa que el 85.7% de los RN con HPPRN severa requirieron fase III de ventilación, ( $p=0.14$ ) en tanto que en HPPRN leve el 44.4% estuvo en CPAP. Ver cuadro 16

Cuadro 16. FASE DE VENTILACION Y GRADO DE HPPRN

		GRADO DE HPPRN			Total
		LEVE	A	SEVERA	
FASE DE VENTILACION	SIN 02	Recuento	1	0	0
		% dentro de GRADO DE HPPRN	11.1%	0.0%	0.0%
FASE I		Recuento	1	6	0
		% dentro de GRADO DE HPPRN	11.1%	24.0%	0.0%
CPAP		Recuento	4	5	1
		% dentro de GRADO DE HPPRN	44.4%	20.0%	14.3%
FASE III		Recuento	3	14	6
		% dentro de GRADO DE HPPRN	33.3%	56.0%	85.7%
Total		Recuento	9	25	7

% dentro de GRADO DE HTAP 100.0% 100.0% 100.0% 100.0%

Al correlacionar el grado de HPPRN con el grado de ROP se observó que el 50% de los pacientes que desarrollaron ROP tuvieron antecedente de HPPRN moderada, solo el 20% de los RN con ROP tuvieron HPPRN severa. Ver cuadro 17

Cuadro 17. Correlación entre gravedad de HPPRN y diagnóstico de ROP

GRADO HAP			DIAGNOSTICO DE ROP		TOTAL
			NO	SI	
LEVE	n		6	3	9
	%		19.4%	30%	22.2%
MODERADA	n		20	5	25
	%		64.5%	50%	61.1%
SEVERA	n		5	2	7
	%		16.1%	20%	17.1%
TOTAL	n		31	10	41
	%		100%	100%	100%

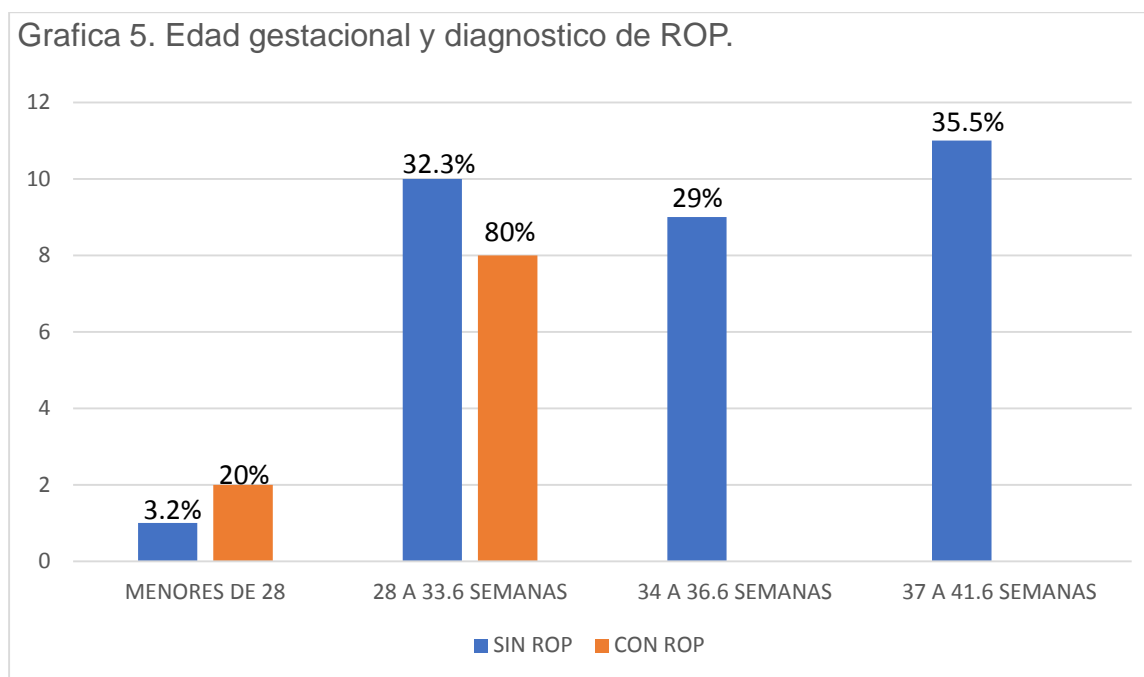
El 100% de los RN menores de 34 semanas tuvieron diagnóstico de ROP ( $p= 0.004$ ) con un total de 10 pacientes afectados menores de 34 semanas (10/21). Ver Gráfico 5. Ver cuadro 18

El 30% de los pacientes con diagnóstico de ROP estuvieron en fase II de ventilación y el 70% de los afectados con ROP tuvieron antecedente de haber estado en fase III de ventilación ( $p= 0.001$ ). Ver grafica 6 y cuadro 18

Cuadro 18. Edad gestacional y diagnóstico de retinopatía del prematuro.

Edad Gestacional			Diagnóstico de ROP		TOTAL
			NO	SI	
Menores de 28 semanas	n		1	2	3
	%		3.2%	20%	7.3%
28 a 33.6 SDG	n		10	8	18
	%		32.3%	80%	43.9%
34 a 36.6 SDG	n		9	0	9
	%		29%	0%	22%
37 a 41.6 SDG	n		11	0	11
	%		35.5%	0	26.8%
<b>Total</b>	n		31	10	41
	%		100%	100%	100%

Grafica 5. Edad gestacional y diagnostico de ROP.



Al correlacionar el grado de ROP con las fases de ventilación requeridas se observó que el RNP con diagnóstico de ROP grado III estuvo en fase III de ventilación, ningún RNP en fase I desarrollo ROP, 71.45 de los RNP con ROP grado I estuvo en fase III de ventilación. Ver cuadro 19 ( $p=0.85$ ).

Cuadro 19. Fases de ventilación y retinopatía del prematuro

Fases de ventilación		n	Grado de retinopatía del prematuro				Total
			SIN ROP	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	
<b>SIN O2</b>	n					1	
	%	1	0	0	0	2.4%	
<b>FASE I</b>	n	7	0	0	0	7	
	%	22.6%				17.1%	
<b>CPAP</b>	n	7	2	1	0	10	
	%	22.6%	28.6%	50%		24.4%	
<b>FASE 3</b>	n	16	5	1	1	23	
	%	51.6%	71.4%	50%	100%	56.1%	
<b>Total</b>	n	31	7	2	1	41	
	%	100%	100%	100%	100%	100%	

Al correlacionar la diferencia de promedio entre los días en las diferentes fases de ventilación entre los diagnosticados con y sin ROP se observó que significativamente los que tuvieron ROP estuvieron más días en Fase I, II y III. (Fase 3  $p= 0.001$ ). Ver cuadro 20

	DX DE ROP	N	Promedio (días)	DE
DIAS EN FASE III	NO	31	7.29	13.021
	SI	10	20.30	23.533
DIAS FASE II VENT	NO	31	3.39	5.841
	SI	10	21.40	31.038
DIAS FASE I VENT	NO	31	4.29	8.227
	SI	10	24.60	17.076

## DISCUSION.

En el hospital la incidencia de HPPRN fue de 5 casos por cada 1000 recién nacidos vivos lo cual es mayor a lo reportado en la literatura en uno los siguientes estudios donde se estima una incidencia de 2 casos por 1000 nacidos vivos <sup>(3,4)</sup>. En Estados Unidos y gran Bretaña, se estima que ocurre en 0.5 a 2 casos por cada 1000 nacidos vivos <sup>(3)</sup>. Fuloria y colaboradores reportan un rango en Estados Unidos de 0.4 al 6.8% <sup>(4)</sup>. Sun estudio reporta una incidencia de 5.4 por 1000 nacimientos de 34 a 36 semanas de gestación <sup>(83)</sup>. Sharma reporta una incidencia de 1.9 por 1000 nacimientos vivos (0.4-6,8/1000 nacimientos vivos) con una mortalidad entre 4 a 33%. <sup>(84)</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en Asia encontraron que existe mayor tasa de mortalidad en los menores de 34 semanas de gestación <sup>(85)</sup>.

En cuanto al género no hubo diferencia en este estudio siendo el género masculino discretamente más afectado por HPPRN con el 53.6%, no se describe en ninguna literatura sobre la diferencia entre hombres y mujeres. Tampoco hay datos sobre la prevalencia o incidencia correlacionada con la edad materna o culminación del embarazo. Solo un estudio realizado en Asia se reportó diferencia entre sexo, siendo los hombres más afectados (61.2%) <sup>(83)</sup>.

La edad poblacional más frecuente con diagnóstico de hipertensión pulmonar en nuestro hospital fue los prematuros menores de 34 semanas de gestación con 51.2% de los pacientes. La proporción de recién nacidos con HPPRN está relacionada inversamente proporcional con la edad gestacional, con una incidencia del 18.5% (rango entre 15.2 a 22.4%) en niños nacidos entre 22 a 24 semanas de gestación, comparados con 4.4% (3.8 a 5.2%) para aquellos que nacieron después de 27 semanas de gestación <sup>(86)</sup>.

Se reporta en nuestro estudio que el 39% de los pacientes con HPPRN fueron tratados. Los pacientes que presentaron hipertensión pulmonar severa el 100% recibió tratamiento, seguido de los pacientes que presentaron la forma moderada solo el 32% recibieron tratamiento y los pacientes que presentaron la forma leve de HPPRN solo recibieron 11.1%. Además, se observó que los menores de 34 semanas de gestación fueron los pacientes más expuestos a sildenafil (34.1% de los pacientes ingresados). El 87.5% de los pacientes tratados con sildenafil solo requirió un ciclo de tratamiento obteniendo una adecuada respuesta. Solo 1 paciente recibió 2 ciclos de tratamiento y 1 solo paciente requirió 3 ciclos de tratamiento. Un estudio reporta que el principal tratamiento para la HPPRN en Asia fue el manejo con ventilación de alta frecuencia junto óxido nítrico (NO) relacionado con agentes inotrópicos exceptuando en Pakistán y la India que fueron la excepción <sup>(85)</sup>. De los medicamentos administrados más frecuentes fueron el sildenafil y la milrinona <sup>(87)</sup>. En un estudio realizado en Qatar, donde se utilizó sildenafil a 2mg/kg/dosis contra placebo concluyo que el uso temprano de sildenafil seguido de iNO en casos de HPPRN pueden ser bien tolerados sin embargo no mostraron efectos adversos significantes <sup>(87)</sup>.

En Países Bajos un estudio reveló que 34% de los pacientes con hipertensión pulmonar tenían desarrollada enfermedad pulmonar crónica. La incidencia y prevalencia de la broncodisplasia severa e hipertensión pulmonar incrementa la supervivencia de 23 a 26 semanas de gestación y está asociada con hipertensión tardía (36 semanas de gestación corregidas) <sup>(88)</sup>. En un reciente metaanálisis la presencia de hipertensión pulmonar en recién nacidos prematuros fue asociada a una tasa más alta de mortalidad <sup>(88)</sup>.

La HPPRN prevalencia incrementa con menor edad gestacional (18.5%). ROP estadio 3 fue más prevalente en broncodisplasia pulmonar que en los grupos que no tuvieron broncodisplasia. Los pacientes con HPPRN que tuvieron compromiso en el peso, talla y la circunferencia cefálica, tuvieron mayores alteraciones en el neurodesarrollo incluyendo retinopatía del prematuro <sup>(89)</sup>. Los pacientes que presentaron ROP estuvieron expuestos a CPAP y Fase III de la ventilación (33/41) solo 10 tuvieron retinopatía del prematuro, 7 pacientes con grado 1, 2 pacientes con grado 2 y 1 paciente con grado 3. Se encontró además que los pacientes con retinopatía del prematuro fueron los menores de 34 semanas de gestación, ningún paciente mayor de 34 semanas de gestación presentó ROP <sup>(89,90)</sup>.

En este trabajo realizado en el Hospital de la Mujer Puebla se utilizó sildenafil en 16 pacientes diagnosticados con HPPRN. El 87.5% solo recibió un ciclo de tratamiento, 1 paciente recibió 2 ciclos y 1 paciente recibió 3 ciclos de tratamiento, de acuerdo con el grado de tratamiento, los pacientes que presentaron la forma grave de la HPPRN el 100% recibió tratamiento. El 100% de los pacientes menores de 28 semanas de gestación tuvo hipertensión pulmonar, los recién nacidos de 28 a 33.6 Semanas de gestación tuvieron hipertensión moderada 55.6% y 27.8% con HPPRN grave. Se ha estudiado el sildenafil como terapia para HPPRN, se encontró que ha disminuido la incidencia de broncodisplasia Pulmonar. En un estudio aleatorizado se usó sildenafil en niños prematuros. El estudio analizó sildenafil después de los 7 días de vida en niños con broncodisplasia. Los niños que recibieron de manera aleatoria requirieron ventilación mecánica por más tiempo, requirieron además esteroides posnatales más frecuente y tuvieron una alta incidencia de muerte comparada con el placebo. A pesar de las diferencias entre el sildenafil y el grupo placebo, no es estadísticamente significativa <sup>(91)</sup>.

En el Hospital de la Mujer encontramos 16 pacientes expuestos con sildenafil. Se observó que el uso del sildenafil fue directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad, reportando que los pacientes con la forma grave de la enfermedad estuvieron expuestos al 100%. Los menores a 34 semanas fueron los más expuestos de todos los pacientes tratados con sildenafil. El 66.7% de los recién nacidos menores de 28 semanas fueron tratados. El 55.6% de los RN entre 28 a 33.6 semanas y solo 18.2% de término recibieron tratamiento para HPPRN, se encontró además que solo 5 pacientes con ROP estuvieron expuestos a sildenafil de un total de 10 pacientes. No se encontró alguna relación entre el sildenafil y la progresión o aparición de ROP, al correlacionar el grado de ROP con el número de ciclos se observó que el 25% de los tratados desarrollo ROP grado 1 y Grado 2 6.2%. Ningún paciente con grado 3 estuvo expuesto a sildenafil. Al exponer a los pacientes con número de ciclos se encontró que 28.6% expuestos a 1 ciclo desarrollo

ROP. 7.1% grado 2; los pacientes expuestos a 2 y 3 ciclos no desarrollaron ROP. En un estudio realizado Samiee y colaboradores durante el 2003 a 2012 en niños expuestos a sildenafil, revisaron 57815 niños, los cuales 88 fueron expuestos con sildenafil, encontraron que no hay diferencia en quienes no estuvieron expuestos al tratamiento, concluyendo que no hay alguna asociación entre los pacientes con retinopatía del prematuro y el sildenafil <sup>(69)</sup>. En un estudio retrospectivo de casos y controles llevado en Australia, llevado por Fang & Konig, estudiaron a recién nacidos menores de 30 semanas concluyeron que el tratamiento con sildenafil no afecta la progresión de la retinopatía del prematuro o incrementan la necesidad de tratamiento con láser <sup>(91)</sup>. En base de datos de Cochrane en la revisión del 2017 concluyen que el tratamiento para la hipertensión pulmonar con sildenafil disminuye la mortalidad y el uso prolongado de oxígeno en lugares donde el óxido nítrico no está disponible, no se reportan alteraciones o incremento de complicaciones en la retina de los pacientes tratados <sup>(53)</sup>. En un estudio presentado por Aboudi donde encontraron 23 pacientes expuestos y 69 pacientes no expuestos a sildenafil encontraron que no hay una diferencia significativa en el desarrollo de retinopatía del prematuro y en los casos de control <sup>(89)</sup>. Grunwald en un estudio donde 15 hombres adultos voluntarios recibieron 100mg de citrato de sildenafil o un placebo, encontró con flujometría Doppler láser utilizado para medir la presión de sangre intraocular, encontró que no hubo cambios en la presión de perfusión del ojo, ni cambios circulatorios posterior al uso de sildenafil, concluyendo que no hay cambios en la retina del adulto, o cambios en la presión sistémica que alteren la perfusión ocular <sup>(92)</sup>. Cordell estudio los efectos del sildenafil o tadalafil durante 6 meses, encontrando que no hay diferencia significativa en los grupos que utilizaron placebo y el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa no encontraron anomalías anatómicas o funcionales asociadas a la toxicidad asociada con dosis diarias de tadalafil o sildenafil durante 6 meses de tratamiento <sup>(93)</sup>. En un estudio realizado por la universidad de Utah, donde evaluaron la seguridad ocular del sildenafil, encontraron que no hay cambios significativos asociados al uso crónico de sildenafil incluso en dosis superiores a 80mg tres veces al día <sup>(94)</sup>. En un estudio de modelo animal (ratones) se reporta que disminuye la vaso-obliteración y la neovascularización de la retina inducida por oxígeno <sup>(95)</sup>. Se encuentran casos aislados y reportes de caso sobre alteraciones en la retina en pacientes adultos. <sup>(96)</sup>

Se observó que el grado de ROP, el 50% de los pacientes tuvieron HPPRN, solo 20% de los RN con ROP tuvieron HPPRN severa. Los pacientes con HPPRN estuvieron mayormente expuestos a fase III de ventilación. El 100% de los RN menores de 34 semanas tuvieron diagnóstico de ROP con un total de 10 pacientes afectados. El 30% de los pacientes con diagnóstico de ROP estuvieron en fase II y 70% de los afectados con ROP tuvieron antecedentes de estar en fase III. Los pacientes que presentaron ROP grado III estuvieron en Fase III de ventilación. Los factores más importantes de riesgo son los prematuros y los recién nacidos con peso bajo al nacimiento. En un estudio en el McMaster Children's Hospital determinó que la incidencia de ROP en infantes de distantes edades de gestación. Concluyó una incidencia de ROP en 96% en neonatos menores de 24 semanas de gestación, una incidencia de 83.4% con edades comprendidas entre 25 a 26 semanas, 61.9% en edades de 27 a 28 semanas, 43.6% en neonatos de 29 a 30 semanas

y 34.1% en neonatos de 31 semanas o más <sup>(96)</sup>. El oxígeno es el factor de riesgo más conocido, un estudio reportó que variaciones de la saturación de oxígeno entre 85-89% contra 91 a 95% en 1316 recién nacidos reportó que existe menor incidencia de ROP en el grupo de saturación de 85-89%, la saturación mayor a 93% presentó un incremento del riesgo de retinopatía <sup>(52)</sup>.

A pesar de que no fue estadísticamente significativo, el número de paciente es expuestos a sildenafil y ROP, de los 5 pacientes que fueron tratados con sildenafil y presentaron ROP, 4 pacientes tuvieron tendencia de presentar enfermedad plus. Tendrá que analizar en otro estudio si existe una relación de la ROP con enfermedad plus y su relación con sildenafil. Abaudi y colaboradores encontraron que el sildenafil tiene una alta prevalencia para ROP grave en comparación quienes no recibieron tratamiento con sildenafil, la diferencia en niños con ROP entre los expuestos y no expuestos permanece incierta y se necesitan estudios para poder valorar esta asociación <sup>(89)</sup>.

## **CONCLUSIONES.**

- No se encontró relación entre el uso de sildenafil y el desarrollo de ROP.
- Los casos de retinopatía estuvieron relacionados con prematurez y uso de oxígeno y fase III de ventilación.
- El 100% de los RNP menores de ROP desarrolló algún grado de ROP
- El 50% de los RNP con ROP tuvo antecedente de HPPRN moderada
- El 70% de los RNP que requirió fase III de ventilación desarrollo ROP
- Los días de uso de O<sub>2</sub> fueron significativamente mayor en los RNP que desarrollaron ROP

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- RN: recién nacidos
- ROP: retinopatía del prematuro
- HPPRN: hipertensión arterial pulmonar recién nacido
- FDA: *Food Drug Administration*
- PDE-5: fosfodiesterasa 5
- PDE-6: fosfodiesterasa 6
- PGE: prostaglandina
- NO: óxido nítrico
- PGEI2: prostaciclina
- RDW: Ancho de distribución eritrocitaria
- PO2: presión parcial de oxígeno
- iNO: óxido nítrico inhalado
- ECMO: ventilación de membrana extracorpórea
- sNO: óxido nítrico sintetasa
- eNO: óxido nítrico endotelial
- GMP: guanosina monofosfato
- ECMO: oxigenación por membrana extracorporea
- cGMP: guanosina monofosfato cíclico

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Robledo-Cueto G, Mares Gutiérrez Y, de la Escosura Romero G, Torrez-Perez E, Cicero-Sabido R. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar. *Rev Ins Enf Resp Mex*. Vol. 17 Numero 1, Supl 1 enero-marzo 2004 P:s28-s39
2. Arias D, Narváez C. Atención al Recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. Elsevier: Repertorio de Medicina y Cirugía. 2016 octubre-diciembre. Vo. 25. Num.4. Páginas 219-227. NeoReviews. 2017 May; 18; e327.
3. Golombek S, Sola A, Legmus L. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertension Pulmonar Persistente del Recién Nacido,
4. Fuloria, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug. 22 4):22-6)
5. Mathew B, Lakshminrumha S. Persistent pulmonary Hypertension in the newborn. *Children (Basel)*. 2017 Jul 28. 4 (8):63.
6. Cassin S, Dawes GS, Mott JC, Ross BB, Strang LB. The Vascular resistance of fetal and newly ventilated lung of the Lamb. *J Physiol*. 1964 May. 171:61-79
7. Dawes GS, Mott JC, Widdcombe JG, Wyatt DG. Changes In the lungs of the newborn Lamb. *J Physion*. 1953 Jul. 121(1) 141-62
8. Berti A, Janes A, Furlan R, Macagno F. High prevalence of minor neurologic deficits in a long-term neurodevelopment follow-up of children with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn: a cohort study. *Ital J Pediatr*. 2010 jun 13. 36:45.
9. Schmidt HH, Schmidt PM, Stasch JP. NO and haem-independent soluble guanylate ciclasa activators. *Handb Exp Pharmacol*. 2009. 191:309-39.
10. Stach JP, Hobbs AJ. NO-independent haem-independent soluble guanylate ciclasa stimulators- *Handb Exp Pharmacol*. 2009. (191): 277-308.
11. Jaullard S, Larrue B, Dereuelle P et al. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitor on pulmonary vascular reactivity in fetal Lamb. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar. 81(3):935-42.
12. Villamor E, Le Cras TD, Horan MP, Halbower AC, Tudor RM, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am J physiol*. 1997 may. 272 (5 pt 1): L1013-20.
13. Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Abman SH, Clarke WR. Chronic pulmonary hypertension increase fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *AM J Physiol*. 1998 nov. 275 (5 pt): L931-41.
14. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies. Available at <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm283375.htm>. Accessed: December 14, 2011.
15. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension – urea-cycle intermediates, nitric oxide production and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. 2001 Jun 14. 344(24)1832-8.

16. Kaluarachchi DC, Smith CJ, Klein JM, Murray JC, Dagle JM, Ryckman KK. Polymorphisms in urea cycle enzyme genes are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2017 oct 4-
17. Galambos C, Mullen MP, Shieh JT, et al. Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion Carrier with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Aug. 54
18. Liu X, Mei M, Chen X, Et al. Identification of genetic factors underlying persistent pulmonary hypertension of newborn in a cohort of Chinese neonates. *Respir Res*. 2019 Aug 5. 20(1):174.
19. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006 Feb. 30 (1):34-43.
20. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc*. 2013 apr. 112(4):177-84.
21. Babooa N, Shi WJ, Chen C. Factors relating caesarean section of the newborn.. *World J pediatr*. 2017 Dec. 13 (6):517-27
22. Atkinson JB, Ford EG, Kitagawa H, Lally KP, Humphries B. Persistent pulmonary hypertension complicating cystic adenomatoid malformation in neonates. *J Pediatr Surg*. 1992 Jan 27 (1):54-6.
23. Robin H Steinhon, MD and Kathryn N Farrow, MD, PhD. Pulmonary hypertension in the neonates. *NeoReviews*. January 1, 2007. 8:e14-e21
24. r MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary Hypertension of Newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics*. 2017. 2017 Jan. 139 (1):e20161165.
25. Ong MS, Abman S, Austin ED, et al, for the Pediatric Pulmonary Hypertension Network and National Heart, Lung et al. Racial and ethnic differences in pediatric pulmonary hypertension: and analysis of the pediatric pulmonary hypertension Network Registry. *J Pediatr*. 2019 aug. 211:63-71. E6.
26. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al, for the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopment follow-up. *J Pediatr*. 2007 Mar. 150 (3):235-40,240e1.
27. Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, et al. Morbidity of persistent pulmonary hypertension of the newborn in the first year of life. *J Pediatr*. 2019 Aug 6.
28. Weijrman ME, van Furth AM, van der Mooren, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eu J Pediatr*. 2010 Oct. 169(10):119-9.
29. Sallam S, Natarajan G, Aggarwal S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn with D transposition of the great arteries: management and prognosis. *Congenit Hear Dis*. 2015 Nov 11.
30. Sagheb S, Spidarkish M, Mohseni SO, Movahedian A, Mosaywbi Z. Red Cell Distribution width as predictor of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2017 Dec 34(14):1442-6
31. Malowitz JR, Forsha DE, Smith PB, Cotten CM, Barker PC, Tatum GH. Right ventricular echocardiographic indices predict poor outcomes in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov 16 (11):1224-31.

32. Avman SH, Hansmann GF, Archer SL, Et al. Pediatric pulmonary hypertension: guideline from the American Thoracic Society and American Heart Association. 2015 Nov 24. 132 (21):2037-99.
33. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, GUnkel JH. Multicenter study of Surfactant (beractant) use in the treatment infants with severe respiratory failure. Survantata Term Infants Study Group. J Pediatr. 1998 Jan. 132(1)40-7.
34. Findlay RD, Tausch HW, Walther FJ. Surfact replacement therapy for meconium aspiration. Pediatrics 1996 Jan.97(1):48-52.
35. Brown KL, Shiram S, Ridout D et Al- Extracorporeal membrane oxygenation and term neonatal respiratory failure deaths in the United Kingdom compared with the United States: 199 to 2005. Pediatr Crit Care Med. 2010 Jan 11(1):60-5.
36. Hintz SR, Suttner DM, Sheeham AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased Use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): How new treatment modalities have affected ECMO utilization. Pediatrics. 2000 Dec. 106(6):1339-43.
37. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, et al. Inhaled oxidenitric reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persisten pulmonary hypertension of the newborn. Crit Care Med. 2000 Nov. 28(11):3722-7
38. Lazar DA, Cass DL, Olutoye OO, et al. The use Of ECMO for pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. J Surg Res. 2012 Oct. 177(2):263-7.
39. Wals-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000 jan. 105 (1 Pt)1:14-20.
40. Laffey JG, Engerbets D, Kavanagh BP. Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. Am J Respi Crit Care Med. 2000 Aug. 162 (2 Pt 1): 399-405.
41. Wung JT, James LS, Klichevsky E, James E. Management of Infants with severe respiratoru failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics. 1985 Oct. 76(4):488-94.
42. American Academy of Pediatrics. Commite on Fetus and Newborn. Use of Inhaled nitric oxide. Pediatrics. 2000 Aug. 106 (2 Pt 1):344-5.
43. Kinsella JP. Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxic respiratory failure: a randomised controlled trial. Lancet. 1999 sep 25. 354 (9184): 1061-5.
44. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, ed al. Inhaled nitric oxide fot the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: randomized, double-masked. Placebo-controlled, doce-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. Pediatric. 1998 Mar. 101(3 PT 1):325-34.
45. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et Al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med. 2000 Feb 17. 342(7)\_469-78.
46. Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH. Ogata E, deRegnier RA. Medical and Financial impacto f neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the oxide era. Pediatrics. 2009 Jan. 123(1):e17-24.
47. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with convetional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996 FEB 1. 334(5):296-301.

48. Berger-Caron F, PuetBoeuf B, Morissette G, et al. Inhaled epoprostenol for pulmonary hypertension treatment in neonates: a 12 year experience. *Am J perinatol.* 2018 Dec 14.
49. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WAm Levy PS. Survival In primary pulmonary hypertension with long -term continous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med.* 1994 Sep 15. 121(6):409-15.
50. Asman MJ, Witjes BC, Wildschut ED, Et al. Sildenafil exposure in neonates with pulmonay hypertension after administration via nasogastric tuve. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Mar. 95(2):F109-14
51. Nair J, Lakshminrisimbha S. Utodate on PPH: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014 Mar. 38(2):7891.
52. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane database Syst Rev.* 2007 Jul 18. CD005494.
53. Shah P, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10 CD005494,
54. Abman SH, Kinsella JP, Rosenwieg EB, et al. Implication of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Mart 15. (6):572-5.
55. Perez KM, Laughon M. Sildenafil in term and Premature Infants: a systematic review. *Clin Ther.* 2015 Nov 1. 37 (11):2598-2607.e1.
56. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE- Milrinone improve oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care.* 2006 Jun. 21 (2):217-22
57. Dakshunamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonolol.* 2005. 39(6):492-503.
58. Abman SH. Role of endothelin receptor antagonist in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Anny Rev Med.* 2009. 60:13-23.
59. Galie N, Rubin Lj, Hoeper M, et al. Treatment of patientes with mildlyn symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 jun 21. 371 (9630):2093-100.
60. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonist for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane database Syst Rev.* 2009 Jul 8. CD004434.
61. Mohamed WA, Ismail M. A randomized double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonay hypertension of the newborn. *J Perinatol.* 2012Aug. 32 (8):608-13
62. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Resulto f European post-marketing Surveillance of bosentan in pulmomnary hypertension. *Eur Resp J* 2007 Aug. 30(2):338-44.
63. Roman A, Gispert P, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Morell F. Resultados a largo plazo del tratamiento con Bosentan en hipertensión pulmonar arterial. *Arch Bronconeumologia.* 2''6, Vol-42. Núm. 12 paginas 616-620.
64. Shripada R, Bartle D & Sanjay P. Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn, *Expert Review of Cardiovascular Therapy,* 20108:6, 845-862, DOI: 10.1586/erc.09.186
65. Yaseen H, Darwich M, Hamdy H. Is Sildenafil an Effective Therapy in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension?. *J Clin Neonatol* 2012;1:171-5.

66. Distefano M, Sciacca L. Molecular physiopathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:6
67. Jung S, Johnstone, A, Khoja, Z, Rampakakis E, Lachapelle Pierre, Wintermark P. Sildenafil Improves Functional and Structural Outcome of Retinal Injury Following Term Neonatal Hypoxia-Ischemia. Investigative ophthalmology %. Visual Science. 2016;57 4306-4314.
68. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. Trans Am Ophthalmol Soc. July 27, 2015.
69. Samiee-Zafarghandy, S., van den Anker, J. N., Laughon, M. M., Clark, R. H., Smith, P. B., Hornik, C. P., & Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network Administrative Core Committee (2016). Sildenafil and retinopathy of prematurity risk in very low birth weight infants. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association, 36(2), 137–140.
70. Terry L. fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: ii. Report of cases—clinical aspects. Trans AmOphthalmol Soc. 1942;40:262-284. 2015 april 6.
71. Zepeda-Romero, J C Barrera-de-Leon, C Camacho-Choza, C Gonzalez Bernal, E Camarena-Garcia, C Diaz-Alatorre, J A Gutierrez-Padilla and C Gilbert Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico Br J Ophthalmol 2011 95: 1502-1505 originally published online June 7, 2011
72. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74(Suppl 1):35–49.
73. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID Jr. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1687–95.
74. Gergely K, Gerinec a. Retinopathy of prematurity—epidemics, incidence, prevalence, blindness. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(9):514-517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21180268>. accessed april 3, 2015.
75. L.M. Cauich-Aragón, M.A. De la Fuente-Torres. E. Sánchez-Buenfil, R. Farías-Cid. Caracterización Epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el hospital de la Amistad Corea-México. Periodo 2005-2014. *Perinatol Reprod Hum* 2017;31:21-7 –
76. Ashton, Ward B, Serpell G. effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954;38(7):397-432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1324374/>.
77. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol.* 2016;40:189–202
78. Acad. Dr. Luis Porfirio Orozco-Gómez, Dr. Iván Ruiz-Morfín, Dr. Andrés Lámbarry-Arroyo, Dra. María Verónica Morales-Cruz. Prevalencia de retinopatía del prematuro. 12 años de detección en el Centro Médico 20 de Noviembre
79. Prevalencia de retinopatía en el prematuro. Instituto Materno Infantil del Estado de México. Claudia Reyes Ambriz, Marisol Campuzano Argüello, Rosa Virgen Pardo Morales.

80. Cortés-Bejarano, F. Cortés-Morales E. Duarte-Nuñez D. Quesada-Campos. Retinopatía del prematuro. *Revista médica sinergia*. Vol 4, num 3 – marzo 2019 pp 38-49.
81. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit*. 2014;20:1647–53. OMS (2018)
82. Arandia Valdez Rubén, Villarroel Inturias Alejandro. Paradigmas de la neonatología. *Gac Med Bol [Internet]*. 2009 [citado 2018 Sep 21]; 32(2):5259.
83. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916 [[https:// doi.org/10.1183/13993003.01916-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018)]
84. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015;1:14. Published 2015 Jun 3. doi:10.1186/s40748-015-0015-4
85. Nakwan, N., Jain, S., Kumar, K., Hosono, S., Hammoud, M., Yahia Elsayed, Y. Bing, P. W. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, (2018). 1–11. doi:10.1080/14767058.2018.1536740
86. Steurer MA, Jellife-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics*. 2017 jan 139(1):e20161165.
87. Al Omar, S. Salama, H. Al Hail, M. Al Rifai, H. Bunahia, H. El kasem, W. Effect of early adjunctive use of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on the outcome of pulmonary hypertension in newborn infants. A Feasibility study. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, vol 9, no 3 pp. 251-259, 2019
88. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755–1764.
89. Aboudi, David et al. Sildenafil and Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia *The Journal of Pediatrics*, 2018 May. Volume 199, 16 – 21
90. Harnett ME, Lane RH. Effects of Oxigeno n the Development and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology an Strabismus*. 2013 06; 17(3):229-234
91. Fang AY, Guy KJ, König K The effect of sildenafil on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Perinatol*. 2013 Mar;33(3):218-21. doi: 10.1038/jp.2012.84. Epub 2012 Jul 5
92. Grunwald JE, Siu KK, Jacob SS, Dupont J. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the ocular circulation. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131(6):751-5.
93. Cordell WH, Maturi RK, Costigan TM, et al. Retinal Effects of 6 Months of Daily Use of Tadalafil or Sildenafil. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4):367–373. doi:10.1001/archophthalmol.2009.36
94. Wirostko, B. M., Tressler, C., Hwang, L. J., Burgess, G., & Laties, A. M. (2012). Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled

- trial and open label extension. *BMJ (Clinical research ed.)*, 344, e554. doi:10.1136/bmj.e554
95. Fawzi, A. A., Chou, J. C., Kim, G. A., Rollins, S. D., Taylor, J. M., & Farrow, K. N. (2014). Sildenafil attenuates vaso-obliteration and neovascularization in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(3), 1493–1501. doi:10.1167/iovs.13-13207
96. Anton M. Kolomeyer, MD, PHD Benjamin J. Kim, MD High-Dose Sildenafil-associated Acute Macular Neuroretinopathy Variant Department of Ophthalmology, Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania Saugstad OD. Oxigena n retinopathy of prematurity. *Journal of perinatology*. 2006 04 25;26(S1):S46-S50
97. Perez Krystle, Laughon Matthew. Sildenafil in Term and Premature Infants: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics/volumen 37, number 11, pages 2598-2607*. 2015.