

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**PARADIGMAS ACTUALES DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR
PERSISTENTE NEONATAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: CARLA SAMANTHA MUZHA ARÉVALO

DIRECTOR: DR. JUAN MANUEL GONZÁLEZ CÁRDENAS

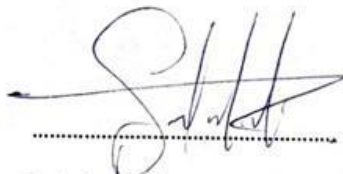
AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Carla Samantha Muzha Arevalo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302416284**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Paradigmas actuales de la hipertensión pulmonar persistente neonatal. Revisión sistemática**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **23 de julio de 2024**



Carla Samantha Muzha Arevalo

C.I. 0302416284

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR TESIS

Dr. Juan Manuel González Cárdenas

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo denominado: " Paradigmas actuales de la hipertensión pulmonar persistente neonatal. Revisión sistemática ", realizado por **Carla Samantha Muzha Arevalo** con el documento de identidad **0302416284** previo a la obtención del título de Medica ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 23 de Julio del 2024

Atentamente,



FORMA SUO DOCUMENTO por:
JUAN MANUEL
GONZALEZ CARDENAS

DR. JUAN MANUEL GONZALEZ CARDENAS

0301532222

DIRECTOR

DEDICATORIA

A mis padres, por ser mi resguardo y refugio, son la muestra de que la mejor herencia la simbolizan los valores transmitidos, son el fundamento de mi formación personal y académica, además de demostrarme su amor absoluto y a perseverar en las adversidades.

A mi hijo, por ser mi fortaleza y sostén durante el trayecto recorrido hasta ahora, eres el faro que guía mi sendero, quien sujeta mi mano y con quien dibujo mi destino.

AGRADECIMIENTO

A Dios y la Virgen del Carmen por haberme dotado con don de la ciencia y fortaleza necesaria para culminar mi profesión, sueño, meta y realidad anhelada desde la infancia.

A mi madre Mery y padre Milton, infinitas gracias por ser brindarme la oportunidad de seguir mi sueño, por manifestar claridad y firmeza en mi vida. Son ejemplar de amor inquebrantable, sacrificio y dedicación.

A Sebastián, gracias por ser mi inspiración y motivo de superación, eres mi ángel, mi faro en todo momento, este logro es tributo de mi eterno amor.

A María Belén, infinitas gracias por tu apoyo incondicional, por depositar toda su confianza en mí, incluso cuando yo dudaba. Gracias por tus consejos infinitos, eres mi persona inquebrantable y modelo a seguir.

A mis tíos, mi gratitud eterna por ser quienes me protegieron en todo momento brindándome su mano para seguir de pie en las adversidades.

A mis amigos y colegas, por ser parte de este viaje académico, infinitas gracias por contribuir en esta experiencia inolvidable.

A la Universidad Católica de Cuenca por que la excelencia no es un acto, es un hábito y cada uno de sus docentes aporta en ello, además de haber sido guía en el laberinto académico.

Paradigmas actuales de la hipertensión pulmonar persistente neonatal. Revisión Sistemática

Carla Samantha Muzha Arevalo, Juan Manuel González Cárdenas

Universidad Católica de Cuenca, csmuzhaa84@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN), es una afección heterogénea, asociada a una mortalidad significativa, está delimitada por un defecto en la circulación fetal-neonatal provocando cianosis, hipoxemia y acidosis respiratoria, el manejo farmacológico busca reducir la resistencia pulmonar vascular, por ello la primera línea de tratamiento es el Óxido Nítrico, Sildenafil, la segunda línea destaca Bosentan, Treprostinil, Iloprost y la Adenosina e Hidrocortisona son empleadas como tercera línea de tratamiento eficaces en HPPN refractaria. El empleo de estos agentes orales está limitado la nula adquisición del sistema de salud debido a su costo elevado resultando ineludible conocer las modalidades de tratamiento alternativas en la HPPN. **Objetivo:** Analizar los actuales paradigmas farmacológicos asociados a HPPN mediante una revisión sistemática. **Metodología:** Es una investigación de carácter descriptivo, cualitativo, inductivo, vinculado a la declaración PRISMA. El número de artículos de texto completo evaluados para su elegibilidad fueron 25 de las diversas bases científicas como Cochrane, Scopus, Pubmed, Proquest, Taylor & Francis, UptoDate y Web of Science. **Resultados:** La seguridad y eficacia de las terapias farmacológicas se fundamentan en sus cuatro vías de acción (GMPc, PDE tipo 5 y 3, PC y ET) destacando: Treprostinil que reduce el riesgo de interrupción del tratamiento junto a ello demostró su eficacia en politerapia con el Óxido Nítrico; Bosentan que aumenta la tasa de mejoría clínica e induce un riesgo de toxicidad hepática, no obstante, estos medicamentos precisan una mayor evidencia en neonatos.

Palabras clave: Sildenafil, Óxido Nítrico, Treprostinil, Bosentan, Selexipag.

Current Paradigms of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. A Systematic Review

Carla Samantha Muzha Arevalo, Juan Manuel González Cárdenas

Catholic University of Cuenca, csmuzhaa84@est.ucacue.edu.ec

ABSTRACT

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is a heterogeneous condition associated with significant mortality; it is delimited by a defect in the fetal-neonatal circulation causing cyanosis, hypoxemia, and respiratory acidosis; pharmacological management seeks to reduce pulmonary vascular resistance. Therefore, the first line of treatment is Nitric Oxide, Sildenafil; Bosentan, Treprostinil, Iloprost, Adenosine, and Hydrocortisone are highlighted as second and third-line treatments for refractory PPHN. However, the use of these oral agents is limited due to their high cost, necessitating the exploration of alternative treatment modalities for PPHN. The use of these oral agents is limited by the lack of acquisition by the health system due to their high cost, making it unavoidable to know the alternative treatment modalities in PPHN. *Objective:* To analyze the current pharmacological paradigms associated with PPHN through a systematic review. *Methodology:* This is a descriptive, qualitative, inductive research linked to the PRISMA statement. Twenty-five full-text articles were evaluated from various scientific databases such as Cochrane, Scopus, PubMed, Proquest, Taylor & Francis, UpToDate, and Web of Science. *Results:* The safety and efficacy of pharmacological therapies are based on their mechanisms of action (cGMP, PDE type 5 and 3, PC, and ET). Treprostinil, which reduces the risk of treatment discontinuation, has shown effectiveness in combination therapy with Nitric Oxide. Bosentan increases the rate of clinical improvement but poses a risk of liver toxicity; however, further evidence is needed for these medications in neonates.

Keywords: Sildenafil, Nitric Oxide, Treprostinil, Bosen



ABREVIATURAS

HPPN: Hipertensión pulmonar persistente neonatal

RN: Recién nacido

IPDE: inhibidores de la fosfodiesterasa

GMPc: Monofosfato de guanosina cíclico

PDE: Fosfodiesterasa

PC: Prostaciclina

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ON: Óxido Nítrico

GTP: Trifosfato de guanosina

ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea

SDRN: Síndrome de dificultad respiratorio neonatal

SALAM: Síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial

RPPM: Rotura prematura prolongada de membranas

HDC: Hernia diafragmática congénita

TTN: Taquipnea transitoria del recién nacido

FDA: Food and Drug Administration

APGAR: Método de evaluación de la adaptación y vitalidad del neonato

PPM: Partes por millón

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	8
ABREVIATURAS.....	9
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
HIPOTESIS	3
OBJETIVOS.....	4
DISEÑO METODOLOGICO	5
6.1 FUNDAMENTACION TEÓRICA	14
6.1.1 Definición	14
6.1.2 Epidemiología	14
6.1.3 Factores de riesgo	17
6.1.3.1 Factores de riesgo maternos	17
6.1.3.2 Factores de riesgo neonatales	17
6.1.4 Etiología	17
6.1.4.1 HPPN Secundaria	17
6.1.4.2 HPPN Primaria	18
6.1.5 Fisiopatología.....	19
6.1.6 Clínica	21
6.1.7 Diagnóstico Diferencial.....	22
6.1.8 Diagnóstico.....	22
6.1.8.1 Exámenes de Laboratorio	22
6.1.8.2 Estudios de imagen.....	22
6.1.8.2.1 Radiografía de tórax.....	22
6.1.9.1 Ventilación mecánica neonatal	24
6.1.9.2 Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).....	25
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
ANEXOS.....	34
BIBLIOGRAFÍA	36

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN), es un síndrome clínico que engloba diversos trastornos pulmonares y cardiacos que convergen posterior a una inadecuada adaptación circulatoria en el alumbramiento, está representado por tres hallazgos: el primero es la incremento en la firmeza de la vasculatura pulmonar, seguido de un derivación extrapulmonar de derecha hacia izquierda por medio del orificio oval o del conducto arterioso persistente, desencadenando hipoxemia persistente severa con acidosis y finalmente una cianosis generalizada (1-3).

A nivel global la prevalencia de esta afección clínica fluctúa en 2 a 6 por cada 1000 recién nacido (RN), con una tasa de mortalidad entre el 4 y 33%. En Estados Unidos la incidencia es de 0.4 a 6.8 por cada 1000 RN, en el Ecuador la incidencia es de 1 por cada 500 neonatos y está directamente ligada a otras patologías neonatales de origen adquirido o congénito prevalentes en el país como el síndrome de dificultad respiratorio neonatal (SDRN) que corresponde al 18.1%, síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM) al 7.7%, hernia diafragmática (HD) 4,6 % por cada 100 RN. El diagnóstico de la HPPN se basa en el ecocardiograma doppler, que es considerado como estándar de oro, ya que además de revelar hallazgos cardinales de la HPPN es útil para descartar una cardiopatía congénita (3-5).

En la actualidad las intervenciones terapéuticas en la HPPN se sustenta en el estudio de cuatros diferentes vías; la primera es la vía de la prostaciclina en los que intervienen los agentes de la vía de la prostaciclina (Treprostinil, Iloprost, Selexipag), la segunda es la vía de la endotelina regida por los receptores opuestos de endotelina (Bosentan, Ambrisentan), la tercera es la vía del monofosfato de guanosina cíclico (óxido nítrico), finalmente la vía los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, tadalafil) y tipo 3 (Milrinona). En consecuencia, esta pesquisa médica pretende establecer los paradigmas actuales de la HPPN en respuesta a las prostaciclina y los antagonistas de los receptores de endotelinas puesto que la eficacia del óxido nítrico y el sildenafil han sido comprobada y aplicada (2-5,6).

JUSTIFICACIÓN

La comunidad científica ecuatoriana relata que la incidencia de HPPN es 1 por cada 500 neonatos y que está directamente relacionada con el síndrome de dificultad respiratoria del RN plasmando una mortalidad del 18.1%. A escala global 6 de cada 1.000 RN padecen HPPN demostrando una tasa de mortalidad que fluctúa en 4 y 33%. La incidencia en Estados Unidos es de 0.18 % por cada 1000 con una mortalidad al año del 7.6 %, en contraste con las cifras de los países asiáticos que refiere una incidencia de 4.6 por cada 1000 RN. La diferencia marcada en la mortandad reside en las restringidas tecnologías de soporte modernas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) puesto que su uso en países en subdesarrollos es limitada o nula como sucede en el Ecuador, junto a ello a nivel nacional se describen la eficacia de los agentes farmacológicos implicados en la vía del ON e IPDE tipo 5, en contraste, se revela la abolida evidencia de los fármacos de implicados en la vía de las prostaciclina y de los antagonistas de los receptores de endotelina demostrando la relevancia de este estudio (1-3).

HIPOTESIS

Los paradigmas en la hipertensión pulmonar neonatal residen en el estudio de la vía de acción farmacológica (endotelina y prostaciclina), postulando el uso de Treprostinil y Bosentan como tratamiento eficaz de esta entidad clínica, evidenciando una reducción en la mortalidad neonatal y estancia hospitalaria.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Analizar los actuales paradigmas terapéuticos asociados a la hipertensión pulmonar persistente neonatal, mediante la revisión de artículos científicos de alta significancia estadística.

Objetivos Específicos

- Establecer el mecanismo de los fármacos empleados en la hipertensión pulmonar persistente neonatal.
- Describir los paradigmas de los fármacos agrupados en la vía de las prostaciclina y endotelina para actualizar en manejo de la hipertensión pulmonar persistente neonatal.
- Elaborar un algoritmo sobre el manejo terapéutico de la hipertensión pulmonar persistente neonatal, mediante la revisión exhaustiva de apartados científicos.

DISEÑO METODOLOGICO

Diseño y tipo de investigación

Este práctico estudio se fundamenta en una indagación de carácter descriptivo, cualitativo, retrospectivo, junto a ello sigue la normativa propuesta por la declaración PRISMA mediante la pesquisa de artículos científicos con índices de impacto.

Esta búsqueda explora 3 metaanálisis, 10 ensayos clínicos aleatorios, 7 revisiones sistemáticas y 5 guías de práctica clínica de significancia estadística, por lo que se efectuó una estrategia de indagación en la base de datos (Tabla 1) que posterior a los disímiles filtros fueron solidificados en un esquema de flujo (figura 1), consecutivamente se procedió a la determinación de los apartados con su concerniente base de datos, año de publicación, autor, idioma, título, objetivos, resultados (Tabla 2), de igual manera en la (tabla 3) adicional a los parámetros establecidos cuenta con el cuartil de las revistas consultadas en la discusión de esta revisión sistemática. En virtud a la conservación de resultados significativos se aplicará una interpretados según los niveles de certeza y grados de recomendación.

Base, idioma y palabras clave

Se desarrolló una exploración y una elección de enumeraciones en diversas bases de datos como: COCHRANE, SCOPUS, PUBMED, PROQUEST, TAYLOR & FRANCIS UPTODATE Y WEB OF SCIENCE. Se efectuó un análisis de numerosos descriptores en ciencias de la salud como: “Endotelinas en recién nacidos” “Hipertensión pulmonar persistente” “Prostaciclina en neonatos” “Treprostinil” “Bosentan” “Fármacos en HPPN” “insuficiencia respiratoria”. Este cotejo toma referencia publicaciones en inglés, español y portugués desde el año 2020 hasta el presente período.

Criterios de inclusión y exclusión

Los juicios de inclusión están enraizados con las publicaciones sintetizadas de las bases de revistas indexadas cuyas variables de estudio epidemiología, tipo de HPPN (primaria o secundaria), diagnóstico y tratamiento (monoterapia o politerapia), mecanismo o vía farmacológica. Los criterios de exclusión fueron todas aquellas publicaciones que en su metodología excluyen el tipo de estudio, intervalo de confianza y valor P además de aquellos que no revelaban el rango de año señalado en adelante.

Tabla 1: Destreza de indagación en la base de datos

	Método de búsqueda		Idioma	Tipo de Documento	Número
COCHRANE	Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn	109	Inglés, español	Revista Científica	9
				Protocolo	1
				Ensayos	199
SCOPUS	Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn	706	Inglés, Chino, Español	Revista Científica	45
PUB MED	Neonatal persistent pulmonary hypertension	491	Inglés, español	Metaanálisis	11
				Revisión Sistemática	14
				ECA	12
TAYLOR Y FRANCIS	Treatment of persistent neonatal pulmonary hypertension	313	Inglés, español	Revista Científica	5
				Metaanálisis	3
PROQUEST	Tratamiento en la hipertensión pulmonar persistente neonatal	139	Inglés, español, portugués	Revista Científica	23
WEB OF SCIENCE	Hipertensión pulmonar persistente neonatal	1350	Inglés, español	Artículo de revisión	56
UPTODATE	Treatment of persistent neonatal pulmonary hypertension	46	Inglés, español	Artículo de revisión	4
				Guías de práctica clínicas	6

Figura 1: Esquema de flujo de elección de publicaciones.

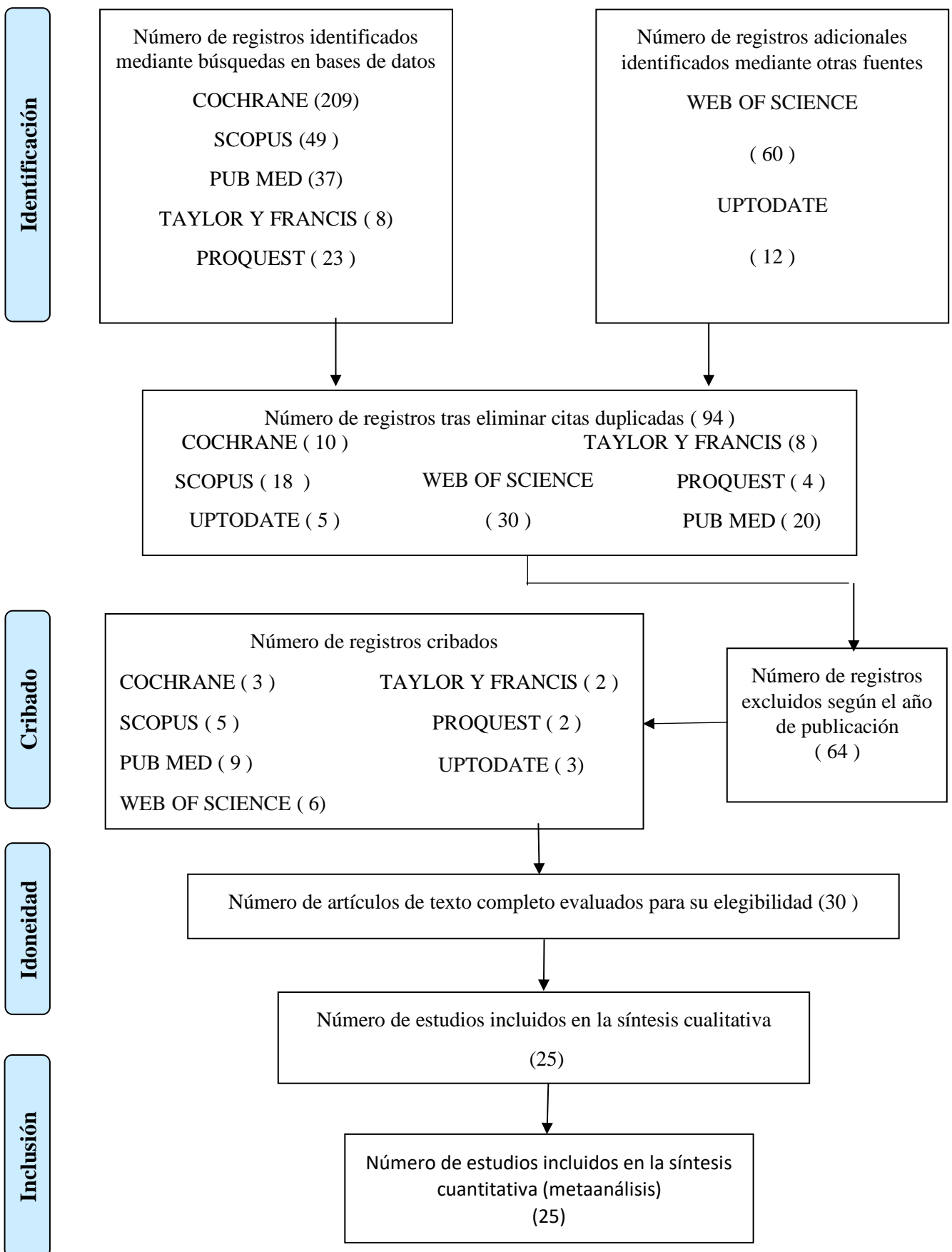


Tabla 2: Caracterización de los artículos con su respectiva base de datos, publicado en, Autor/s de la publicación, año de publicación, Idioma, año, título, objetivos, resultados.

	N°	Base de datos	Publicado en:	Autor/s de la publicación	Año	Título	Objetivos	Resultados
Definición	1	WEB OF SCIENCE	Perinatol Reprod Humana	Carrera-Muñíos S, Reyes-Hernández KL, Fernández-Carrocer LA, Cordero-González G, Reyes-García D et al.	2022	Evolución de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en una unidad de cuidados intensivos neonatales.	Conocer la frecuencia, evolución y morbilidad de la enfermedad.	Los autores desarrollaron un estudio retrospectivo, analítico, observacional basado en t de Student, chi cuadrada, OR, IC95% , programa SPSS, en que tomaron en cuenta pacientes de la UCIN con diagnóstico ecográfico de HPPN, en el periodo de 2016-2021, la muestra se clasifico en grupo A (44 pacientes sobrevivientes) y B (27 pacientes fallecidos) en relación a la farmacoterapia empleada la politerapia no redujo el riesgo de mortalidad (OR: 0.877; IC 95%: 0.56-1.36; p = 0.55) , no obstante, la monoterapia resulto efectiva los medicamento usados fueron la Milrinona 48.48% (n = 15), seguida de Sildenafil, 45.16% (n = 14), y por último óxido nítrico, 6.45% (n = 2) , junto a ello el 88.1% desarrollaron displasia pulmonar.
Epidemiología	2	WEB OF SCIENCE	Pol. Con.	León-Zambrano JS, Mina-Lastra VJ et al	2023	Incidence of Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn in the Neonatal Intensive Care Unit	Describir el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.	León et al, posterior a la recolección de datos bibliográficos relata que la incidencia es de por 2 por cada 1000 RN, con relación al diagnóstico el ecocardiograma es estudio con mayor sensibilidad y especificidad. Lo sobresaliente con relación al tratamiento es el uso de prostaciclina en aerosol asemejándose al óxido nítrico inhalado, induciendo de esta manera la relajando la arteria pulmonar.
	3	WEB OF SCIENCE	BUAP	Barrera Fernández A.	2022	Incidencia y factores de riesgo asociados a HPPN.	Determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a la de HPPN.	El autor refiere que en los 74 expedientes con diagnóstico de HPPN la incidencia en sexo masculino fue de 54%,el 74% nacieron por vía alta y el 58% pretérmino. En cuanto a los factores de riesgo maternos el rango de edad materna fue de 25-30 años, el 47% presentaron IVU, el 34% preeclampsia y un 15% diabetes materna, sólo 3 madres tenían antecedente de asma y 1 de consumo de tabaco.
	4	WEB OF SCIENCE	MSP	Lovato Raquel	2020	Gaceta epidemiológica mortalidad evitable	Establecer la mortalidad neonatal SE1 a SE 30 Ecuador 2020.	El presente artículo describe la mortalidad neonatal en el Ecuador a través de la vigilancia epidemiológica en las 9 zonas del Ecuador con sus respectivas provincias, tomando en cuenta variables como los hospitales con mayor incide de mortalidad neonatal, sexo, casos de muerte neonatal según el Apgar, edad gestacional o días de vida neonatal, controles prenatales, tipo de parto, y la residencia de la madre. Bajo este preámbulo las principales causas de muerte neonatal es la Inmadurez tanto extrema como moderada, y el síndrome de dificultad respiratoria debido a la causa de inmadurez, índice propuesto por la zona 8 -Guayas-H.G.O.Universitario con 77 caos seguida por la Zona 9-Pichincha H.G.O.Isidro Ayora con 54.
Diagnostico	5	Scopus	Clin Perinatol	Singh Y, Lakshminrusimha S	2021	Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn	Revisar la fisiopatología y los cambios hemodinámicos que ocurren en la HPPRN.	Los autores relatan que la fisiopatología es dinámica, compleja y multifactorial, proponen que el sello distintivo de la patología es el aumento de RVP , evento filiado a vasoconstricción pulmonar anormal, hipoplasia pulmonar, policitemia y remodelación de la vasculatura pulmonar. Al comprender las vías bioquímicas alteradas la práctica clínica ha pasado de hiperoxigenación-hiperventilación-alcalosis a estrategias mejoradas de ventilación suave para optimizar el reclutamiento pulmonar y permitir la

Fisiopatología- Etiología							hipercapnia permisiva, el uso temprano de ONi y la terapia con surfactante, y evitar la hipoxia-hiperoxia. Estos cambios han llevado a una disminución sustancial en el número de bebés con HPPRN que requieren ECMO por trastornos respiratorios. Zs5	
	6	UpToDate	UpToDate	Stark Ann, Eichenwald Erick.	2024	Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): Management and outcome	Describir el diagnóstico y tratamiento de la HPPN.	Stark et al, describe el manejo sistemático de la patología enfocando en el entorno de atención según: el grado de severidad, soporte respiratorio (Oxígeno suplementario, ventilación mecánica convencional, ventilación mecánica de alta frecuencia), terapia vasodilatadora pulmonar a base de óxido nítrico que redujo la necesidad de ECMO y mortalidad RR de 0,6; IC del 95 %: 0,5 a 0,71. El sildenafil enteral mejoró la oxigenación y redujo la mortalidad RR de 0,27; IC del 95 %: 0,12 a 0,61 y el uso de surfactante beneficio absoluto fue mayor entre los pacientes con SALAM o sepsis, mientras que los pacientes con HPPRN primaria aislada tuvieron sólo un beneficio modesto.
Diagnostico - Tratamiento Diagnostico	7	PubMed	Seminars in Fetal and Neonatal Medicine	More K, Soni R, Gupta S	2022	The role of bedside functional echocardiography in the assessment and management of pulmonary hypertension	Determinar la eficacia de la ecocardiografía funcional a pie de cama en la evaluación y el tratamiento de la hipertensión pulmonar.	La ecocardiografía funcional de cabecera se considera una herramienta esencial para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar de moderada a grave en RN pretérmino a término La primera evaluación ecocardiográfica debe incluir un análisis secuencial segmentario para excluir una cardiopatía congénita cianótica, Los neonatólogos que realicen el examen deben estar capacitados para evaluar en serie las presiones pulmonares, la resistencia vascular pulmonar, las derivaciones fetales y la función cardíaca para guiar el manejo y titular los inotrópicos y los vasodilatadores pulmonares.
	8	PubMed	Seminars in Fetal and Neonatal Medicine	Cookson MW, Abman SH, Kinsella JP, Mandell EW	2022	Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension	Establecer las estrategias vasodilatadoras pulmonares en neonatos con IRA hipoxémica aguda e hipertensión pulmonar.	El uso de modelos animales preclínicos de hipertensión pulmonar ha contribuido significativamente a nuestra comprensión de la fisiología neonatal de transición y al desarrollo de terapias para la hipertensión pulmonar. A pesar de los avances en nuestra capacidad para cuidar a los bebés con HPPRN, estos bebés siguen teniendo un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad. Si bien el iNO es una terapia efectiva para muchos neonatos, hay algunos con una respuesta inadecuada, lo que enfatiza la complejidad de la arteria pulmonar y el tejido liso.
	9	PubMed	Frontiers in Pediatrics	Martinho S , Adão R , Adelino L, Brás-Silva C.	2020	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: mecanismos fisiopatológicos y nuevos enfoques terapéuticos	Centrar en el conocimiento actual sobre las vías alternativas y novedosas involucradas en la patogénesis de la HPPRN.	Los autores refieren que el Sildenafil, prostaglandinas, milrinona y bosentan, actúan como vasodilatadores, además de los glucocorticoides, que desempeñan un papel en la reducción de la inflamación, han mostrado efectos beneficiosos potenciales en los recién nacidos con HPPRN.

Tratamiento	10	UpToDate	UpToDate	Mullen Mary	2023	Pulmonary hypertension in children: Management and prognosis.	Revisar el tratamiento y el pronóstico de la HP en niños.	El autor describe las clases de medicamentos empleados en la terapia dirigida a la HP en infantes incluyen bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, antagonistas de los receptores de endotelina y análogos de prostaciclina, bajo esta premisa el estudio sugiere que en pacientes de alto riesgo se incluya un análogo de prostaciclina parenteral como <u>treprostini</u> l o <u>epoprostenol</u> en lugar de terapia oral sola (Grado 2C). Para la mayoría de los pacientes de bajo riesgo no reactivos, sugiere el tratamiento inicial con un inhibidor de la PDE5 oral (sildenafil , tadalafil) en lugar de otros agentes (Grado 2C). En relación a los pacientes con vasorreactividad documentada mediante cateterismo cardíaco, sugerimos una prueba inicial de terapia con BCC como nifedipina , amlodipina o diltiazem pero no verapamilo) (Grado 2C).
-------------	----	----------	----------	-------------	------	---	---	---

Tabla 3: Caracterización de los artículos con su respectiva base de datos, revista, cuartil, autor, año de publicación, título, objetivos, resultados.

	N°	Base de datos	Revista	Cuartil	Autor	Año	Título	Objetivos	Resultados
Discusión	11	Taylor & Francis	Pharmacogenomics Pers Med.	Q1	Coons JC, Empey PE	2023	Pharmacogenomics in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension: Current Perspectives	Proporcionar un enfoque individualizado del manejo de la hipotensión sistémica en recién nacidos a término con	Los autores refieren que los enfoques farmacoterapéuticos actuales se basan en las vías de administración (intravenosa, subcutánea, oral e inhalada). La vía de la guanilato ciclasa-monofosfato de guanosina cíclico, soluble en óxido nítrico se puede mejorar mediante inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 con fármacos como sildenafil, tadalafil. La vía de la endotelina-1 se puede atenuar mediante antagonistas de los receptores de endotelina no selectivos como bosentan, macitentan y selectivos ambrisentan. Por último, la vía de las prostaciclina se puede aumentar mediante análogos de prostaglandinas mediante el empleo de epoprostenol, treprostini, iloprost y agonistas selectivos del receptor IP por ejemplo selexipag.
	12	Taylor & Francis	Expert Review of Clinical Pharmacology	Q1	Wei Zhang, Yue-E Wu, Xiao-Yan Yang Et al.	2020	Fármacos orales utilizados para tratar la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	Establecer el uso de bosentán, sildenafil y tadalafil para tratar la HPPRN su eficacia, seguridad y farmacocinética.	El presente artículo analiza los ensayos clínicos aleatorizados demostrando que el iNO y ECMO son los estándares de oro de PPHN. Sin embargo, el alto costo y la experiencia sofisticada limitan su uso en países de bajos ingresos. El uso de agentes orales (bosentán, sildenafil y tadalafil) están ampliamente recomendados, finalmente el selexipag es un nuevo agente oral de prostaglandinas también tiene potencial terapéutico en la HPPRN, En comparación con las prostaglandinas orales tradicionales, selexipag es un agonista oral selectivo del receptor de prostaciclina por lo que no afecta a otros receptores de prostanoides.
	13	Scopus	BMC Pediatrics	Q2	Siefkes HM, Lakshminrusimha S.	2023	Manejo de la hipertensión pulmonar neonatal: una encuesta de unidades de cuidados intensivos neonatales en la India	Evaluar las estrategias actuales de diagnóstico y manejo utilizadas para la HPPRN en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de la India.	Siefkes et al, ejecutaron un estudio dirigido a neonatólogos que laboraban en UCIN en la India para medir su criterio diagnóstico y estrategia de tratamiento mediante una encuesta en línea, por ello se estima que se practica ecocardiografía neonatal dirigida (TnECHO) en el 80% de las unidades. Las estrategias de manejo más comunes que se siguieron fueron vasodilatadores pulmonares (88,1 %), inotrópicos (85,6 %), ventilación convencional (68,6 %) y ventilación de alta frecuencia (59,3 %). El vasodilatador pulmonar preferido fue sildenafil (79%) y el agente inotrópico fue milrinona (32%). Solo el 25% de los encuestados informó el uso de iNO. Ninguna de las unidades participantes utilizó oxigenación por membrana extracorpórea.

Discusión	14	Scopus	European Journal of Pediatrics	Q1	Fortas F, Di Nardo M, Yousef N et al.	2021	HPPRN potencialmente mortal refractaria al óxido nítrico: propuesta de un algoritmo terapéutico racional.	Proporcionar un algoritmo clínico racional para guiar el tratamiento de la HPPRN refractaria basado en el asesoramiento de expertos y los conocimientos más recientes de patobiología y farmacología.	Los autores proponen un algoritmo terapéutico basado en la división los vasodilatadores pulmonares en primera línea y segunda para guiar la HPPN refractaria en UCIN. (1) la sinergia conocida entre algunos fármacos y sus características farmacológicas, (2) la preferencia de la nebulización sobre otras vías de administración, (3) el conocimiento de los mecanismos biológicos de la HPPRN y la experiencia clínica acumulada con los distintos fármacos, y (4) la posible coexistencia de condiciones hemodinámicas particulares.
	15	Taylor & Francis	BMC Pediatrics	Q1	Kim YJ, Shin SH, Kim EK, Kim HS	2024	Short term effect of intravenous treprostinil in term and preterm infants with pulmonary hypertension	Determinar las indicaciones de treprostinil intravenoso en recién nacidos a término y prematuros con hipertensión pulmonar	El presente estudio retrospectivo incluyó a recién nacidos que ingresaron en la UCIN del Hospital Infantil de la Universidad Nacional de Seúl, 11 bebés a término y 18 prematuros fueron diagnosticados con HPPN, y recibieron treprostinil. Las mejoras en los hallazgos ecocardiográficos fueron más pronunciadas en los recién nacidos a término, que en los prematuros (100 % frente a 55,6 %, P = 0,012). La dosis de óxido nítrico inhalado se redujo gradualmente en los lactantes a término y fue menor que en los lactantes prematuros 1, 2 y 3 semanas después del treprostinil.
	16	Taylor & Francis	. J Med Econ	Q1	Papademetriou E, Liu X, Beaudet A, Tsang Y, Potluri R, Panjabi S	2023	Comparative evaluation of costs and healthcare resource utilization of oral selexipag versus inhaled or oral treprostinil in patients with HPPN.	Comparar los costos y utilización de recursos sanitarios de selexipag oral versus treprostinil oral o inhalado en pacientes con HPPN.	Papademetriou E et al, refiere que los agentes orales de la vía de las prostaciclina (PPA), como selexipag y treprostinil, abordan una vía subyacente de la HPPN, pero no son muy utilizados, sucedió que se fundamenta en un estudio retrospectivo con una duración de 5 años y con 411 pacientes. Posterior a la comparación directa de los costos su determino que los costos de hospitalización por todas las causas fueron más altos para el treprostinil oral (\$39,983) en comparación con el selexipag oral (\$20,635) y el treprostinil inhalado (\$16,548; p = 0,037).
	17	Scopus	Vascul Pharmacol	Q1	Manzi G, Mariani MV, Filomena D, Recchioni T, Papa S, Scoccia G, et al.	2024	Efectividad comparativa de las terapias orales dirigidas a la vía de las prostaciclina en la hipertensión arterial pulmonar: una revisión sistemática y un metanálisis en red	Comparar la efectividad de las terapias orales dirigidas a la vía de las prostaciclina en pacientes con HPPN.	Manzi et al, en su metanálisis estudian la efectividad y costo de Selexipag, fármaco aprobado por la FDA en 2015 empleado para retrasar la progresión reduciendo el riesgo de HP, de igual manera Treprostinil es un fármaco aprobado por la FDA en el 2013, útil en la evolución clínica de los pacientes mejorando la capacidad de ejercicio. Estos medicamentos administrados en forma oral y posteriormente incluyeron ocho estudios controlados aleatorios que involucraron a 3023 pacientes, de los cuales 828 recibieron treprostinil oral, 607 pacientes recibieron selexipag, y 1463 pacientes recibieron placebo, el resultado describe que en comparación con el treprostinil oral e inhalado, el selexipag oral puede generar costos médicos más bajos y reducir las visitas ambulatorias relacionadas con la HAP para pacientes con HAP.

Discusión	18	Taylor & Francis	American Journal of Perinatology	Q2	Jozefkowi cz M, Haag DF, Mazzucch elli MT, Salgado G, Fariña D.	2020	Effects and Tolerability of Treprostinil in Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension	Establecer los efectos del treprostinil en pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC) con (HTP) después de 1 semana de tratamiento.	Jozefkowicz et al, expone que el treprostinil es un análogo de la prostaciclina que ha sido aprobado por la FDA para administración intravenosa, subcutánea continua o inhalada en las UCIN de nivel III, este fármaco fue bien tolerado con respuesta clínica satisfactoria a dosis de inicio 6 ng/kg/min y se aumentó gradualmente en 3 ng/kg/min cada 8 horas hasta 21 ng/kg/ min (dosis de mantenimiento) La estabilidad del fármaco permitió una infusión intravenosa y subcutánea prolongada.
	19	PubMed	Cardiology in the young	Q3	Gao N, Lv Y, Cui Y, Wang P, He X	2024	Bosentan in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns: a systematic review and meta-analysis.	Evaluar sistemáticamente la eficacia y seguridad de bosentan como terapia adyuvante para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en recién nacidos.	Loa autores refieren que Bosentan es el primer antagonista de los receptores de la endotelina utilizado con éxito en la HP, aprobado por la FDA en 2001, el presente metaanálisis surge de la revision de 6 bases de datos inglesas y 2 chinas desde el 2023 hasta actualidad por consiguiente este farmaco reduce la presion en arteria pulmonar y la tasa de fracaso terapeutico, indica disfuncion hepatica transitoria como reaccion adversa , por ello este articulo sostiene que el Bosentan es eficaz en la HPPN.
Discusión	20	Cochrane	Bratislava Medical Journal	Q3	Srnkova P, Brucknerova J, Brucknerova I	2022	¿Es el óxido nítrico inhalado una molécula milagrosa? El análisis del uso de óxido nítrico en HPPPN.	Establecer un conjunto de pacientes hospitalizados con (HPPRN) mediante análisis retrospectivo según edad gestacional, posición durante el parto, tipo de parto, dosis y duración del tratamiento por inhalación. óxido nítrico (NO) y aplicación de agentes inotrópicos.	Srnkova P et al, El enfoque del estudio fue el uso terapéutico del óxido nítrico y su diversos efectos en la circulación pulmonar neonatal, por ello, los autores relatan que el NO inhalado es un vasodilatador pulmonar selectivo utilizado como agente terapéutico, demostró ser beneficiosas en pacientes con HPPRN, la dosis recomendada es 40 ppm.
	21	Scopus	Clin Perinatol.	Q1	Cookson MW, Kinsella JP.	2024	Inhaled Nitric Oxide in Neonatal Pulmonary Hypertension	Establecer la aplicación y seguridad de oxido nítrico en pacientes prematuros y a término con HPPN.	Los autores definen que el ONi es un vasodilatación del lecho pulmonar sin afectar la presión arterial sistémica sumado a ello mejorará la oxigenación a través de una disminución de la derivación de derecha a izquierda a través de los canales fetales de la DA y el agujero oval, el articulo refie que la dosis pertinete es 20 ppm , sin embargo, se puede emplear 40 a 80 ppm sin complicaciones demostradas en pacientes a termino y prematuros tardios.
Discusión	22	Cochrane	Pediatric Pulmonology	Q1	He Z, Zhu S, Zhou K, Jin Y, He L, Xu W, et al.	2021	Sildenafil para la hipertensión en pulmonar en recién nacidos: una revisión sistemática actualizada y un metanálisis	Proporcionar una revisión actualizada y un metanálisis sobre la eficacia y la seguridad del sildenafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPRN).	El presente metaanálisis surge de la lecturas de ECA, ensayos controlados cuasialeatorios y estudios observacionales no aleatorios enfocados en RN a término y prematuros (≤ 28 días) expuestos a sildenafil, los parametros de estudio fueron índice de oxigenación, indicadores hemodinámicos, y ecocardiográficos como las velocidades miocárdicas y ventriculares sistólicas y diastólicas , posterior ello el articulo sustenta la eficacia del sildenafilo en HPPN puestos que mejora el índice de oxigenación, la presión arterial pulmonar y disminuye los efectos adversos después de usar sildenafil.

Discusión	23	Cochrane	Paediatric Drugs	Q1	El-Ghandour M, Hammad B, Ghanem M.	2023	Efficacy of Milrinone Plus Sildenafil in the Treatment of Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension	The current study aimed to investigate the efficacy of oral sildenafil and intravenous milrinone infusion and compare the effects of these drugs in combination versus as monotherapy in neonates with PPHN.	El-Ghandour et al describe en su ensayo doble ciego aleatorizado enfocado en investigar la sinergia entre milrinona y sildenafil y su efecto como monoterapia para ello se dividieron en tres grupos de 20 pacientes cada uno: el grupo 1 recibió sildenafil oral, el grupo 2 recibió milrinona intravenosa y el grupo 3 recibió tanto sildenafil oral como milrinona intravenosa, finalmente se demostró que la sinergia de estos fármacos disminuyeron la presión sistólica de la arterial pulmonar y el índice de oxigenación en contraste con la monoterapia valor p de 0,031 y 0,002 respectivamente.
	24	ProQuest	Journal of Perinatology	Q1	Alvarado G, Aldo B, Waldo O et al	2021	Early use of combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide reduces treatment failure in HPPN: a randomized controlled trial	To evaluate whether combined surfactant with inhaled nitric oxide (iNO) use will prevent newborns with hypoxemic respiratory failure (HRF) from developing an Oxygenation Index (OI) > 40.	Baseline mean \pm SD OI was 37.4 ± 14 for the Surfactant+iNO group and 38.2 ± 16 for the controls. Infants receiving surfactant+iNO improved their oxygenation faster, resulting in lower OI at 24 h: 12.9 ± 9 vs 18.7 ± 11 of controls, $p < 0.05$; and a lower proportion developing OI > 40: 24% (12/50) vs 50% (25/50) of controls, $p < 0.02$. Fewer infants receiving surfactant+iNO presented the combined outcome of death or ECMO: 16% (8/50) compared to 36% (18/50) of controls, $p < 0.05$
	25	Taylor & Francis	Expert Opin Investig Drugs.	Q1	Auth R, Klinger JR.	2023	Emerging pharmacotherapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension.	Analizar las opciones de tratamiento aprobadas según las vías de señalización celular anormal implicadas en la HPPN.	Auth et al, refiere que las principales vías de señalización celular anormal implicadas en la vasoconstricción y la proliferación están mediadas por la prostaciclina, el monofosfato de guanosina cíclico y la endotelina.

6.1 FUNDAMENTACION TEÓRICA

6.1.1 Definición

Es una afección neonatal aguda delimitada por cianosis, hipoxemia marcada en la circulación pre y post ductal desencadenado, acidosis respiratoria debido al incremento de la firmeza de la vasculatura pulmonar que conducen a una desviación extrapulmonar de derecha hacia izquierda, de sangre no oxigenada por medio de la permanencia de canales fetales como el canal arterioso persistente y orificio oval permeable provocando manifestaciones importantes en la ventilación y perfusión (1,2).

La OMS sostiene que la HPPN está determinada por una tensión sistólica de la arteria pulmonar superior a 30 mmHg, proporcionada por una regurgitación tricúspide mayor o igual a 3 m/s medida a través de un ecocardiograma (2).

6.1.2 Epidemiología

A nivel mundial

A escala global 6 de cada 1.000 recién nacidos refieren HPPN. En estado Unidos la incidencia es de 0.18 %, por cada 1000 con una mortalidad al año del 7,6 %, en contraste, con las cifras de los países asiáticos que refiere 1.2 y 4.6 por cada 1000 neonatos(3-4).

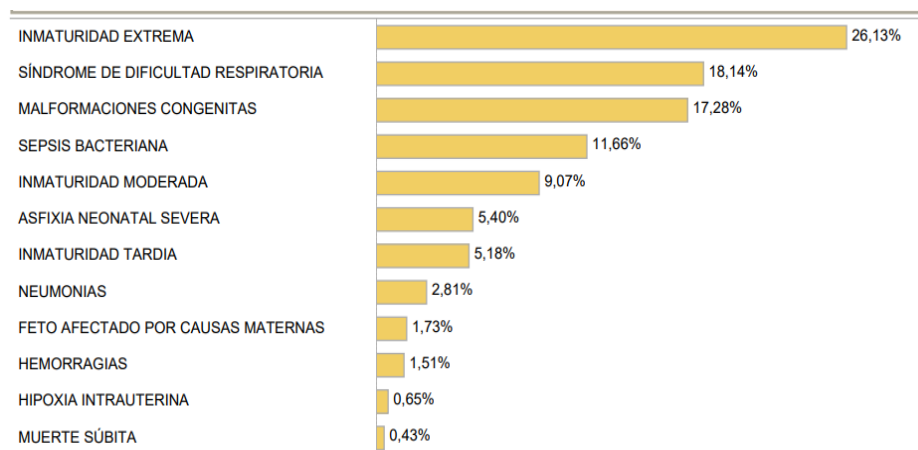
A nivel local

El MSP del Ecuador, refiere que la incidencia de HPPN es de 1 por cada 500 nacidos vivos, junto a ello la subsecretaria nacional de vigilancia de la salud pública y la dirección nacional de vigilancia epidemiológica ejecutaron un estudio enfocado en mortalidad neonatal, esta investigación se enfoca en las 500 defunciones neonatales demostradas según datos provenientes de las 9 zonas que agrupan a cada provincia del Ecuador en año 2020. Bajo este preámbulo la gaceta epidemiológica describe que la Muerte Neonatal (MN) es aquella que se origina en el nacimiento y termina en los 28 días después del nacimiento las primordiales raíces de la MN, son la prematuridad extrema como moderada y el SDRN (Tabla1). En base al peso de los RN la casuística estable que es un excelente predictor de sobrevivencia debido a que bajo y elevado peso al nacimiento (menos de 1500gr y mayor a 3.500gr) representan el 54,8% de los neonatos que fallecieron, en contraste con los RN normo peso que representaron 45.2% (4-11).

En relación con el sexo los RN varones manifiestan un 52,20 % de muertes neonatales en oposición con las mujeres que demuestran el 47.80%, los casos de MN según Apgar al minuto 1 y APGAR a los 5 minutos exponen datos interesantes; al primer minuto con un puntaje de 1 se observaron 45 MN y con el puntaje de 8 fueron 90 MN, según APGAR a los 5 minutos con un puntaje de 1 se observaron 19 MN y con el puntaje de 9 fueron 117 MN. De igual manera se observó que el mayor número de neonatos que fallecen son descendientes de madres cuyas edades

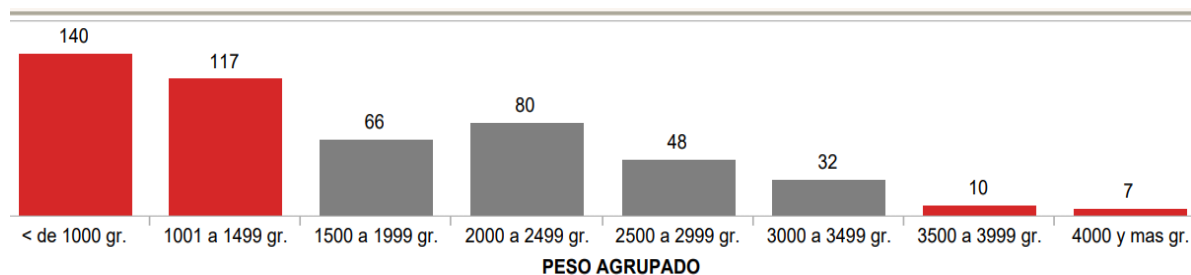
fluctúan entre los 20 y 24 años y la tasa de MN de cada provincia está calculada según la de residencia de la madre revela que la provincia de Sucumbíos registra la tasa elevada de MN con 5.85, es decir, que por cada 1000 nacidos vivos 6 RN describen riesgo de mortandad (4-11).

Tabla 1 . Principales causas básicas de MN agrupadas en el Ecuador 2020



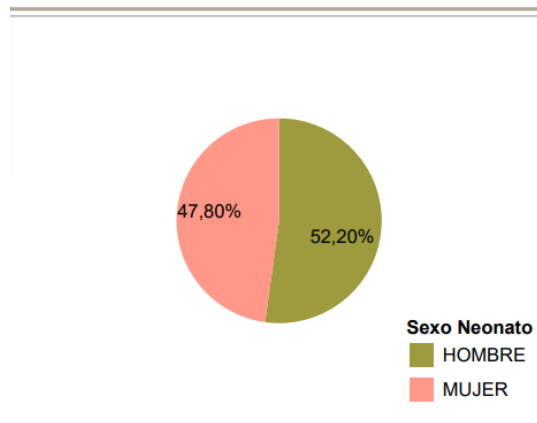
Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (11).

Tabla 2 . Número de neonatos por peso al momento del nacimiento



Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (11).

Tabla 3 . Tasa de MNN por sexo en el Ecuador 2020



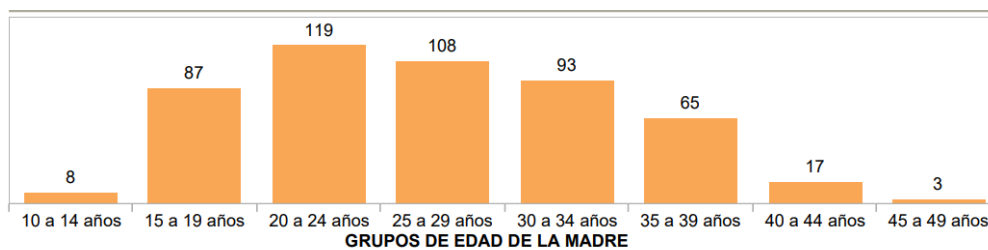
Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (11).

Tabla 4-5. Casos de MNN según Apgar al 1 minutos y Apgar a los 5 minutos

Tabla N° 4 Casos de MNN y Apgar al 1 minuto de nacimiento SE 1 a SE 30		Tabla N° 5 Casos de MNN y Apgar a los 5 minutos de nacimiento SE 1 a SE 30	
1	45	1	19
2	56	2	29
3	44	3	24
4	52	4	17
5	57	5	62
6	70	6	60
7	75	7	84
8	90	8	82
9	11	9	117
10		10	6
Total	500	Total	500

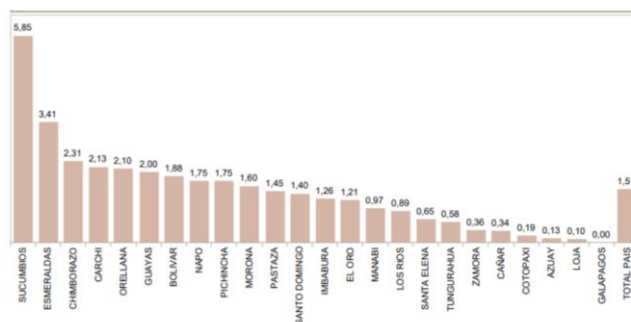
Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (11).

Tabla 6 Muertes neonatales en relación a la edad de la madre



Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (11).

Tabla 7 Muertes neonatales en relación a la edad de la madre



Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (11).

6.1.3 Factores de riesgo

6.1.3.1 Factores de riesgo maternos

Ciertos estudios demuestran que los trastornos hipertensivos como preeclampsia, diabetes preexistente o gestacional son escenarios que convergen en una afección placentaria que generalmente puede desencadenar en un déficit en el cierre del ano fetal y produce la liberación del meconio, ocasionando diversas circunstancias que amenazan el bienestar fetal como la hipoxia, SALAM e inclusive la muerte fetal intrauterina. Otros factores de riesgo estudiados son; la edad materna, estado nutricional, obesidad, asma, raza negra, consumo de tabaco, Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, (ISRS), corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, infección de vías urinarias o cervicovaginales (3-5-16).

6.1.3.2 Factores de riesgo neonatales

Múltiples estudios demuestran correlación entre el género por ello esta afección es frecuente en los neonatos masculinos. Según la vía de nacimiento las cesáreas electivas incrementa cinco sucesiones el riesgo de HPPN en cotejo con los alumbramientos vaginales, la edad gestacional expone que los RN prematuros son propensos al SDRN debido a la secreción insuficiente de surfactante alveolar, en referencia al APGAR clasifica que los RN con un puntaje menor a 7 refieren predisposición a HPPN ya que la hipoxia puede causar vasoconstricción pulmonar, en definitiva los factores de riesgo con mayor incidencia son las patologías asociadas como el SALAM, neumonía, sepsis y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I y tipo II (3-16).

6.1.4 Etiología

La etiología de la HPPN está íntimamente ligada a su clasificación en primaria o idiopática y secundaria, debido a que la HPPN está sujeta un a espectro heterogéneo de patologías (5).

6.1.4.1 HPPN Secundaria

La HPPN secundaria está determinada por relajación alterada o retrasada de la vasculatura pulmonar, es decir, una vasculatura pulmonar con constricción anormal asociada a un grupo diverso de patologías cardiopulmonares como: Neumonía o sepsis (30%), SALAM (24%), SDRN

(7%) y HDC (6%) estas patologías son las causas más frecuentes, seguidas de una cardiopatía congénita subyacente o asociada, encefalopatía hipóxica isquémica (asfíxia perinatal) y una rotura prematura prolongada de membranas (RPPM) (17).

6.1.4.2 HPPN Primaria

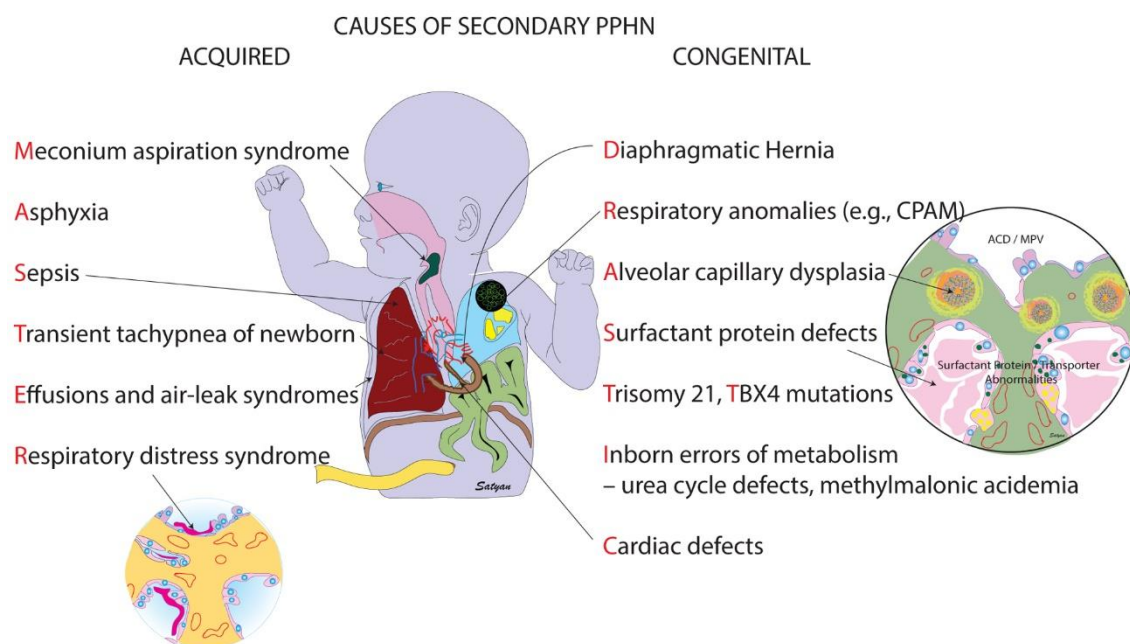
La HPPN primaria o idiopática ocurre entre el 10 y el 20 % de los casos, lo que indica la ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa o tensión pulmonar arterial elevada. En estos casos, puede ser difícil distinguir entre la vasoconstricción pulmonar aguda causada por la enfermedad pulmonar parenquimatosa y la remodelación intrauterina crónica. (5-17).

Tabla 8. Etiología de la HPPN

<i>A). HPPRN secundaria (80–90 % de todos los casos de HPPRN)</i>	
<i>Enfermedades del parénquima pulmonar</i> <i>(constricción anormal de la vasculatura pulmonar)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de aspiración de líquido meconial ▪ Neumonía/sepsis ▪ Síndrome de dificultad respiratoria
<i>Transición anormal o retrasada al nacer</i> <i>(vasodilatación de la vasculatura pulmonar deteriorada)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taquipnea transitoria del recién nacido ▪ Estrés/asfíxia perinatal ▪ Displasia alveolar capilar ▪ Síndromica – Trisomía 21 ▪ Enfermedad cardíaca congénita asociada
<i>Hipoplasia pulmonar</i> <i>Vasculatura pulmonar hipoplásica</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hernia diafragmática congénita ▪ Oligohidramnios ▪ Rotura prematura prolongada de membranas ▪ Síndromica – Trisomía 21
<i>B). HPPRN idiopática (10 a 20 % de todos los casos de HPPRN)</i>	
<i>Parénquima pulmonar normal con vasculatura pulmonar anormalmente remodelada</i>	

Fuente: R, Lakshminrusimha S, Vidyasagar D. *Essentials of Neonatal Ventilation*, 1.ª edición. Elsevier India: 2021.

Figura 1. Representación de nemotecnia (MASTER DRASTIC) en de HPPN.



Fuente: R, Lakshminrusimha S, Vidyasagar D. *Essentials of Neonatal Ventilation*, 1.ª edición. Elsevier India: 2021.

6.1.5 Fisiopatología

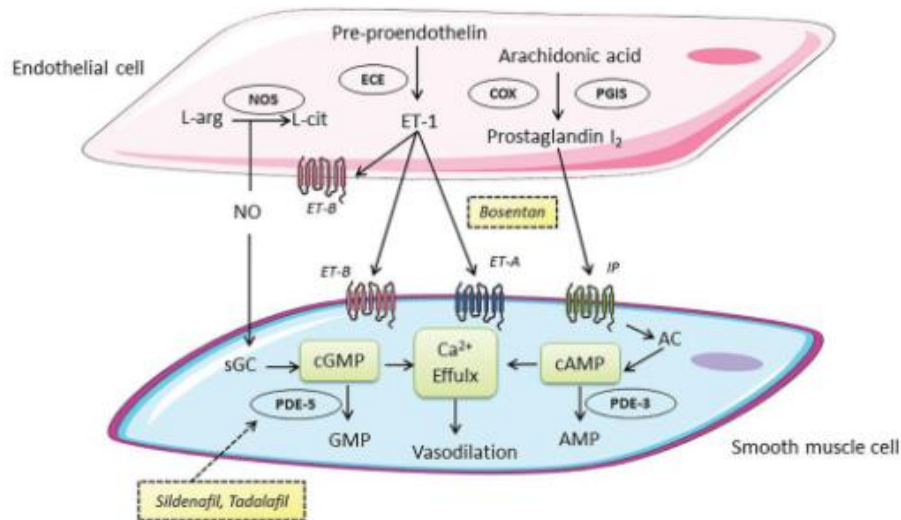
La fisiopatología de la HPPN es compleja, multifactorial dinámica y evoluciona con el tiempo, por ello es preciso reconocer la fisiología embrionaria y su armonía a la vida extrauterina para comprender el proceso de esta enfermedad (5).

En el feto, incrementa la firmeza o resistencia de la vasculatura pulmonar (RVP), posterior al alumbramiento la metamorfosis circulatoria perinatal normal se concentra en un descenso rápido de la RVP cotejada por la inhalación inicial con el consiguiente incremento de la tensión arterial de oxígeno y una ampliación de la firmeza o resistencia de la vasculatura sistémica (RVS) asociada con el pinzamiento del cordón umbilical, esto genera una ampliación en la capacidad de la atrio derecho iniciando la interrupción funcional del orificio oval, en consecuencia la RVP decrece en relación al incremento de la RVS originando contracción de los vasos pulmonares para finalizar con cierre del canal arterioso.

Es crucial describir dos eventos que rigen el tono pulmonar vascular; el primero es la contracción de los vasos sanguíneos pulmonares en el que participa el tromboxano producto del metabolismo del ácido araquidónico y las endotelinas, mientras que, los estímulos circunscritos en la dilatación de los vasos sanguíneos pulmonares son los metabolitos ligados a la ciclooxigenasa como el óxido

nítrico y las prostaglandinas. Bajo este contexto la fisiopatología del síndrome estudiado radica en el desbalance en la liberación e interacción de ciertos moduladores bioquímicos y el incremento en el flujo vascular pulmonar (18).

Figura 2. Vía de acción de los medicamentos en la HPPN



Fuente: R, Lakshminrusimha S, Vidyasagar D. *Essentials of Neonatal Ventilation*, 1.ª edición. Elsevier India: 2021.

La hipoxemia y la acidosis son potentes vasoconstrictores que provocan la ampliación de la RVP y un empeoramiento de la HPPN. La RVP persistentemente elevada da como resultado una hipertrofia del ventrículo derecho (VD) por el bombeo de sangre contra una alta resistencia vascular, si la PVR elevada persiste, puede provocar un déficit de la función y dilatación del VD, afectando la función del ventrículo izquierdo (VI) debido a la independencia funcional interventricular, la mala función del VI puede reducir el gasto cardíaco del VI y el flujo sanguíneo sistémico, lo que conduce a una mala perfusión de órganos diana y acidosis y, por lo tanto, a un empeoramiento de la HPPN. La disfunción grave del VI también puede afectar el llenado del ventrículo izquierdo debido a la mala distensibilidad, lo que puede conducir a un aumento de la presión de enclavamiento pulmonar y de la aurícula izquierda, lo que resulta en hipertensión venosa pulmonar (5).

Tabla 9. Causas de PVR elevada.

1. Vasoconstricción pulmonar anormal
2. Remodelación estructural de la vasculatura pulmonar
3. Hipoplasia pulmonar
4. Obstrucción intravascular por aumento de la viscosidad de la sangre como en la policitemia.

Fuente: *Elaboración propia*

En el SALAM, la disminución de la luz bronquial por el meconio desencadena una alteración la coincidencia ventilación/perfusión y resalta el cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda,

otros segmentos de los pulmones pueden sobreventilarse en relación con la perfusión, lo que da como resultado un desajuste V/Q y un aumento del espacio muerto fisiológico (5).

Los lactantes con EHI grave pueden tener una HPPR asociada tanto por una transición alterada como por un retraso que conduce a una PVR alta persistente, que también podría empeorar con la hipotermia terapéutica. El sofoco perinatal está ligado usualmente a una isquemia miocárdica, lo que resulta en una función cardíaca incompleta, acidosis y gasto cardíaco deficiente, todos los cuales pueden ser factores contribuyentes a la HPPN. Los bebés con CDH tienen un adelanto vascular cardiopulmonar inverosímil, en ventrículo izquierdo genera hipoplasia y ampliación de la RVP con consiguiente reducción de la PVR era el objetivo principal en los infantes con HPPN (5).

La formación de un canal arterioso fetal en el útero después de la exposición del feto a fármacos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) durante la última etapa de la gestación es otra causa de HPPN. La prevalencia de HPPN acrecienta posterior de la exposición 6 veces más durante el último trimestre de embarazo. De manera similar, la exposición a la fluoxetina en el útero alteró la vasculatura pulmonar y provocando hipoxemia en el alumbramiento según su estudio en ratas.

Otras causas de HPPN incluyen la construcción del canal arterioso fetal en el útero posterior a la exposición del feto a fármacos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) durante la última etapa de la gestación. Hay un aumento de seis veces en la prevalencia de HPPRN después de la exposición a estos medicamentos durante el tercer trimestre. De manera similar, la exposición en el útero a la fluoxetina resultó en la remodelación de la vasculatura pulmonar e hipoxemia en ratas recién nacidas después del nacimiento (5).

6.1.6 Clínica

La investigación minuciosa del neonato en relación a signos y síntomas es:

El problema respiratorio debutando con aleteo nasal.
Restricción intercostal.
Disociación toracoabdominal.
Estertores, crepitantes finos.
Cianosis filiada a la hipoxia marcada que debuta de 4 a 8 horas posterior al nacimiento
En la parte cardíaca se auscultan frecuentemente soplos sistólico tricúspideo a nivel paraesternal derecho

Fuente: Jozefkowicz M, Haag DF, Mazzucchelli MT, Salgado G, Fariña D. Neonates Effects and Tolerability of Treprostinil in Hypertension with Persistent Pulmonary. *Am J Perinatol* [Internet] julio de 2020 [citado 10 de mayo del 2024];37(9):939-46

6.1.7 Diagnóstico Diferencial

La cardiopatía congénita, la patología pulmonar parenquimatosa no complicada y la sepsis son usualmente el diagnóstico alternativo de la HPPN.

Tabla 10. *Trastornos que se diagnostican de forma errónea como HPPN (18).*

1. Malformaciones estructurales cardiovasculares asociadas a cortocircuito de derecha a izquierda, ductal o auricular, como son
a. Obstrucción al retorno venoso pulmonar: retorno venoso pulmonar anómalo total infradiaphragmático, corazón izquierdo hipoplásico, cortriatriatum y estenosis mitral congénita.
b. Miopatía del ventrículo izquierdo fibroelastosis endocárdica y enfermedad de Pompe.
c. Obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo: estenosis aórtica grave, estenosis aórtica supra-ventricular, interrupción del arco y coartación aórtica.
d. Cortocircuito obligado de izquierda a derecha: defecto de los cojinetes endocárdicos, malformación arteriovenosa, hemitruncus y fistula arteriovenosa coronaria.
e. Otros trastornos: anomalía de Ebstein y transposición de los grandes vasos.
2. Disfunción del ventrículo izquierdo o del derecho asociada a cortocircuito de derecha a izquierda

Fuente: Elaborado por el autor

6.1.8 Diagnóstico

No obstante, la privación respiratoria hipóxica es la peculiaridad de la HPPN, es crucial diferenciar la HPPN de origen congénito o cianótico, por ello el primer acercamiento debe contener un historial pertinente de elementos de riesgo de HPPN, en conjunto con las mediciones simultáneas de la saturación preductal su toma radica en la extremidad derecha superior y la posductal en la extremidad inferior. Para determinar las diferencias entre ambos, se requerir de un ecocardiograma una radiografía convencional de tórax y una gasometría.(5).

6.1.8.1 Exámenes de Laboratorio

En la gasometria arterial se evidencia hipoxemia, habitualmente acompañada de hipercapnia, acidosis respiratoria y/o metabólicas, oscilaciones en la PaO₂.

Se realizan pruebas de laboratorios adicionales como hemograma, hemocultivo, glicemia, creatinina, electrolitos, entre otros

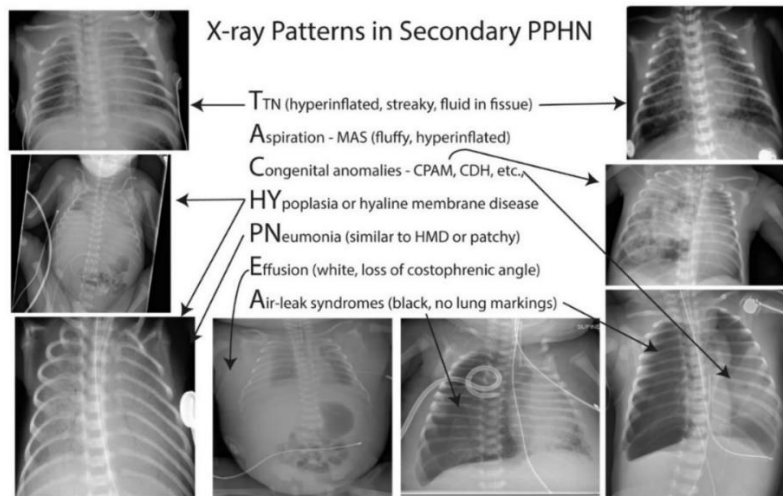
Fuente: Cookson MW, Abman SH, Kinsella JP, Mandell EW. Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet] 1 de agosto de [citado 10 de mayo del 2024];27

6.1.8.2 Estudios de imagen

6.1.8.2.1 Radiografía de tórax

Es particularmente eficaz en el diagnóstico de patología respiratoria aguda, puede ayudar a diferenciar la etiología de la HPPN (como SALAM, neumonía, SDR) y diferenciar los tipos de HDC. La hipoxemia desproporcionada con respecto a la gravedad de la enfermedad del parénquima en la radiografía de tórax sugiere HPPN idiopática (o cardiopatía cianótica). En la tetralogía de Fallot usualmente describe una estenosis y oligohemia severa pulmonar.(5).

Figura 3. Patrones de rayos X en HPPN secundaria- Nemotecnia TACHYPNEA.

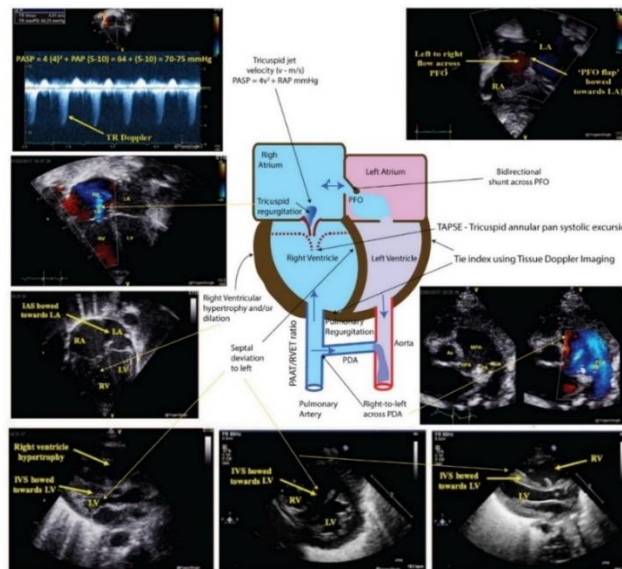


Fuente: R, Lakshminrusimha S, Vidyasagar D. *Essentials of Neonatal Ventilation*, 1.ª edición. Elsevier India: 2021.

6.1.8.2 Ecocardiografía

Es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de HPPN, es eficaz para evaluar la gravedad de la HPPN, para descartar una cardiopatía coronaria crítica o cianótica subyacente, permite la medición de la tensión pulmonar sistólica arterial (PASP) al estimar la velocidad de regurgitación tricuspídea o la derivación del conducto arterioso cuando está presente. La evaluación ecocardiográfica seriada puede ayudar a comprender la evolución de la fisiopatología, la respuesta a la intervención terapéutica a la evaluación y pueden guiar la elección del vasodilatador pulmonar y la terapia vasoactiva apropiados (5).(19).

Figura 4. Representaciones pictóricas de HPPN en ecocardiografía .



Fuente: R, Lakshminrusimha S, Vidyasagar D. Essentials of Neonatal Ventilation, 1.ª edición. Elsevier India: 2021.

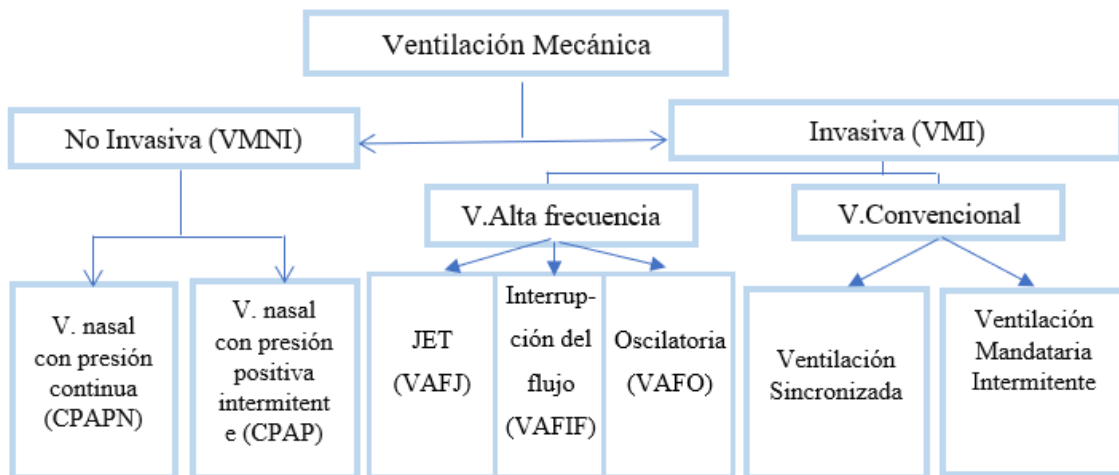
6.1.9 Tratamiento

El primer contacto con la HPPN requiere una incorporación de medios afianzados con mecánica ventilatoria pulmonar para instituir un intercambio de gases adecuado y perfeccionar la aforo fisiológico funcional pulmonar (2).

6.1.9.1 Ventilación mecánica neonatal

La ventilación mecánica se utiliza en RN para conservar un compensación de gases proporcionado con la mínima afección pulmonar, efecto hemodinámico y adversos, se divide en base a los dispositivos que se emplean para ser administrados como la ventilación mecánica no invasiva (cánula nasal) y la ventilación mecánica invasiva (intubación endotraqueal) el rol de esos procedimientos es sustituir al proceso cíclico de volumen de aire alveolar generado con los eventos de inhalación y espiración (20).

Figura 5. Clasificación de ventilación invasiva (VMI) y no invasiva (VMNI) y sus consecuentes modalidades ventilatorias.



Fuente: Elaboración por el autor

Ventilación mecánica invasiva

Es una terapia frecuentemente utilizada en la HPPN ya que es considerada un estándar de cuidado UCIN (21). La VMI utiliza los músculos de inspiración y espiración para optimizar la ventilación alveolar con la consiguiente eliminación de CO₂ e incrementar el PO₂, de esta manera disminuye el esfuerzo respiratorio, consolidándose este proceso como necesario para un soporte vital (20).

Tipos de ventilación mecánica

Ventilación Mecánica Convencional (VMC): Su rol radica en el intercambio de volúmenes de gas que son similares al volumen fisiológico o corriente dentro de la vía aérea. La ventilación

minuto en la ventilación convencional se calcula dividiendo la frecuencia respiratoria por el volumen corriente.

Ventilación de Alta Frecuencia (VAF): Esta estrategia de ventilación se concentra en emplear de un pequeño volumen corriente (similar al de la zona anatómica muerta) a repeticiones considerablemente elevadas (300 a 1500 respiraciones por minuto).

6.1.9.2 Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Es un sistema que permite mantener un suministro adecuado de oxígeno sin causar una lesión pulmonar continua por la ventilación mecánica mientras se resuelve el proceso del padecimiento enraizado y la hipertensión pulmonar asociada. Esta indicado en bebés con HPPN grave o refractaria que permanecen persistentemente con hipoxemia grave (Índice de Oxigenación ≥ 40) con soporte ventilatorio máximo a pesar de la administración de ON son candidatos para ECMO (10),

Los criterios para la ECMO varían, pero generalmente incluyen los siguientes:

- OI consistentemente ≥ 40
- Peso al nacer > 1800 g.
- Edad gestacional > 34 semanas.
- Enfermedad pulmonar reversible.

Generalmente en infantes con HPPN se les retira la ECMO en un lapso de 7 a 10 días. No obstante, en situaciones arduas la remodelación de la vasculatura pulmonar logran ser necesarias dos o más semanas (10).

En la actualidad la práctica clínica ha pasado de hiperoxigenación-hiperventilación-alcalosis a habilidades renovadas de ventilación suave para optimizar el reclutamiento pulmonar y permitir la hipercapnia permisiva, en conjunto con el uso temprano de ON y la terapia con surfactante y evitar la hipoxia-hiperoxia, están cambiando el manejo de esta patología con la consecuente depreciación sustancial de ECMO por trastornos respiratorios, los dilatadores capilares pulmonares desconocidos como los antioxidantes, los activadores de la guanilato ciclasa soluble y los inhibidores de la rho-quinasa, son prometedores pero aún están bajo investigación (10).

DISCUSIÓN

Paradigmas actuales en el manejo de la HPPN

El paradigma actual del tratamiento de la HPPN implica la identificación de las vías estratificación de seguridad y eficacia relacionada a monoterapia, terapia dual de Treprostinil, Selexipag, Bosentan, sildenafil o su sinergia como complemento del óxido nítrico. Bajo la premisa

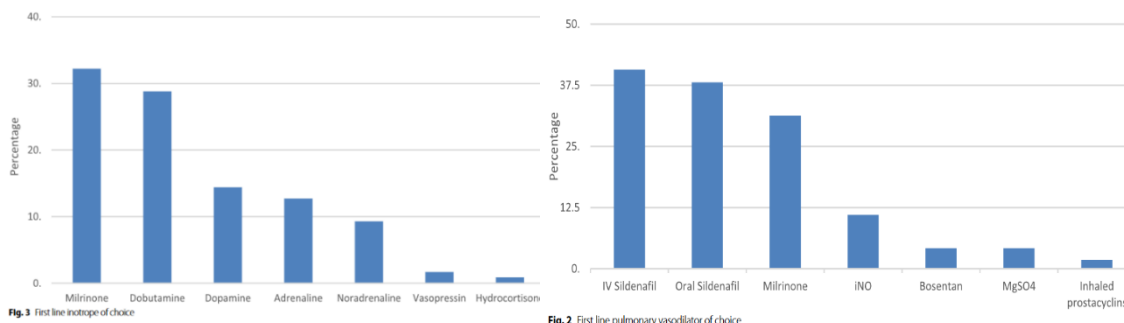
en el análisis de la farmacoterapia vigente en la HPPN está íntimamente relacionada con el costo, efectos secundarios y condición clínica del neonato (11-12).

En la actualidad el paradigma en el tratamiento de la HPPN, radica en la identificación de las vías farmacológicas en conjunto de la aplicación segura de los fármacos propuestos en monoterapia o terapia dual. Bajo esta premisa el presente apartado analiza 15 estudios filiados a efectos secundarios, el costo y condición clínica del neonato asociada a la farmacoterapia vigente en la HPPN (11-12).

Fármacos orales en HPPN

Zhang W et al, sostiene que el Bosentán, el sildenafil y el tadalafil por vía oral revelan una eficacia favorable y una tolerancia aceptable en HPPRN, estos fármacos descritos en 36 artículos han demostrado los estudios clínicos de Bosentán (3 informes de casos, 1 estudio retrospectivo, 2 ECA), Sildenafil (13 informes de casos, 4 estudios retrospectivos, 6 estudios prospectivos, 6 ECA) y tadalafil (1 estudio prospectivo) (13). La absorción oral de estos 3 agentes es rápida, su metabolismo tiene lugar en el hígado y son excretados principalmente por el sistema biliar en las heces, el efecto adverso más frecuente de Bosentán y Sildenafil es la hipotensión, no se han informado efectos secundarios del uso de tadalafil debido a su uso limitado hasta el momento (13)

Figura 6. Vasodilatador pulmonar e inotropo de primera línea de elección



Fuente: R, Lakshminrusimha S, Vidyasagar D. *Essentials of Neonatal Ventilation*, 1.ª edición. Elsevier India: 2021.

Singh et al, en su estudio sobre el manejo de la HPPN en la UCIN en la India, revela que el vasodilatadores pulmonares de primera línea fueron ON, Sildenafil oral y Milrinona, en ese orden, igualmente los agentes inotrópicos usados en la práctica médica fueron milrinona, dobutamina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, vasopresina e hidrocortisona. Sin embargo, las encuestas de Naikwan et al, informaron de que la milrinona es el inotrópico predilecto. El método empleado en el manejo de entidad radica en inotrópicos (85,6 %), dilatadores de los vasos pulmonares (88,1 %), medios de ventilación alta frecuencia (59,3 %) y convencional (68,6 %). El vasodilatador pulmonar por excelencia fue el sildenafil con un porcentaje de 79 por ciento, seguido del uso de ON con un porcentaje de 25 por ciento, el artículo refiere que ninguna de las UCIN utilizó ECMO por ausencia de equipo.

Manejo de la hipotensión sistémica en HPPN

Lakshminrusimha et al, describe que la hipotensión sistémica en HPPN está relacionada a una ampliación de los vasos sanguíneos distales, desperfecto de la ocupación ventricular izquierda y rebaja de la precarga, la hipotensión sistémica puede conducir a lesiones de órganos diana por perfusión deficiente e hipoxemia en el recién nacido con HPPRN. Por lo tanto, debe gestionarse con prisa (13).

La norepinefrina se convierte en epinefrina por lo, actúa principalmente sobre los receptores 1 causando vasoconstricción sistémica. Un dato peculiar es que sin el endotelio busca hacer sinergia, estimula los receptores 2 en el endotelio vascular pulmonar y independiza, lo que resulta en una vasodilatación pulmonar. La contractilidad cardíaca es aumentada por la milrinona y el levosimendán. (13).

Feriel et al, propone que los fármacos comercializados actualmente que se han utilizados para tratar la HPPN refractaria se pueden clasificar en vasodilatadores pulmonares primarios o secundarios: los primeros están representados por los fármacos principalmente pulmonar (Iloprost, Bosentán), mientras que los segundos consisten en fármacos de otras indicaciones que pueden tener cierto efecto sobre la hipertensión pulmonar (Milrinona) que es un inotrópico-lusitrópico disfunción ventricular izquierda con falla en la respuesta al óxido nítrico junto a ello mejora del 20% en el índice de oxigenación(14).

La administración de milrinona también puede mostrar sinergismo con la terapia ON. Esta afirmación está relacionada a la vía farmacológica y su efecto en las células vasculares (AMPc y el GMPc), es pertinente anotar las situaciones secundarias de la milrinona la más común es la hipotensión sistémica, seguida de una trombocitopenia ampliando el riesgo de hemorragia como consecuencia de la inhibición de la agregación plaquetaria (13,14).

Los medicamentos locales como los nebulizadores son la primera opción por su efecto dilatador en conjunto con su la vía de absorción neonatal gastrointestinal que ha demostrado un mayor éxito en la fase destete, pero aún se encuentra en estudio (13,14).

Treprostnil

Es un análogo de la prostaciclina, una isoenzima del citocromo P-450 (CYP) hepático que es responsable del metabolismo del Treprostnil. Su forma de administración farmacéutica varía y puede ser subcutánea, intravenosa, inhalada u oral. Actualmente, los dos PPA inhalados disponibles en EEUU son Iloprost e Treprostnil, pero el procedimiento de inhalación requiere mucho tiempo y su aprobación se basa en resultados de ensayos de corta duración. (15-18).

El estudio retrospectivo actual examinó las respuestas clínicas y ecocardiográficas de los recién nacidos a término y prematuros al Treprostín. 11 bebés a término y 18 bebés prematuros fueron diagnosticados con HPPN. Los RN a término mejoraron los hallazgos ecocardiográficos más que los RN prematuros (100 % frente a 55,6 %, $P = 0,012$). Se demostró a menos dosis de ON en RN prematuros posterior a el fármaco mencionado.

Jozefkowicz et al, ejecutó un estudio cuasiexperimental de neonatos ingresados en la UCIN para establecer los efectos del Treprostín en pacientes con hipertensión pulmonar persistente y con hernia diafragmática congénita después de 1 semana de tratamiento, evaluando el índice de oxigenación, los marcadores bioquímicos en serie y el ecocardiograma previo y posterior al tratamiento. Diecisiete neonatos que cumplieron los criterios de inclusión (mediana de 17 días antes del tratamiento y mediana de OI de 20) tuvieron una respuesta clínica satisfactoria al Treprostín. (26.27).

Selexipag

Medicamento perteneciente a los PPA, fue corroborado y respaldado por la FDA en 2015 para detener el avance de la enfermedad y disminuir la probabilidad de hospitalización por HPPN. Selexipag comprimido el conflicto de eventos de morbimortalidad en un 40% frente a placebo en el ensayo GRIPHON, por ello en infantes con riesgo de muerte moderado, se debe agregar Selexipag a un ERA o PDE5, por lo que es necesario administrar Treprostín en monoterapia con PDE5 (16).

Efectividad de las prostaciclina

Las prostaciclina, son moléculas de señalización endógenas producidas en el endotelio vascular, son potentes dilatadores de vasos sanguíneos pulmonares y sistémicos, y también median en una variedad de procesos celulares, como la inhibición de la inflamación, la proliferación de células del músculo liso y la agregación plaquetaria. Los prostanoides se pueden administrar como terapia para la HP por vía intravenosa, subcutánea (SC), inhalada y oral. Sin embargo, la vida media corta de las moléculas presenta desafíos. (17).

Los agentes orales de la vía de las prostaciclina (PPA), como Selexipag y Treprostín, abordan una vía subyacente de la HPPN. Desborda el dilema del medio de administración pulmonar usualmente están infrutilizada vía invasivas en los RN, puesto que suelen ser indispensable recurrir a la una vía central para administrar prostaciclina intravenosa. Sin embargo, la eficacia de la administración inhalada depende de la técnica inhalatoria y, en general, se cree que es menos eficaz que la administración intravenosa. Por tanto, su uso se limita principalmente a pacientes con enfermedad de bajo riesgo. (17).

Los pacientes que toman Selexipag oral tienen costos médicos por todas las causas un 24 % más bajos que los pacientes que toman Treprostínil oral, un 16 % menos que los pacientes que toman Treprostínil inhalado y un 40 % menos que los pacientes que toman Treprostínil tanto oral como inhalado y en comparación con el Treprostínil oral el Selexipag oral demostró una disminución en los problemas de estancia hospitalaria (17).

Antagonistas de los receptores de endotelina (ERA)

Los ERA se conectan a los receptores de las células endoteliales impiden que la endotelina-1, un potente vasoconstrictor y mitógeno endógeno, actúe. Ambrisentan antagoniza el receptor A de endotelina de manera selectiva, mientras que Bosentán y Macitentan no son selectivos y antagonizan tanto los receptores de endotelina A como B. (17).

Bosentán

Catalogado como el pionero en los ARE, por su rol y éxito rotundo en su empleo en la HPPN, corroborado por la FDA de EE. UU. en dos mil uno, brindó una función inminente al someter la RVP y mejorar la oxigenación.

En su metaanálisis, Gao et al. descubrieron que, en diez estudios con 550 participantes, el Bosentán redujo significativamente la tasa de fracaso del tratamiento (riesgo relativo = 0,25, $p < 0,001$), la tensión pulmonar arterial ($p < 0,001$) y la duración de la estancia hospitalaria ($p < 0,001$) en comparación con un placebo u otros fármacos. Se demostró que no se reportaron conflictos colaterales esenciales en el uso de Bosentán (12).

Óxido Nítrico

Considerado un dilatador vascular severo y específico de excelencia, es el primer eslabón usado en manejo medicamentoso para disminuir la RVP en infantes con HPPN que requieran medios de mecánica ventilatoria, para ello el pulmón se divide selectivamente en segmentos ventilados, afianzando la ventilación-perfusión, por consiguiente diversas indagaciones medicas multicéntricas manifestaron que la terapia con ON disminuyendo el uso de ECMO en RN a término hipoxémica con carencia respiratoria (5).

El ON es la única terapia aprobada por la FDA para uso clínico en infantes a término o pretérmino posteriores a las 34 SG con insuficiencia respiratoria hipoxémica con evidencia clínica o ecocardiográfica de HPPN. Una dosis de 20 ppm mejora la oxigenación y reduce la relación entre la presión arterial pulmonar y sistémica, pero no se recomiendan dosis altas porque están relacionadas con niveles elevados de dióxido (5).

Para despedazar el círculo vicioso de HPPN, es preciso instruir con una suma de 20 ppm el ON con objetivo de vitalizar la vía de oxigenación en estos pacientes, la respuesta óptima es que se

ampliación de 20 mm hg en la PaO, con conjunto con datos del proceso de la enfermedad, es imperativo que se inicie de inmediato si hay indicios ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. Los niveles de metahemoglobina deben monitorearse con frecuencia a las 4 horas, 6 horas después del inicio de la ON y luego una vez al día durante la terapia de ON (20-21).

Sildenafil

Es el pionero en ser utilizado en vía oral por ser parte de la fosfodiesterasa 5 aprovechable en formas de dosis endovenosa y gastrointestinal, obtuvo la conformidad en 2005 para tratar la HAP en adultos y en 2015 la (ESC) recomendaron sildenafil para niños de entre 0 y 17 años para tratar su HP situaciones determinadas.

El Sildenafil es por excelencia la opción indispensable en la HPPN en eventos deficientes de ON y ECMO. La eficacia del Sildenafil en el tratamiento de la HPPRN se ha evaluado en 29 estudios, 13 informes de casos, 4 estudios retrospectivos, 6 estudios prospectivos y 6 ECA, incluidos 809 recién nacidos. Los pacientes que padecían HPPRN en sus hospitales fueron examinados por Sildenafil en cuatro estudios retrospectivos. Los hallazgos mostraron una excelente tolerancia y eficacia. Los efectos secundarios más comunes asociados fueron la hipotensión, que se presentó en 38 casos (51,4%).

Sharma et al, en su metaanálisis establece que el sildenafil intravenoso se puede administrar como una infusión continua, en su estudio retrospectivo en infantes menores de 12 meses, se estudiaron datos como signos vitales, el requerimiento de oxígeno, la puntuación inotrópica vasoactiva y los resultados del ecocardiograma antes y después del inicio del Sildenafil por último los efectos secundarios (22).

Se identificaron cuarenta y tres infantes demostrado un con diversas variaciones significativas en la división de HPPN entre los grupos. El grupo continuo era elocuentemente más joven ($p = 0,10$), ($p = 0,40$) con una primera severidad de la enfermedad insinuada por una mayor conjunto de oxígeno intuitivo. (22).

Eficacia de la Milrinona más Sildenafil en HPPN

Según El-Ghand et al., la combinación de Sildenafil oral y milrinona intravenosa tuvo mejores resultados que la monoterapia. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que examinó a cuarenta lactantes con HPPN. Usualmente los RN que 11 de ellos recibieron sildenafil oral y 6 de ellos respondieron al fármaco. Recibieron tratamiento estándar con ventilación mecánica, sedación y fármacos inotrópicos. Cuando el tratamiento se combinó con otro vasodilatador pulmonar, como la milrinona, tres de los cinco que no respondieron demostraron una mejora en la oxigenación. Un metaanálisis Cochrane examinó el uso de sildenafil oral en neonatos con HPPRN, demostrando un aumento de la presión arterial y un índice de oxigenación. (23).

Surfactante y Óxido Nítrico

La administración temprana de surfactante y el reclutamiento pulmonar en pacientes con HPPN suplente a enfermedad pulmonar del parénquima se asocia con mejores resultados y menor riesgo de ECMO y muerte. La inactivación y la deficiencia de surfactante se encuentran en muchos trastornos respiratorios neonatales, como SALAM, neumonía y SDR. Una pesquisa aleatorizada reciente de surfactante más ON en comparación con ON solo en HPPRN mostró una menor progresión de la hipoxemia y una menor incidencia de muerte/ECMO con el uso de surfactante. Se recomienda una dosis de surfactante rico en proteína B para lactantes con HPPN asociado con enfermedad del parénquima pulmonar (24).

De manera similar, se ha demostrado que el surfactante puede aumentar la acción del ON cuando se optimiza el reclutamiento pulmonar. Los cambios en los niveles de metahemoglobina también pueden ser un indicador de la administración de ON. Los efectos perjudiciales de la toxicidad del oxígeno y el barotrauma pueden evitarse mediante el uso temprano de estas terapias (24).

Gadzinowski et al. revelaron que administrar surfactante antes del inicio de ON optimizó la oxigenación y podría haber reducido la gravedad de la HPPRN. Según Dargaville et al., los lactantes que recibieron surfactante combinado con ON mejoraron más rápidamente y solo el 36% necesitaron una segunda dosis; esto es significativamente menos que las tres o cuatro dosis administradas en los estudios informados anteriormente en los que se utilizó surfactante sin ON. En cuanto a los conflictos colaterales, cerca del diez por ciento experimentó acontecimientos hipóxicos y el dos por ciento apreció obstrucción del TE durante la dirección de surfactante (24-25).

CONCLUSIONES

La HPPN es una enfermedad progresiva, patobiológica compleja y potencialmente letal, razón por la que se realizan múltiples investigaciones con el propósito de identificar y desarrollar terapias farmacológicas verosímiles, el presente estudio identifica cuatro vías que reducen la tenacidad pulmonar vascular, la primera vía es la de monofosfato de guanosina cíclico representada por el óxido nítrico, se postula como el estándar de oro en conjunto con el ECMO, sin embargo, por su costo su uso es limitado en naciones rutas de desarrollo, la segunda es la vía de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en la que destacan tadalafil y sildenafil este último continua siendo la primera opción para la HPPN cuando no se dispone de ON y ECMO pero describe hipotensión como efectos adverso frecuente. Los antagonistas de los receptores de endotelina que se dividen en no selectivos (Bosentan, Macitenta) y en selectivos (Ambrisentan) sumandos a los análogos de prostaglandinas (Treprostinil, Iloprost, Epoprostenol) intervienen en la tercera y cuarta vía endotelina y prostaciclina respectivamente, mismos que son objetos de estudio en este artículo.

Los paradigmas actuales del manejo terapéutico estudian la seguridad y eficacia relacionada a monoterapia, terapia dual de Treprostinil, Selexipag, Bosentan, o su sinergia como complemento del óxido nítrico, por ello se demostró que el ON en combinación con el Treprostinil y Bosentan representan riesgo bajo o relativo, debido a los efectos adversos mínimos que presento el grupo de control y placebo (OR 0,6; IC del 95 %: 0,5 a 0,71) en el metaanálisis propuesto por Wei Zhang et al. El Treprostinil oral demostró ser tan eficaz como el Selexipag para reducir el riesgo de empeoramiento clínico, sin aumentar el riesgo de efectos secundarios. El Selexipag oral puede reducir los costos médicos y las visitas ambulatorias relacionadas con la HPPN en comparación con el Treprostinil oral e inhalado (OR 0,3; IC del 95 %: 0,4 a 0,01). El primer ERA de su clase aprobado para HPPN fue Bosentan, un ERA oral no selectivo. Sin embargo, su uso está limitado por el peligro de toxicidad hepática causada por un aumento de las aminotransferasas de 10 a 12%.

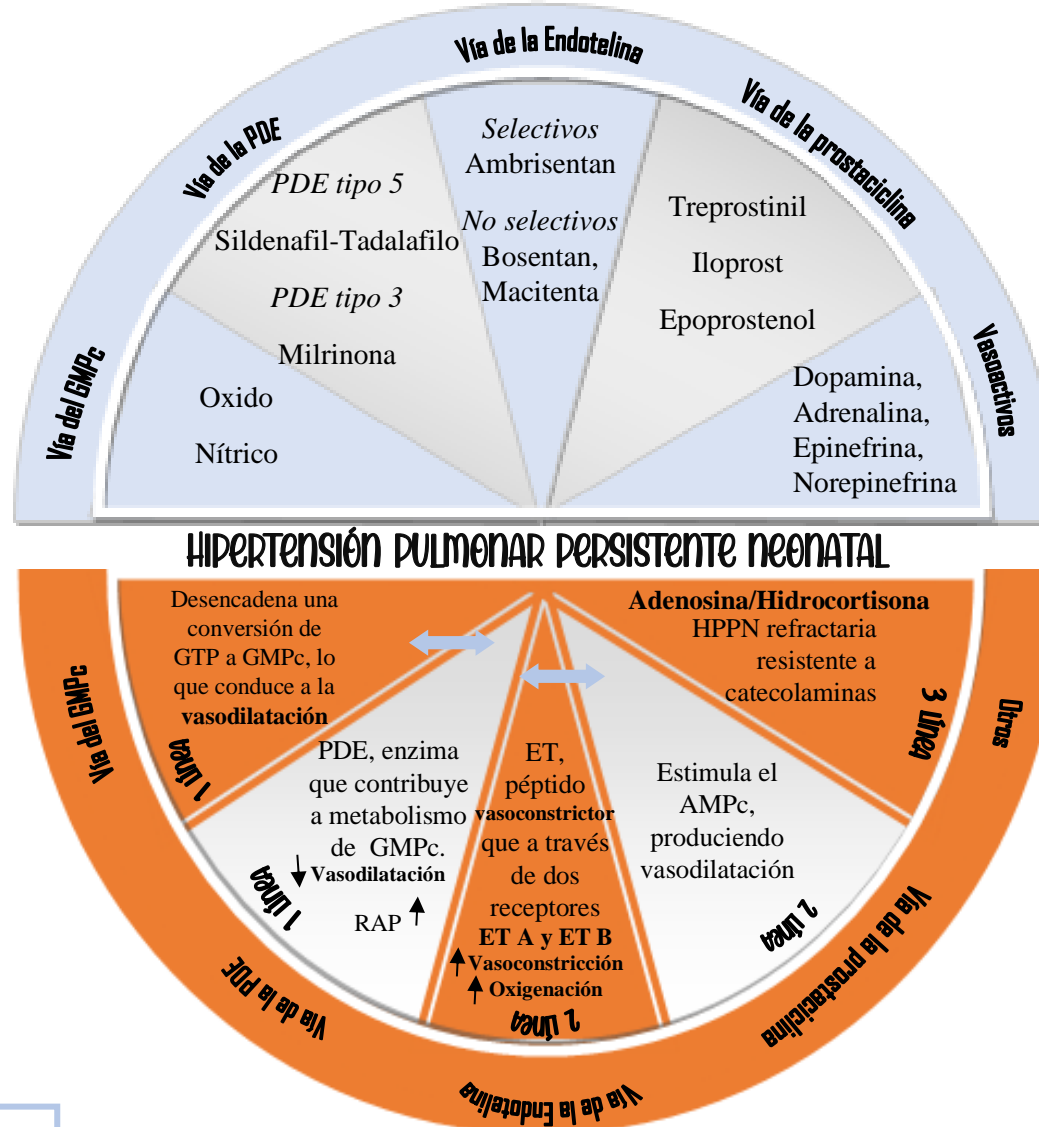
Finalmente es transcendental englobar las nuevas estrategias de tratamiento empleadas en la HPPN como, es el uso temprano de terapia con surfactante y el Treprostinil descrito como un análogo de la prostaciclina aprobado por la FDA para administración intravenosa, subcutánea continua en las UCIN de nivel III, a pesar de ser bien tolerado con una respuesta clínica satisfactoria, requiere más estudios para identificar los subgrupos de respuesta temprana con HPPN. Esta pesquisa medica respalda al ON y ECMO como los estándares de oro de HPPN.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda fortalecer la atención primaria de salud para identificar a los pacientes con mayor vulnerabilidad por sus factores de riesgo mediante inspecciones gestuales convenientes, cuidados del feto de alto riesgo y monitoreo continuo del parto.
- Según el estudio de casos, es importante destacar que los pacientes que toleraron HPPN grave o tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) tienen un mayor riesgo de retraso en el neurodesarrollo, invalidez motriz, disminución auditiva y problemas de salud crónicos. Por lo tanto, se recomienda que la evaluación se realice durante la infancia a intervalos de 6 a 12 meses, y más tiempo si hay anomalías presentes.
- En el Ecuador se pretende identificar, evaluar y cuidar a gestantes con el propósito de minimizar riesgo obstétrico y la evolución de enfermedades neonatales, es así que el Ministerio de Salud Pública (MSP) refiere como mínimo 5 controles prenatales. Sin embargo, en el Ecuador, no existen reseñas ni guías que aborden de manera precisa, didáctica y franca la HPPN, es por ello que esta investigación bibliográfica procura brindar a sus lectores una indagación fidedigna respaldada en conocimientos y métodos científicos de alto impacto.

ANEXOS

Algoritmo 1: Descripción general de la terapia dirigida en la HPPN



-Antagonista de la fosfodiesterasa tipo 5 (\downarrow cGMP catabolismo): tadalafilo, sildenafil

Sildenafil

- Dosis inicial: 0,5 a 1 mg/kg por dosis por vía oral 3 veces al día (<1 año)
- Dosis máxima: 20 mg por vía oral 3 veces al día (<1 año)

Tadalafilo

- Dosis inicial: 1 mg/kg/dosis por vía oral una vez al día
- Dosis máxima: 40 mg/día

-Antagonista de la fosfodiesterasa tipo 3: milrinona

Milrinona: 0,25 a 1,0 mcg/kg/min

Agonistas de las prostaglandinas:

Treprostnil, Iloprost, Epoprostenol

Treprostnilo (inhalaado)

- Dosis inicial: 3 respiraciones (18 microgramos) 4 veces al día
- Dosis de mantenimiento: 9 respiraciones (54 microgramos) 4 veces al día

Treprostnilo (IV/SC)

- Infusión inicial: 1 a 3 nanogramos/kg/min
- Infusión de mantenimiento: 50 a 80 nanogramos/kg/min

Treprostnilo (oral)

- Dosis inicial: 0,25 mg por vía oral dos veces al día
- Dosis de mantenimiento: Determinado por la tolerabilidad

Iloprost (inhalaado)

- Dosis inicial: 2,5 mcg/ 6 veces al día
- Dosis de mantenimiento: 5 mcg/ 6 a 9 veces al día
- Dosis máxima: 45 mcg/día

Trifosfato de guanosa (GTP), Monofosfato de guanosa cíclico (GMPc) fosfodiesterasa (PDE), Resistencia arterial pulmonar (RAP), prostaciclina (PC) e adenosín monofosfato cíclico (AMPc), \uparrow disminuye \downarrow , Sinergia \longleftrightarrow

Antagonistas del receptor de endotelina

Bosentan

- Dosis inicial: 1 mg/kg/dosis por vía oral dos veces al día (<10 kg)
- Dosis de mantenimiento: 2 mg/kg/dosis por vía oral dos veces al día (<10 kg)
- Dosis máxima: 125 mg por vía oral dos veces al día

Ambrisentan; <20 kg: 2,5 a 5 mg por vía oral una vez al día

Antagonistas de los receptores de endotelina

Bosentan

- Dosis inicial: 3 respiraciones (18 microgramos) 4 veces al día
- Dosis de mantenimiento: 9 respiraciones (54 microgramos) 4 veces al día.

Ambrisentan

Dosis de mantenimiento: <20 kg: 2,5 a 5 mg por vía oral una vez al día

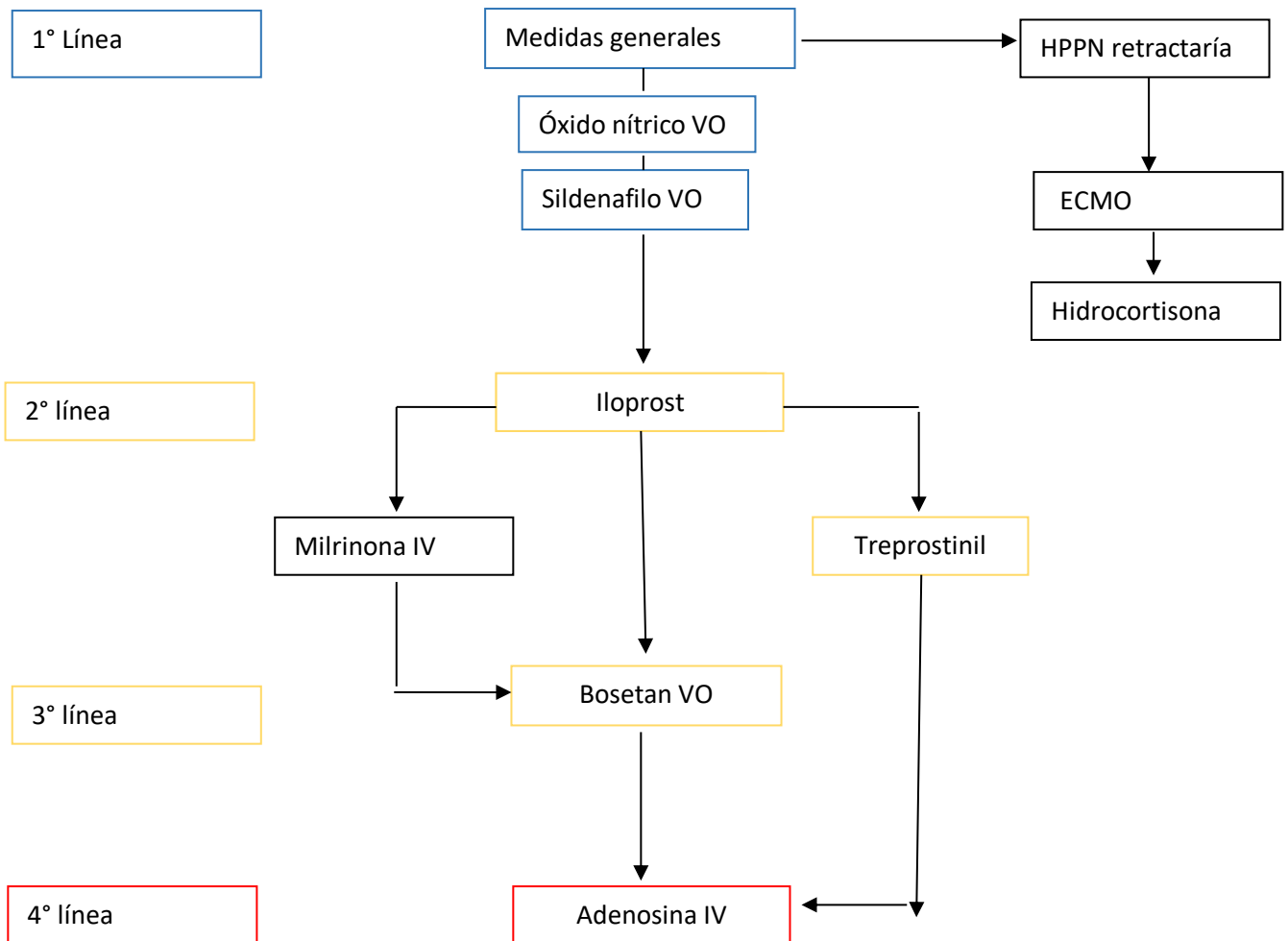
Dosis máxima:

□ 10 mg/día

Epoprostenol (IV)

Velocidad de infusión inicial: 1 a 3 mcg/kg/min; aumentar la velocidad de infusión 50 a 80 ng/kg/min durante semanas.

Algoritmo 2: Manejo terapéutico de la HPPN



Descripción: El presente algoritmo terapéutico se basó en la división de los vasodilatadores pulmonares en primera línea y segunda para guiar la HPPN en UCIN. Se enfocan en: (1) la sinergia conocida entre algunos fármacos y sus características farmacológicas, (2) la preferencia de la nebulización sobre otras vías de administración, (3) el conocimiento de los mecanismos biológicos de la HPPN y la experiencia clínica acumulada con los distintos fármacos, y (4) la posible coexistencia de condiciones hemodinámicas particulares.

Fuente: Coons JC, Empey PE. Pharmacogenomics in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension: Current Perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrera-Muiños S, Reyes-Hernández KL, Fernández-Carrocerá LA, Cordero-González G, Reyes-García D et al. Evolución de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol Reprod Humana* [Internet] 3 de diciembre de 2022 [citado 10 de mayo del 2024] 36(2):40-45 Disponible en: https://www.perinatologia.mx/frame_esp.php?id=46
2. León-Zambrano JS, Mina-Lastra VJ et al. Incidence of Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pol Cov* [Internet] Enero del 2023 [citado 10 de mayo del 2024];8(1) Disponible en: [Dialnet-IncidenciaDeHipertensionPulmonarPersistenteEnRecie-8219304 .pdf](Dialnet-IncidenciaDeHipertensionPulmonarPersistenteEnRecie-8219304.pdf)
3. Barrera Fernández A. Incidencia y factores de riesgo asociados a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en el HUP.BUAP. [Internet] febrero de 2022 [citado 10 de mayo del 2024]:1-35 Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/16143>
4. MSP del Ecuador. Gaceta epidemiológica mortalidad [Internet]10 de Agosto del 2020 [citado 10 de mayo del 2024] 1-5 Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Gaceta-MNN-SE-30-.pdf>
5. Singh Y , Lakshminrusimha S . Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol* [Internet] 1 de agosto del 2021 [citado 10 de mayo del 2024];48 (3): 595-618. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/34353582#S2>
6. Stark Ann, Eichenwald Erick. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): Management and outcome - UpToDate [Internet]Abril 2024. [citado 10 de mayo del 2024]. Disponible en: https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn-pphn-management-and-outcome?search=Prostacyclin%20analogs%20neonatal%20persistent%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. More K, Soni R, Gupta S. The role of bedside functional echocardiography in the assessment and management of pulmonary hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med.* [Internet]27 de agosto de 2022 [citado 10 de mayo del 2024];27(4):101366. Disponible

- en: [The role of bedside functional echocardiography in the assessment and management of pulmonary hypertension - ScienceDirect](#)
8. Cookson MW, Abman SH, Kinsella JP, Mandell EW. Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet] 1 de agosto de [citado 10 de mayo del 2024];27(4):101367. Disponible en: [Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension - ScienceDirect](#)
 9. Martinho S , Adão R , Adelino L, Brás-Silva C. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: mecanismos fisiopatológicos y nuevos enfoques terapéuticos. *Frontiers in Pediatrics* [Internet] 2 de julio de 2020 [citado 10 de mayo del 2024];8:342. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396717/>
 10. Mullen Mary. Pulmonary hypertension in children: Management and prognosis - UpToDate [Internet].15 de Junio de 2023 [citado 10 de mayo del 2024]. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/pulmonary-hypertension-in-children-management-and-prognosis?search=trepstinil%20in%20%20neonatal%20persistent%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 11. Coons JC, Empey PE. Pharmacogenomics in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension: Current Perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med.* [Internet]. 31 de diciembre de 2023[citado 10 de mayo del 2024] [citado 14 de mayo de 2024]16:729-37. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/PGPM.S361222>
 12. Wei Zhang, Yue-E Wu, Xiao-Yan Yang, Jing Shi, John van den Anker, Lin-Lin Song y Wei Zhao. Fármacos orales utilizados para tratar la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, [Internet] agosto 2020 [citado 10 de mayo del 2024] 13:12, 1295-1308. DOI: 10.1080/17512433.2020.1850257 Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/figure/10.1080/17512433.2020.1850257?scroll=top&needAccess=true&role=tab&aria-labelledby=figs-data>
 13. Siefkes HM, Lakshminrusimha S. Management of systemic hypotension in term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: an illustrated review.

- Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. [Internet] Julio 2021 [citado 10 de mayo del 2024];106(4):446-455. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319705. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217132/>
14. Fortas F, Di Nardo M, Yousef N, Humbert M, De Luca D. Life-threatening PPHN refractory to nitric oxide: proposal for a rational therapeutic algorithm. *Eur J Pediatr.* [Internet] agosto 2021 [citado 10 de mayo del 2024];180(8):2379-87. DOI 10.1007/s00431-021-04138-4 Disponible en: <https://www-scopus.com.vpn.ucacue.edu.ec/record/display.uri?origin=recordpage&zone=relatedDocuments&eid=2-s2.0-85107491523&citeCnt=2&noHighlight=false&sort=plf-f&src=s&st1=TREATMENT++IN+PERSISTENT+NEONATAL+PULMONARY+HYPERTENSION&nlo=&nlr=&nls=&sid=33fb8ec096b4d8ee6cc92ff3d4f6efc7&so t=b&sdt=cl&cluster=scopusbyr%2c%222022%22%2ct&sl=71&s=TITLE-ABS-KEY%28TREATMENT++IN+PERSISTENT+NEONATAL+PULMONARY+HYP ERTENSION%29&relpos=0>
 15. Kim YJ, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Short term effect of intravenous treprostinil in term and preterm infants with pulmonary hypertension. *BMC Pediatr.* [Internet] 29 de enero de 2024 [citado 10 de mayo del 2024];24(1):83. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-023-04501-4.pdf>
 16. Papademetriou E, Liu X, Beaudet A, Tsang Y, Potluri R, Panjabi S. Comparative evaluation of costs and healthcare resource utilization of oral selexipag versus inhaled treprostinil or oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Med Econ.* . [Internet] 31 de diciembre de [citado 10 de mayo del 2024];26(1):644-55. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/13696998.2023.2204769>
 17. Manzi G, Mariani MV, Filomena D, Recchioni T, Papa S, Scoccia G, et al. Comparative effectiveness of oral therapies targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 1 de marzo de 2024; [citado 10 de mayo del 2024] 154:107280. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.vpn.ucacue.edu.ec/science/article/abs/pii/S1537189124000053>
 18. Jozefkowicz M, Haag DF, Mazzucchelli MT, Salgado G, Fariña D. Neonates Effects and Tolerability of Treprostinil in Hypertension with Persistent Pulmonary. *Am J*

- Perinatol [Internet] julio de 2020 [citado 10 de mayo del 2024];37(9):939-46. DOI 10.1055/s-0039-1692182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167237/>
19. Gao N, Lv Y, Cui Y, Wang P, He X. Bosentan in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young*. 8 de febrero de 2024[citado 10 de mayo del 2024];1-8. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/abs/bosentan-in-the-treatment-of-persistent-pulmonary-hypertension-in-newborns-a-systematic-review-and-metaanalysis/9EEDCCDD8F19CA3A1787A77145F0C393>
 20. Srnkova P, Brucknerova J, Brucknerova I . Is inhaled nitric oxide a miraculous molecule? The analysis of nitric oxide use in newborns with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Bratisl Med J*. [Internet] febrero 2022 [citado 10 de mayo del 2024];123(3):153-9. DOI 10.4149/BLL_2022_026 Disponible en: <https://www-scopus-com.vpn.ucacue.edu.ec/record/display.uri?eid=2-s2.0-85125265858&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=TREATMENT++IN+PERSISTENT+NEONATAL+PULMONARY+HYPERTENSION&nlo=&nlr=&nls=&sid=33fb8ec096b4d8ee6cc92ff3d4f6efc7&so t=b&sdt=cl&cluster=scopusbyr%2c%222022%22%2ct&sl=71&s=TITLE-ABS-KEY%28TREATMENT++IN+PERSISTENT+NEONATAL+PULMONARY+HYP ERTENSION%29&relpos=41&citeCnt=0&searchTerm=>
 21. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled Nitric Oxide in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Clin Perinatol*. 1 de marzo de 2024[citado 10 de mayo del 2024];51(1):95-111. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.vpn.ucacue.edu.ec/science/article/abs/pii/S0095510823001069?via%3Dihub>
 22. He Z, Zhu S, Zhou K, Jin Y, He L, Xu W, et al. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: An updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. [Internet] mayo 2021 [citado 10 de mayo del 2024];56 (8): 2399-412. DOI.org/10.1002/ppul.25444

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25444>
 23. El-Ghandour M, Hammad B, Ghanem M. Efficacy of Milrinone Plus Sildenafil in the Treatment of Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension in Resource-Limited

Settings: results of a Randomized, Double-Blind Trial | Cochrane Library [Internet] octubre 2020 [citado 10 de mayo del 2024];22(6), 685-693. Doi.10.1007/s40272-020-00412-4

Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02178079/full?highlightAbstract=neonat%7Cneonatal%7Chypertens%7Cpulmonary%7Cpulmonari%7Cpersist%7Cpersistent%7Chypertension>

24. Alvaro G, Aldo B, Waldo O, Matías L, Agustina G, et al. Early use of combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide reduces treatment failure in persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled trial. J Perinatol. [Internet]. Julio 2021[citado 10 de mayo del 2024];41(1):32-38. DOI:10.1038/s41372-020-00777-x. Disponible en: <https://www-proquest-com.vpn.ucacue.edu.ec/docview/2479187101/68BC2603EF1A4B2EPQ/2?accountid=61870>
25. Auth R, Klinger JR. Emerging pharmacotherapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Expert Opin Investig Drugs. 2 de noviembre de 2023[citado 10 de mayo del 2024];32(11):1025-42. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/13543784.2023.2274439?src=recsys>

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Carla Samantha Muzha Arevalo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302416284**. Declaro ser el autor de la obra: **“Paradigmas actuales de la hipertensión pulmonar persistente neonatal. Revisión sistemática”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 23 de julio de 2024



Carla Samantha Muzha Arevalo

C.I. 0302416284