

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**REVISIÓN NARRATIVA SOBRE SILDENAFIL PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN NIÑOS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN:
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. VICTOR MANUEL REYNA CUEVAS

TUTOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ

DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ


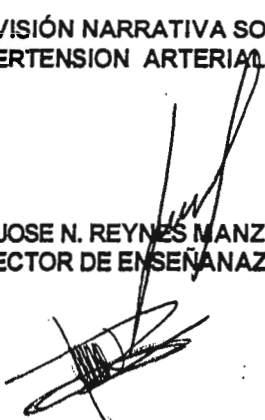


MÉXICO, D.F.

2010

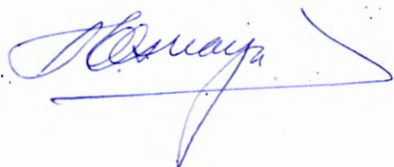
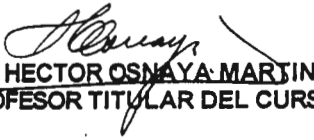
REVISIÓN NARRATIVA SOBRE SILDENAFIL PARA TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN NIÑOS.

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

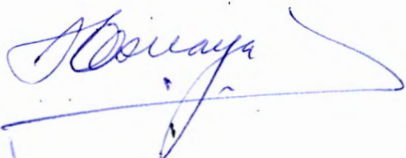
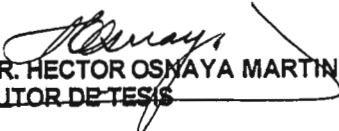


**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. HECTOR OSNAYA MARTINEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. HECTOR OSNAYA MARTINEZ
TUTOR DE TESIS**



**DR. CARLOS JIMENEZ GUTIERREZ
ASESOR METODOLÓGICO**



INDICE

CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
MEDIDAS DE RESULTADOS	23
MÉTODOS DE LA REVISIÓN	24
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	25
RESULTADOS PRINCIPALES	29
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	29
CONFLICTO DE INTERÉS	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO I	36

RESUMEN

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE SILDENAFIL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN NIÑOS

Dr. Victor Manuel Reyna Cuevas *, Dr. Héctor Osnaya Martínez **, Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez ***.

* Residente de II año de Cardiología Pediátrica. ** Cardiólogo Pediatra Jefe del Servicio de Cardiología. *** Dr. en Salud Pública. Unidad de Análisis de la Evidencia. Centro Colaborador Cochrane del INP.

Antecedentes: La hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se caracteriza por una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg durante el reposo o mayor 30 mmHg durante el ejercicio. La HAP se debe a múltiples factores etiológicos; la causa más frecuente en niños son las cardiopatías congénitas. La historia de síntomas no específicos hace que el diagnóstico se haga de forma tardía. La disnea, fatiga, dolor torácico y el síncope son los síntomas que con mayor frecuencia se presentan. El diagnóstico se confirma con ecocardiograma o estudio hemodinámico. El tratamiento de la HAP debe dirigirse a las siguientes metas: promover la dilatación del lecho vascular pulmonar y consecuentemente disminuir la presión arterial pulmonar. Entre los nuevos fármacos vasodilatadores se encuentra el sildenafil entre otros. El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5, incrementa la concentración de GMPc intracelular y en consecuencia aumenta el efecto del óxido nítrico endógeno, proveniente de un mecanismo intracelular produciendo vasodilatación pulmonar.

Objetivos: Evaluar los efectos del sildenafil administrado por cualquier vía, en sujetos en edad pediátrica con HAP. Evaluar si la presión arterial pulmonar disminuye con el esquema terapéutico de sildenafil. Identificar la dosis más eficaz y segura para el grupo pediátrico. Identificar los efectos adversos observados en los estudios revisados.

Estrategia de búsqueda: Se efectuaron búsquedas en bases de datos electrónicas, con el uso de términos de búsqueda predefinidos. Las búsquedas se actualizaron hasta junio 2009.

Criterios de selección. Aunque se dio privilegio a la identificación de Ensayos Clínicos Aleatorizados Controlados y Ensayos Clínicos, no se descartó la posibilidad de introducir cualquier otro diseño de estudio observacional o clínico.

Se incluyeron los estudios que evaluaron los efectos del sildenafil en niños con HAP, en los que el sildenafil se administró por kilogramo de peso.

Recopilación y análisis de datos. Dos revisores realizaron la selección de estudios, evaluación de la calidad y extracción de los datos.

Resultados principales. Siete estudios que reclutaron 99 pacientes (un ensayo clínico y seis series de casos) que cumplieron con los criterios de inclusión de la revisión. Dos estudios: una serie de casos (Schulze-Neick n= 30 pacientes) y un ensayo clínico aleatorizado (Namachivayam, n=24 pacientes) evaluaron los efectos a corto plazo del sildenafil. Cinco estudios evaluaron los efectos a mediano plazo. Los estudios a corto plazo mostraron que el sildenafil tiene efecto vasodilatador pulmonar. Los otros cinco estudios mostraron mejoría en la sintomatología. La dosis de sildenafil que se manejó en los estudios fue 0.25 a 1.0mg/kg/dosis, con intervalos de 8hrs. Todos los estudios mostraron buena tolerancia al fármaco con pocos efectos secundarios.

Conclusiones de los autores. La validez de los estudios observados se ve afectada por el escaso número de participantes. Los efectos sobre los resultados a mediano plazo como el estado funcional (según la escala de la New York Heart Association NYHA), los síntomas, la mortalidad y la capacidad de ejercicio requieren validación adicional. Se requieren más estudios de tamaño adecuado antes de que puedan establecerse los efectos a largo plazo del sildenafil en resultados clínicamente importantes.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hipertensión arterial pulmonar se debe a múltiples factores etiológicos. En los niños más frecuentemente es secundaria ocasionada por cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha con la posibilidad de que desarrollen enfermedad vascular pulmonar irreversible (síndrome de Eisenmenger) condicionando que sean inoperables. Entre la buena práctica clínica, el diagnóstico, tratamiento y vigilancia oportuna son condicionantes de la evolución adecuada de este tipo de pacientes.

Los pacientes que no han llegado a la enfermedad vascular pulmonar reversible, necesitan recibir tratamiento antes y después de realizar procedimientos quirúrgicos para disminuir la presión arterial pulmonar. Algunos de estos pacientes, no responden al tratamiento actualmente disponible en nuestro medio.

Hasta la fecha, la eficacia del tratamiento vasodilatador pulmonar ha estado limitada debido al poco efecto y la falta de selectividad de los medicamentos sobre el lecho pulmonar, ya que casi todos los vasodilatadores pulmonares son también vasodilatadores sistémicos. Por lo tanto, los aparentes beneficios en la circulación pulmonar pueden deberse solo a la disminución del retorno venoso sistémico de la sangre y a la disminución del gasto cardiaco.

Podemos afirmar que no se conoce el efecto a largo plazo del sildenafil, así como su impacto en la calidad de vida y supervivencia en los pacientes con HAP; no hay una dosis establecida para el grupo pediátrico, razón por la cual, es imperativo se evalúe la eficacia, seguridad y efectividad de dicho fármaco.

Existen revisiones sistemáticas registradas en la Biblioteca Cochrane Plus y en desarrollo en diferentes grupos de revisores Cochrane, pero están enfocadas a otros padecimientos y poblaciones que no son objetivo de este trabajo.

Se propone resumir las pruebas actualmente publicadas sobre el uso del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

JUSTIFICACION.

La evolución natural de algunas de las cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha, es hacia la hipertensión arterial pulmonar. Hasta hace unas décadas, se conocía poco sobre la hipertensión pulmonar, por tanto, las alternativas de tratamiento eran escasas y la enfermedad tenía un pronóstico fatal. Con los avances en el conocimiento de su histopatología y su fisiopatogénia, se cuenta actualmente con grandes adelantos.

En el Instituto Nacional de Pediatría se reciben aproximadamente 112 pacientes con hipertensión arterial pulmonar por año, algunos de ellos en clase funcional II a IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), lo que se traduce en una mala evolución clínica y decremento de la calidad de vida. Ello ha motivado la búsqueda de nuevos manejos terapéuticos, uno de ellos el Sildenafil, del cual se conoce poco sobre los efectos a largo plazo en el tratamiento de paciente pediátricos con HAP severa, así como su impacto en la calidad de vida y supervivencia a largo plazo. No hay una dosis de sildenafil establecida para el grupo pediátrico por kilogramo de peso.

La aportación de nueva información sobre el uso, eficacia, efectividad y seguridad del sildenafil puede posibilitar el desarrollo de un estudio con mayor rigor metodológico que impacte en la toma de decisiones clínicas en el Servicio de Cardiología y por ende en el Instituto Nacional de Pediatría, con el propósito de dar mejor calidad de vida y supervivencia a los pacientes del grupo pediátrico con hipertensión arterial pulmonar severa con clase funcional entre II y IV.

II. MARCO TEORICO

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión y de alto flujo con una gran capacidad de reclutamiento de los vasos que normalmente no están perfundidos. Como consecuencia las arterias pulmonares son de paredes delgadas manteniendo bajala presión transmural. La enfermedad vascular pulmonar cubre cualquier patología ya sea congénita o adquirida de los vasos pulmonares intrínsecos con el hallazgo único de que las arterias pulmonares llevan consecuentemente sangre desoxigenada a las venas con sangre oxigenada. (1,2)

La resistencia pulmonar alta en el periodo fetal es consecuencia de la baja tensión de oxígeno, bajos niveles de prostaglandinas (PGI₂), óxido nítrico y a la presencia de sustancias vasoconstrictoras como endotelinas -1 (ET-1). (3)

La HAP es una enfermedad que involucra un complejo patológico y expresión clínica no específica. De esta manera el diagnóstico se establece frecuentemente en una fase tardía de la enfermedad lo que representa un problema en el tratamiento por los estados avanzados de la enfermedad. (4,5, 6, 7)

Como se mencionó anteriormente, la expresión clínica no es específica, lo que conlleva a un diagnóstico tardío, frecuentemente retrasado hasta los 2 años de edad y muchos de ellos diagnosticados en etapas más tardías de la enfermedad. En el reino Unido el 40% de los pacientes con HAP habían visitado a 4 o más doctores, 50% habían esperado \geq a 1 año para ser diagnosticado y el 30% había esperado \geq a 2 años. (8)

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad de las pequeñas arterias caracterizada por la proliferación y remodelación vascular lo cual lleva a un incremento progresivo de la resistencia pulmonar hasta terminar inevitablemente a la falla cardíaca derecha.

Sin tratamiento la supervivencia era de 1 año en la década pasada, siendo una sentencia de muerte, por lo que el tiempo y la acuciosidad diagnóstica es un parámetro importante en el pronóstico. (5-7, 9)

En años recientes ha habido un aumento del interés con respecto a la fisiología y fisiopatología de la circulación pulmonar en el niño, ahora tenemos un mayor entendimiento de los factores celulares y moleculares que determinan la estructura y función de la vasculatura pulmonar. Avances en imagen y otras tecnologías han permitido la detección temprana como también su valoración. Esta mejoría en el entendimiento ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en la población pediátrica (10-14)

EPIDEMIOLOGIA

La causa más frecuente de HAP secundaria en los niños son las cardiopatías congénitas con hiperflujo pulmonar (1)

La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar primaria en niños así como en adultos es desconocida. Se estima que la incidencia de hipertensión arterial primaria varía de uno a dos casos nuevos/millón en la población general, estimándose su frecuencia como padecimiento ya establecido entre 30 a 50 personas/millón, a pesar de que se trata de una enfermedad rara. Los reportes de casos confirmados se incrementan sugiriendo que más pacientes (tanto niños y adultos) tienen hipertensión arterial pulmonar previamente desconocida. Niños con síndrome de muerte súbita del lactante tenían signos de hipertensión arterial pulmonar diagnosticada al tiempo de la autopsia. El sexo incide mucho en la HAP primaria siendo más frecuente en mujeres con una relación de 1.8:1, sin diferencia con respecto a la edad, a diferencia del adulto en que su frecuencia de presentación incrementa después de los 30 años. (28,29)

DEFINICION

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se define como una situación hemodinámica caracterizada por presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mayor de 35 mmHg o presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg durante el reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio. (1, 5, 15-21)

Algunos niños tienen presión normal alta al reposo pero la respuesta de la vasculatura pulmonar es exagerada al reto del ejercicio porque se agregan otras variantes hemodinámicas durante el ejercicio

ETIOLOGIA Y CLASIFICACION

La HPA fue previamente clasificada como primaria (idiopática) o secundaria. Ambos grupos claramente comparten los mismos hallazgos histopatológicos y tienen respuesta similar al tratamiento, siendo la de tipo secundario la que presenta mayor variabilidad al tratamiento y mejor respuesta principalmente en los niños. (4, 10,14,21)

En 1998 la organización mundial de la salud propuso una nueva clasificación, que fue actualizada en el año 2003 en Venecia (Cuadro1). Esta clasificación separa la hipertensión arterial y venosa, la hipertensión asociada a trastornos respiratorios o hipoxemia y la relacionada a problemas tromboticos y otros desórdenes. (20)

Además en esta nueva clasificación, el termino hipertensión arterial pulmonar primaria fue sustituido por el de hipertensión arterial pulmonar idiopática para enfatizar que este es un diagnóstico de exclusión y que la etiología se mantiene desconocida. (13)

Cuadro 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar según la OMS	
Clasificación	Características
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión pulmonar Idiopática ▪ Familiar ▪ Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido ▪ Enfermedad pulmonar venoclusiva ▪ Asociada con: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad vascular de la colágena ▪ Corto circuito sistémico-pulmonar congénito ▪ Hipertensión portal ▪ Infección por HIV ▪ Drogas (anorexígenos), toxinas ▪ Otros: desórdenes tiroideos
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CON ENFERMEDAD CARDIACA IZQUIERDA.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad de la aurícula/ventrículo izquierdos ▪ Enfermedad valvular del lado izquierdo
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIOS Y/O HIPOXIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ▪ Enfermedad intersticial ▪ Desórdenes respiratorios asociados al sueño ▪ Desórdenes de hipoventilación alveolar ▪ Exposición crónica a altas altitudes ▪ Enfermedad pulmonar neonatal ▪ Displasia alveolo-capilar ▪ Otras
HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDO A ENFERMEDAD TROMBÓTICA Y EMBÓLICA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales ▪ Obstrucción de las arterias distales ▪ Embolismo pulmonar (trombos, tumores y/o parásitos) ▪ Trombosis in situ
MISCELANEOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcoidosis ▪ Equistosomiasis (13,20-24)

Histológicamente. La transformación muscular de las arteriolas representa lesiones tempranas de HAP. Normalmente la cubierta de músculo liso ha sido dispersada completamente por el tiempo, el diámetro del vaso es de 70 a 100 micras, pero en la HAP esta capa puede extenderse a las arteriolas de 20 a 30 micras de diámetro y está limitado por la lámina elástica externa e interna. (25, 26)

En el Cuadro 1, observamos otra clasificación desde el punto de vista histopatológico en la que dividen la HAP en 2 grandes grupos. El primero incluye las que son

potencialmente reversibles al instaurarse un tratamiento adecuado y el segundo las que son usualmente irreversibles. Esta clasificación es de importancia pronóstica.(19)

Cuadro 2. Grados de enfermedad vascular pulmonar, clasificación de Heath y Edwards	
Lesiones reversibles	
Grado	Hallazgos microscópicos
I	Hipertrofia medial con extensión de la musculatura lisa hacia el interior de arterias no musculares. La hipertrofia medial se identifica en las primeras semanas de vida, en pacientes con lesiones cardíacas, que tienen asociado un aumento de la presión de la arteria pulmonar, facilitando su vasoconstricción
II	Proliferación de la íntima celular
Lesiones irreversibles	
Grado	Hallazgos microscópicos
III	Fibrosis de la íntima, a veces con dilatación vascular generalizada precoz
IV	Adelgazamiento medial y atrofia con formación de dilataciones y lesiones plexiformes
V	Formacionesangiomatoides
VI	Presencia de necrosis fibrinoide

Hipertensión arterial pulmonar y cardiopatía congénita.

Existen varios mecanismos fisiopatológicos relacionados con la HAP en las cardiopatías congénitas. (17)

Fisiología del Síndrome de Eisenmenger.

Este término se refiere al desarrollo de un corto circuito bidireccional o predominantemente de derecha a izquierda, acompañado por hipoxia que no responde al oxígeno (O₂).

Generalmente ocurre en la segunda década de la vida. El síntoma de presentación más común es la disnea con el ejercicio, seguido de la cianosis y falla cardíaca. Está relacionado con el aumento de la tasa de morbimortalidad cuando es comparado con otras formas de hipertensión pulmonar.

La hipoxemia secundaria induce mayor producción de eritrocitos con incremento de la viscosidad sanguínea y estasis vascular llevando a trombosis in situ, émbolos pulmonares y a un daño adicional de la vasculatura cerebral, renal y pulmonar. Otros efectos involucran la alteración de la función hepática, la retención de líquidos, hiperuricemia, y la alteración de la hemostasis de la coagulación. La cardiopatía isquémica puede suceder como resultado de la compresión coronaria por excesiva

tensión de la pared del ventrículo derecho relacionada con la dilatación de la arteria pulmonar.

La progresión de la enfermedad lleva a disfunción ventricular derecha y a la muerte súbita. Esta ocurre por bradiarritmias o taquiarritmias, falla ventricular derecha refractaria, hemoptisis (causada por ruptura de la arteria bronquial pulmonar) y complicaciones durante el embarazo. (1, 17, 26, 27)

DIAGNÓSTICO

La historia clínica proporciona datos muy importantes para el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar, de acuerdo con su etiología (valvulopatía mitral, neuropatía crónica, cardiopatía congénita, etc.).

Cuando la HAP es muy grave y de evolución crónica, por sí misma es capaz de producir síntomas independientemente de su etiología. Estos síntomas aparecen con mayor frecuencia en las cardiopatías congénitas con cortocircuito arteriovenoso en la que tardíamente aparece HAP o en la HAP primaria, ya que en estos padecimientos es en donde se alcanzan las cifras más altas de presión pulmonar. En efecto, la hipertensión crónica requiere ser muy elevada para producir síntomas autóctonos. (5, 30)

La historia de síntomas no específicos hace que el diagnóstico se haga de forma tardía, con un promedio de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de 2 años aproximadamente. La disnea, fatiga, dolor torácico y el síncope son los datos que con mayor frecuencia se recogen en la historia clínica. (31, 32)

No hay síntomas tempranos de la HAP por que la búsqueda en pacientes de alto riesgo debe de realizarse anualmente. (33)

La capacidad de los enfermos de HAP para realizar actividad física se valora con la clasificación de clase funcional de acuerdo a la clasificación de la laNew YorkHeartAssociation (NYHA).En la valoración de la clase funcional de los pacientes con HAP se ha realizado una modificación de la clasificación de la NYHA. Cuadro3.

Clase	Definición Conceptual
I	La HAP no produce limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni presíncope.
II	La HAP produce una ligera limitación de la actividad física. Confortable en reposo, la actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
III	La HAP produce una marcada limitación de la actividad física, confortables en reposo. La actividad física menor de la ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
IV	La HAP produce una incapacidad para cualquier actividad física sin síntomas. Signos de insuficiencia cardiaca derecha. Síntomas incluso en reposo. Cualquier actividad física aumenta la sensación de malestar. Síncope.

Nota: Tomada de la New York Heart association (Rich, 1998).

Exploración Física

Signos centrales (complejo de la pulmonar de Chávez):

1. Levantamiento sistólico en el segundo espacio intercostal izquierdo (EII) (a la inspección o a la palpación), como consecuencia de la dilatación del tronco de la arteria pulmonar.
2. Choque del cierre pulmonar palpable, lo cual traduce reforzamiento del II ruido pulmonar.
3. A la percusión, faja de matidez mayor de 2.5cm por fuera del borde paraesternal izquierdo a nivel del segundo EII (dilatación del tronco de la arteria pulmonar)
4. A la auscultación:
 - a. Importante reforzamiento del componente pulmonar del II ruido.
 - b. Es frecuente escuchar el II ruido único o con escaso desdoblamiento de sus componentes, hecho que se debe a la poca o nuladistensibilidad de las arteriolas pulmonares, mismas que no permiten ningún incremento del gasto del ventrículo derecho.
 - c. Chasquido protosistólico pulmonar que es de origen vascular (choque de la columna sanguínea en la protosístole contra la arteria hipertensa) seguido de un soplo expansivo consecutivo a la dilatación del tronco pulmonar.
5. Crecimiento ventricular derecho:
 - a. A la palpación se encuentra un levantamiento sistólico sostenido, a nivel del borde paraesternal izquierdo bajo.
6. No es infrecuente encontrar signos de insuficiencia tricuspídea funcional.
7. El IV ruido derecho traduce disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho por hipertrofia de dicho ventrículo, consecutivo a cardiopatía hipertensiva pulmonar.
8. El ritmo de galope traduce insuficiencia cardiaca.(1, 17, 30-34)
9. Signos periféricos
 - a. Onda "a" gigante en el pulso venoso yugular.
 - b. La cianosis acompaña a las cardiopatías congénitas con cortocircuito venoarterial (invertido), o también a la neumopatías avanzadas con cortocircuitos vanoarterialesintrapulmonares.

Radiografía de tórax.

La radiografía de tórax ayuda a conocer la etiología de la HAP (estenosis mitral, insuficiencia cardiaca, cardiopatías congénitas, etc.). se observa abombamiento delarco

pulmonar, dilatación de los hilios y, en etapas avanzadas, dilatación del ventrículo derecho. (17, 30, 35)

Ecocardiograma.

Es la clave en el diagnóstico para valorar la estructura del corazón y para detectar la presencia de cardiopatías congénitas. Con la medición de la velocidad máxima de flujo regurgitantetricuspidéico cuantificado mediante técnica Doppler (transductor de onda continua), se puede calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar y, asimismo, con toda la facilidad se puede demostrar la insuficiencia pulmonar que acompaña a un gran número de pacientes afectados por hipertensión pulmonar grave. Otra forma de cálculo de PSAP es midiendo el gradiente de presión a través del defecto septal ó del conducto arterioso (el gradiente se resta a la presión sistémica). Cuando no hay insuficiencia tricuspídea o defecto septal, la presión pulmonar se puede calcular por intervalos de tiempo.

Finalmente mediante ecocardiografía se pueden calcular las unidades Wood (normal < 1 unidad Wood). Se mide la velocidad máxima del flujo regurgitantetricuspidéico y se multiplica la integral velocidad/tiempo del flujo de salida a nivel del anillo pulmonar. El resultado se multiplica por 10 y se le unen la cifras de 0.16.

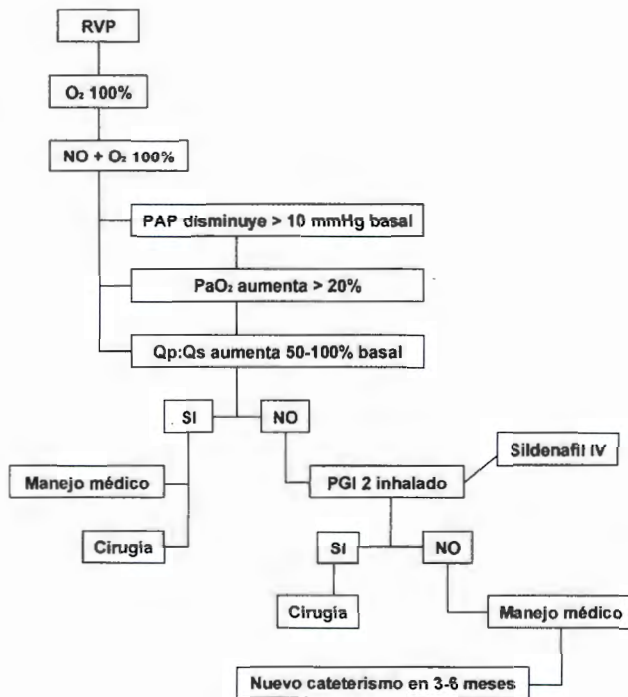
Por otro lado, el ecocardiograma bidimensional es de gran utilidad para conocer las dimensiones de las cavidades derechas y la función del ventrículo derecho, con lo que es posible saber si se encuentra en una etapa temprana (cavidades derecha de tamaño y función normales), en fase de Cor pulmonale con hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho con crecimiento de la aurícula derecha o sin ella, pero con buena función ventricular (fase tardía compensada) o en fase tardía descompensada en la que además de la dilatación de las cavidades derechas se demostrará su falla contráctil y la hipertensión venosa sistémica consecutiva. Con ecocardiograma bidimensional se documentan los defectos cardiacos. (30, 35-37)

Cateterismo cardiaco.

Por muchos años el oxígeno al 100% fue usado con este fin; sin embargo, debido a sus efectos sobre las resistencia vascular sistémica aumentando el grado de cortocircuito de izquierda a derecha, ha sido remplazado actualmente por el óxido nítrico (ON) utilizando 10-20 partículas por millón (ppm) y prostaciclina (epoprostenol) a dosis de 2-12ng/Kg/min. Para determinar la efectividad del agente vasodilatador se evalúa la pO₂, la presión arterial pulmonar (PAP), el cociente Q_p/Q_s y así Resistencia vascular Pulmonar (RVP). Se considera que la respuesta es adecuada cuando la pO₂ arterial aumente 20% del valor basal después de administrar óxido nítrico durante 15 minutos. Una respuesta positiva a la prueba también es definida como la reducción de la presión arterial pulmonar media de 10 mmHg o más, alcanzando su máximo valor absoluto de 40 mmHg con o sin cambios del gasto cardiaco. La posibilidad de tener una respuesta positiva a la prueba depende de la edad, siendo los pacientes más jóvenes los que responden mejor. (24)

El óxido nítrico (ON) también es utilizado para evaluar la reversibilidad del incremento en la RVP en pacientes con HAP durante el cateterismo cardiaco: aquellos pacientes que son candidatos a la corrección quirúrgica tendrán un Qp/Qs (flujo pulmonar/flujo sistémico) mayor al inicial. En experiencia no publicada consideramos una respuesta positiva como 50-100% en el incremento del Qp/Qs basal. Es importante tener en cuenta que los pacientes con HAP severa requerirán mantener el foramen oval permeable que funcionará como una válvula de escape de sangre de la aurícula derecha a la aurícula izquierda para evitar la sobre distensión y la disfunción ventricular derecha en el periodo postoperatorio (Figura 1). (17, 36)

Figura 1. Flujograma sobre el uso del cateterismo cardiaco en la evaluación de la Hipertensión Arterial Pulmonar



El corto circuito de izquierda a derecha a través del foramen oval mantendrá el gasto cardíaco durante la crisis hipertensiva así sea a expensas de desaturación de oxígeno arterial.

En aquellos pacientes en los que no se presenta disminución de esta relación, es probable que ya se haya desarrollado la enfermedad pulmonar vascular obstructiva.

Los pacientes con una respuesta positiva a los vasodilatadores deben ser tratados a largo plazo con bloqueadores de los canales de calcio. Otros métodos utilizados consisten en la monitorización continua de la saturación de oxígeno durante la noche que permite descartar obstrucciones de la vía aérea y la tomografía axial pulmonar que permite el estudio detallado del tejido en casos de fibrosis pulmonar o en los que se sospeche de enfermedad pulmonar obstructiva. La capacidad del ejercicio ha sido tradicionalmente evaluada por la prueba de ejercicio cardiopulmonar cuyos resultados están relacionados con los parámetros hemodinámicas y con la respuesta vascular a los vasodilatadores durante el cateterismo cardíaco. Actualmente la prueba de marcha durante 6 minutos ha sido usada en niños principalmente entre los 7-8 años. Esta prueba es útil para seguimiento y la evaluación de la efectividad clínica de los nuevos medicamentos. Una desaturación mayor del 10% durante la prueba está asociado con un alto riesgo de mortalidad en los siguientes 26 meses de vida. (24, 36, 40)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HAP debe instaurarse de acuerdo a la patología de base, causa de la HAP, presión sistémica y del estado hemodinámico del paciente. El mejor manejo de la HAP es, sin embargo, la prevención. En los casos relacionados con cardiopatías congénitas, la prevención consiste en la cirugía precoz y la minimización de los riesgos perioperatorios especialmente en aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar HAP postoperatoria; desafortunadamente, estos factores no son adecuados predictores.

El tratamiento de la HAP debe dirigirse a las siguientes metas: promover la dilatación del lecho vascular pulmonar y disminuir la presión arterial pulmonar, tratamiento de la falla del ventrículo derecho, mejorar la capacidad funcional, calidad de vida del paciente y mejorar la sobrevida; (17- 21).

Medicamentos vasodilatadores

Se pueden utilizar medicamentos intravenosos, orales o inhalados. El problema de los medicamentos intravenosos es que no son selectivos ni consistentemente eficientes. Se debe aplicar el principio universal de la asociación de inotrópicos o de lusitrópicos (inodilatadores) con vasodilatadores sistémicos y pulmonares.

Existen 3 vías diferentes en las que pueden actuar los medicamentos para producir vasodilatación a nivel del lecho vascular pulmonar:

Cuadro 4. Fármacos que producen vasodilatación pulmonar

Vía	Efecto	Fármaco
Prostaciclina	↑AMPc, prostaciclina	Epoprostenol, Ilioprost, Beraprost
Endotelina	↑ Adenosina	Bosentán, Sitaxetan
Oxido nítrico	↑GMPc inhibidor de la fosfodiesterasa	Sildenafil

↑ = aumento

Oxido nítrico (ON)

Es un vasodilatador pulmonar efectivo. Optimiza la relación ventilación/perfusión, elimina los radicales libres, inhibe la agregación plaquetaria e inhibe el crecimiento del músculo liso. A bajas dosis (5-20 ppm) es tan efectiva como a altas concentraciones. El ON se utiliza como rescate agudo por 48 a 72hrs; la recomendación es iniciar con 40 a 80 ppm y se luego disminuir progresivamente. Se debe monitorizar el nivel de metahemoglobinemia cada 6hrs. En el paciente extubado el ON se utiliza por cánula nasal a 3-10 ppm; sin embargo la cantidad que llega al alveolo es muy variable y aleatoria.

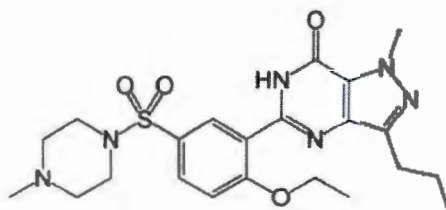
El ON debe ser suspendido de forma progresiva para evitar el efecto de rebote. En aquellos pacientes en los se piensa que van a requerir tratamiento prolongado o en aquellos con dependencia al ON, es importante iniciar sildenafil antes de discontinuar el ON. (47, 48)

Inhibidores de la fosfodiesterasa V

Sildenafil

El sildenafil (compuesto UK-92,480) se conoce desde hace 20 años, sintetizado por un grupo de químicos farmacéuticos de la empresa Pfizer, más conocido con el nombre de Viagra. Inicialmente fue estudiado para la hipertensión arterial sistémica y angina de pecho pero en la fase I de juicios clínicos bajo la dirección de Ian Osterloh sugirió que la droga tenía un ligero efecto en la angina, pero que podía inducir notables erecciones del pene. Por lo tanto, Pfizer decidió comercializarlo para disfunción eréctil y no para la angina de pecho o hipertensión arterial sistémica. La droga fue patentada en 1996, aprobada para su uso en disfunción eréctil. No obstante, actualmente se ha extendido también su uso para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP), inicialmente en adultos y actualmente en niños. (15, 39, 40, 41, 42)

Figura 2. Estructura química del sildenafil



El uso del sildenafil en el tratamiento de la HAP fue demostrado en un estudio placebo controlado aleatorizado en 10 voluntarios sanos. El sildenafil (100mg vo) atenúa el incremento de la presión arterial pulmonar asociado con los cambios hipóxicos sin tener efectos sobre la presión arterial sistémica. (39, 42, 43)

Mecanismo de acción del sildenafil

El citrato de sildenafil (compuesto UK-92,480) es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa (FDE-5). La inhibición de la FDE-5 incrementa principalmente la concentración de GMPc intracelular a nivel del músculo liso pulmonar. El GMPc en grandes cantidades inhibe a la PDE3 y 5 principalmente y en consecuencia aumenta el efecto del óxido nítrico (ON) endógeno, dependiente de mecanismo intracelular produciendo vasodilatación a nivel del lecho pulmonar, precapilar y poscapilar. (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51)

Existen estudios originales de la farmacocinética del sildenafil en voluntarios, demostrando absorción enteral rápida (niveles plasmáticos 30-120 minutos después de la administración) con una vida mediada de 4hrs. Los pacientes que ingieren de forma concomitante sildenafil con nitratos pueden presentar hipotensión. El sildenafil existe en presentación oral, intravenosa o inhalada. Los dos últimos solo en algunos países como EUA, Canadá o Europa.

El sildenafil es metabolizado por las enzimas hepáticas CYP3A4 y CYP2C9 y es excretado tanto por el hígado como los riñones. (44) Si se toma con una dieta alta en grasas puede haber un retraso en la absorción del sildenafil y sus mayores efectos pueden verse reducidos levemente pues la concentración del plasma será reducida. (17, 24, 39, 44)

En una revisión sistemática de la literatura sobre HAP manejada con sildenafil publicada en la Biblioteca Cochrane, se reclutaron cuatro ensayos con un total de 77 pacientes adultos que cumplieron con los criterios de inclusión de la revisión. Dos estudios evaluaron los efectos agudos del sildenafil. Dos estudios pequeños de diseño cruzado (cross-over) evaluaron los efectos de la administración a largo plazo. Los estudios del "efecto agudo" indicaron que el sildenafil tiene un efecto vasodilatador pulmonar. Los dos estudios cruzados mostraron que mejoraban los síntomas. Un

estudio mostró mejoría de la fatiga evaluada en un cuestionario validado del estado de salud. Ambos estudios cruzados demostraron que el fármaco se tolera bien, pero es necesario definir la dosificación, intervalos y seguridad para el grupo de pacientes pediátricos. (16)

En Brasil, Bentlin et al reportaron el uso de sildenafil en neonatos durante el posoperatorio inmediato encontrando adecuada respuesta y tolerancia cuando no habían respondido previamente al óxido nítrico.

En un estudio de 13 pacientes adultos se comparó el sildenafil con el óxido nítrico y se demostró que el sildenafil tiene mayor efecto vasodilatador. También se observó disminución de la resistencia vascular pulmonar (47,48).

La dosis usada en la etapa neonatal, según la literatura revisada, fue de 0.5 a 1mg/Kg./dosis cada 6 a 12hrs, con dosis máxima de 2mg/Kg./dosis cada 6hrs. En edad pediátrica la dosis recomendada es de 0.25 a 5mg/Kg./dosis al inicio y se va incrementando de 0.25mg/Kg./dosis cada 24 a 48hrs. Se prefiere dar las primeras dosis de forma hospitalaria. (17, 42, 48-53)

Los efectos adversos, poco frecuentes, son: hipotensión arterial, cefalea, insomnio, anorexia, náusea y vómito, constipación, síncope, rubor facial, rash cutáneo, palpitaciones y fotofobia.

Se menciona que raramente puede favorecer la retinopatía del prematuro y priapismo en el recién nacido. (16, 17, 51-53)

Antagonistas de los receptores de endotelina.

Estos medicamentos todavía no están aprobados para uso pediátrico sistemático y su utilidad en el contexto de HAP aguda es discutible y no demostrada.

Bosentán (Tracleer) es un antagonista de los dos receptores ET_a y ET_b, usado en niños a la dosis: 1 a 4 mg/kg cada 12hrs. Se recomienda el control periódico de pruebas de función hepática y de la hemoglobina. El sitaxetan es un antagonista selectivo del receptor tipo A y su uso es limitado por el desarrollo de hepatotoxicidad. (17, 54)

Prostaciclina

La PGI₂ es un potente vasodilatador de la vasculatura pulmonar e inhibe la agregación plaquetaria. Existen varias formas de administrarla: Epoprostenol (endovenosa), Treprostinil (subcutánea), Beraprost (oral) e Ilioprost (inhalada). La forma más común de administrar es la endovenosa.

El Epoprostenol ha demostrado que mejora los parámetros hemodinámicos, incrementando el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno. También mejora la capacidad del ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia. Puede aumentar los riesgos en infección debido a que requiere un catéter endovenoso permanente. La administración debe realizarse con una cuidadosa titulación a las dosis de 0.5-1ng/kg dependiendo de la respuesta del paciente. Es usada a largo plazo, aunque se puede presentar taquifilaxia. El Ilioprost es un análogo más estable con una vida media más prolongada y se

administra a través de nebulización por 2 a 3 horas, haciendo su administración compleja y costosa. (17, 55)

Nitrovasodilatadores

El nitroprusiato, la nitroglicerina, el dinitrato de isosorbide y otros, son agentes vasodilatadores que actúan como donadores de óxido nítrico por medio del sistema del GMPc. Estos agentes han sido usados tradicionalmente como reductores de la precarga ventricular derecha y de la poscarga ventricular izquierda. No son selectivos de la vasculatura pulmonar, por lo tanto su actividad se encuentra limitada por hipotensión arterial sistémica y los estudios no han demostrado gran efectividad selectiva. (43, 54, 55)

Inhibidores defosfodiesterasa (milrinona, amrinona)

Los inhibidores de la fosfodiesterasa III incrementan la disponibilidad intracelular de los nucleótidos cíclicos y su acción principal es a través del AMPc. Su beneficio se encuentra en el incremento de la contractibilidad ventricular. Estos agentes han sido utilizados satisfactoriamente después de la cirugía cardiaca. (44, 45, 50, 53, 54)

Otros medicamentos

La adenosina puede mejorar la oxigenación pulmonar y disminuir las RVP en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (a la dosis de 25-50mcg/kg/min). El sulfato de magnesio y el péptido natriurético atrial son otras terapias utilizadas pero con resultados variables y aleatorios.

Otras medidas terapéuticas importantes

No se deben ignorar aspectos importantes del tratamiento integral del paciente crítico como los siguientes:

- a) Nutrición
- b) Mantener un hematocrito óptimo
- c) Asegurar una adecuada perfusión coronaria
- d) Asegurar una perfusión normal del ventrículo derecho durante la crisis de HAP
- e) Creación de una "válvula atrial" (abrir una CIA) en caso de severas anomalías de la función derecha, particularmente diastólica
- f) Proceder a la instalación de una asistencia mecánica en casos refractarios.

(17, 54-57)

III. OBJETIVOS

IV. Objetivo General:

Evaluar los efectos del sildenafil administrado por cualquier vía, en sujetos en edad pediátrica con Hipertensión Arterial Pulmonar.

V. Objetivos específicos:

1. Evaluar si la presión arterial pulmonar disminuye con el esquema terapéutico de sildenafil.
2. Identificar la dosis más eficaz y segura para el grupo pediátrico.
3. Evaluar (identificar) los efectos adversos observados en los estudios revisados.

VI. MATERIAL Y METODOS

Clasificación de la investigación: Revisión Sistemática.

El diseño, estructura y metodología de esta revisión seguirá los lineamientos de la Colaboración Cochrane (Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente). (59)

VII. CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISION

Tipo de estudios

Se incluyeron:

1. Aunque se dió privilegio a la identificación de ensayos clínicos aleatorizados controlados y ensayos clínicos, no se descartó la posibilidad de introducir cualquier otro diseño de estudio observacional o clínico.
2. Se consideraron los estudios con administración intravenosa, inhalación u oral, dosis de sildenafil administrada por kilogramo de peso/dosis, con cualquier duración de la administración.

Tipos de participantes

Se incluyeron estudios con:

1. Niños de ambos sexo.
2. Edad: 1 mes a 18 años.
3. Diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria, confirmado con estudio ecocardiográfico y/o estudio hemodinámico, donde la presión media en la arteria pulmonar fuera mayor de 25 mm Hg.

Se excluyeron:

1. Estudios que refieran a pacientes con otros padecimientos graves (enfermedades sistémicas) concomitantes.
2. Estudios en los que no administraron sildenafil por kg/peso/ dosis.
3. Estudios que combinaron niños y adultos

Tipo de intervención.

1. Sildenafil versus placebo o ningún tratamiento
2. Sildenafil versus otro vasodilatador pulmonar
3. Sildenafil + vasodilatador pulmonar versus vasodilatador pulmonar

VIII. TIPO DE MEDIDAS DE RESULTADOS.

Medidas de resultados primarias.

Disminución de la clase funcional según la NYHA; se determinó como mejoría en la calidad de vida los pacientes que disminuyeron una clase funcional.

Clase	Definición Conceptual
I	La HAP no produce limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni presíncope.
II	La HAP produce una ligera limitación de la actividad física. Confortable en reposo, la actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
III	La HAP produce una marcada limitación de la actividad física, confortables en reposo. La actividad física menor de la ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
IV	La HAP produce una incapacidad para cualquier actividad física sin síntomas. Signos de insuficiencia cardíaca derecha. Síntomas incluso en reposo. Cualquier actividad física aumenta la sensación de malestar. Síncope.

Medidas de resultado secundarias:

1. Cambios hemodinámicos:
 - Gasto cardiaco en litros/Kg/min.
 - Presión en la arteria pulmonar en mm Hg.
 - Cambio en las resistencia vascular pulmonar en unidades Wood m² (uWm²).
2. Capacidad para el ejercicio, valorado con caminata de 6 minutos, en la cual se buscó aumento en la resistencia.
3. Mortalidad por todas las causas antes del alta
5. Hospitalización/intervención
6. Efectos adversos, los siguientes pero no limitados a ellos:
 - cefalea
 - insomnio
 - dolor de piernas
 - nausea y vómito
 - malestar abdominal
 - constipación
 - vértigo
 - hipotensión sistémica
 - síncope

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

La estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios fue la siguiente:

- **Bases de datos consultadas:** Pubmed (MEDLINE), Biblioteca Cochrane (BVS. Brasil), EMBASE (Ovid).
- **Período de búsqueda:** Septiembre de 2007 a junio de 2009
- **Tipo de población:** Humanos
- **Sexo:** Masculino y Femenino
- **Idiomas:** español e inglés
- **Grupo de edad:** 1m a 18 años
- **Tipo de estudio:** Revisión narrativa de la literatura
- **Terminos MesH:** Pulmonary hypertension, pulmonary Hypertensive vascular disease AND sildenafil OR Viagra OR PhosphodiesteraseInhibitors in children or children and adolescents.

IX. METODOS DE LA REVISIÓN

Selección de estudios

Se incluyeron los estudios que cumplieron los criterios de inclusión para revisar el texto completo por dos revisores.

Síntesis de los datos

Para la síntesis de los datos de los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información de interés de acuerdo a las variables listadas a continuación.

Cuadro 6. Variables para la síntesis de la literatura.

1. Autor
 2. Año de realización
 3. Año de publicación
 4. País
 5. Diseño del estudio
 6. Nivel de evidencia y Recomendación clínica
 7. Características de población
 8. Tamaño de la muestra
 9. Aleatorización
 10. Cegamiento
 11. Método de cegamiento
 12. Eliminación
 13. Análisis estadístico
 14. Tratamiento 1, tratamiento 2, tratamiento 3
 15. Efectos adversos
 16. Defunciones
 17. Conclusiones
-

Valoración de la calidad metodológica de los estudios.

Para valorar el nivel de la calidad metodológica y el de recomendación clínica se utilizaron los Cuadros del Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford. (59)

Se identificaron 32 artículos relacionados con sildenafil y HAP en niños, de los cuales se consideraron relevantes 7; 1 ensayo clínico aleatorizado Namachivayam (2006), y 6 series de casos (Schulze-Neich 2003, Tilman 2005, Oliveira 2005, Angeliki 2005,

Raposo-Sonnenfeld 2007, Shahzad 2007). Se excluyeron 25 por combinar niños y adultos, paciente con enfermedades concomitantes, estudios con manejo de forma conjunta de 2 ó mas vasodilatadores y reportes de un caso por ser poco relevantes por el tamaño de la muestra.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE REVISIÓN DE CASOS.

La síntesis de los estudios se encuentra en el ANEXO I. A continuación se describen los estudios en función de las variables, resultados previamente identificados.

Tilman 2005 (n=14, periodo de tratamiento 12 meses); Oliveira 2005 (n=6, periodo de tratamiento 36 meses), Angeliki 2005 (n=3, periodo de seguimiento 3 años).

Clase funcional, clasificación según el NYHA

Después del tratamiento con sildenafil, Tilman 2005, Oliveira 2005 y Angeliki 2005 mostraron mejoría de la sintomatología con disminución en la clase del NYHA (fue significativo).

Caminata de 6 minutos

Tilman 2005, Aumento de la resistencia, a las 6 semanas 331m, 12 semanas 355m, 6 meses 432m, 12 meses 432m, 6 meses P = 0.02, 12m P = 0.9, Oliveira 2005 aumento en la resistencia en 3 pacientes, en 3 no se realizó. Angeliki, mejoría en un 75%.

VARIABLES HEMODINÁMICAS

Tilman 2005 PSAP disminuyó de 86 (69 a 136) a 70 (54 a 120) mmHg P= 0.014, PmAP bajo de 60 (50 a 105) a 50 (30 a 81) mmHg P=0.022 fue significativo. Oliveira 2005 disminución de la PSAP. Angeliki 2005 disminución de PSAP.

Tilman 2005, Oliveira 2005 y Angeliki no informaron gasto cardiaco.

Tilman 2005, disminución de la RVP de 15 (9 a 42) a 12 (5 a 29) uWood/m2sc P= 0.024, Oliveira 2005 y Angeliki, no informaron resistencia vascular pulmonar.

Tilman 2005, Oliveira 2005 y Angeliki, informaron que no hubo modificación de la presión arterial sistémica.

Efectos adversos

Tilman 2005 reporto 1 paciente con cefalea, rubor, vértigo, 2 con hemorragia nasal controlada, 2 con menstruaciones abundantes. Oliveira y Angeliki no reportaron efectos adversos.

Defunciones

Oliveira 1 defunción, muerte súbita, se le había suspendido el sildenafil por equivocación. Tilman y Angeliki no reportaron defunciones.

Sildenafil versus otro vasodilatador pulmonar (intervención 2)

Schulze 2003 (n= 24), Raposo-Sonnenfeld 2007 (n= 12)

Clase funcional, clasificación según el NYHA

Schulze 2003 paciente en terapia intensiva intubado, no se reporto clase funcional, Raposo-Sonnenfeld 2007 reportaron mejoría en ambos grupos.

Caminata de 6 minutos

Schulze 2003 no realizo caminata debido a las características del los grupos en estudio (intubado y posoperados), Raposo-Sonnenfeld 2007mostró mejoría en la caminata:

Grupo A. basal \pm 55 metros, a los 6 meses 464 \pm 38 metros, 2 años 526 \pm 44 metros.

Grupo B, basal 286 \pm 117 metros, 6 meses 321 \pm 109 metros 2 años 393 \pm 124 metros.

Variables hemodinámicas

Schulze 2003, Grupo 1 (pacientes cateterizados), infusión sildenafilPmAP bajo de 42 \pm 16 a 38 \pm 14 mmhg P=0.004. Las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron con hiperoxia de (7.2 \pm 4.1 a 5.6 \pm 3.3 UW. P= 0.010). Con oxido nítrico no fue significativo (5.6 \pm 3.2 a 5.3 \pm 3.2 UW P=0.34), se observo una reducción muy importante de las resistencias con la infusión de sildenafil (5.5 \pm 3.1 a 4.5 \pm 2.3 P=0.011). Se observo una capacidad de vasodilatación pulmonar del sildenafil mayor a la de oxido nítrico inhalado (11.5 contra 4.5 disminución de RVP. P <0.05), la cual no aumento agregando a la infusión de sildenafil oxido nítrico inhalado. Grupo 2 (pacientes posoperados), sildenafilPmAP disminuyo 7.2 \pm 2.5 mmHg P < 0.01, sin embargo los cambios clínicos fueron poco significativos. El efecto del oxido nítrico inhalado antes del sildenafil no fue significativo. El sildenafil disminuyo más el índice de RVP que con ON (25.8% contra 14.6%). La terapia con ON antes de la infusión de sildenafil no mostro efectos significativos que con sildenafil solo.

Raposo-Sonnenfeld 2007, no se reportaron RVP. Ninguno de los dos estudios mencionó el índice de resistencias vasculares.

Gasto cardiaco. Schulze 2003 y Raposo-Sonnenfeld 2007, no reportaron gasto cardiaco.

Presión arterial sistémica, no se modifico en ambos estudios.

Efectos adversos

Schulze 2003 no reporto efectos adversos, Raposo-Sonnenfeld 2007, 1 presento menorragia que mejoro al regular la menstruación, 1 sincope que mejoró al tratar la anemia.

Defunciones

No se reportaron defunciones.

Sildenafil + otro vasodilatador (intervención 3)

Shahzad 2007 (n= 10).

Clase funcional, clasificación según el NYHA

Shahzad 2007 no se reporto.

Caminata de 6 minutos

No se reporto caminata por la edad de los grupos.

Variables hemodinámicas

Shahzad 2007 Disminución significativa de la PmAP $P < 0.05$, similar con el aumento de la dosis de sildenafil.

RVP, no se reportaron las resistencias.

Presión arterial sistémica. No se presentaron cambios en ambos grupos.

Gasto cardiaco. No se reporto gasto cardiaco en ambos estudios.

Efectos adversos

Shahzad 2007 no se presentaron efectos adversos.

Defunciones

Shahzad 2007 no reporto defunciones.

DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO**Sildenafil + otro vasodilatador (intervención 3)**

Namachivayam 2006 (n= 30).

Clase funcional, clasificación según el NYHA

No se reporto.

Caminata de 6 minutos

No se reporto caminata por las características del grupo.

Variables hemodinámicas

La presión pulmonar no incremento mas del 20% con el retiro de oxido nítrico en el grupo que se manejo sildenafil, en el grupo que no se manejo sildenafil si incremento.

RVP, no se reportaron las resistencias.

Presión arterial sistémica. No se presentaron cambios en ambos grupos.

Gasto cardiaco. No se reporto gasto cardiaco en ambos estudios.

Efectos adversos

No se presentaron efectos adversos.

Defunciones

Reportaron 1 defunción.

ESTUDIOS EXCLUIDOS (serie de casos y estudios reportes de un caso)

Los estudios excluidos fueron (n= 25 artículos): Se eliminaron 10 por que manejan los pacientes con sildenafil + otros medicamentos y no solicitaron los datos de las determinaciones hemodinámicas antes y después de la intervención (Michelletti 2008, Lee 2008, Kovacicova 2007, Raja 2005, Sahni 2006, Zimmerman 2006, Nagdiman 2006, Señor 2005, Leivovitch 2007, Vida 2007). Otros 6 se eliminaron porque agregaron 1 o más vasodilatadores al manejo con sildenafil por lo que no se puede valorar los resultados de forma individual del sildenafil (Raja 2007, Leibovitch 2007, Brancaccio 2007, Saygili 2004, Laquay 2003, Lunze). Se elimino 1 reporte de caso por el tamaño de la muestra y resultar poco significativo (Peiravian 2007). Otros 4 se eliminaron por que incluyeron pacientes con enfermedades sistémicas (Noori 2007, Haseyama 2006, Wong 2006, Kulkarni 2004). 3 incluyeron adultos (Tulloh 2006, Singh 2006, Sastry 2004). Finalmente se elimino 1 por incluir recién nacidos y debido a que la hipertensión arterial pulmonar persistente tiene una fisiopatología diferente a la HAP de los niños mayores a la etapa neonatal (Simivu 2006).

RESULTADOS PRINCIPALES PARA LOS ESTUDIOS SERIE DE CASOS

Siete estudios que reclutaron 69 pacientes (seis series de caso) que cumplieron con los criterios de inclusión de la revisión. Dos estudios (Schulze-Neick 2003, n=24 pacientes) evaluaron los efectos a corto plazo del sildenafil. Cinco estudios (Tilman 2005, Olivera 2005, Raposo- Sonnenfeld 2007, Shahzad 2005, Ageliki 2005, n= 45 pacientes) evaluaron los efectos a mediano plazo. Los estudios a corto plazo indicaron que el sildenafil tiene efecto vasodilatador. Los otros cinco estudios mostraron mejoría en los síntomas, Cuatro estudios (Tilman, Raposo-Sonnenfeld, Olivera, Angeliki) reportaron disminución de su clase funcional. Ningún estudio reporto cambios en la presión arterial sistémica. Todos los estudios mostraron buena tolerancia al fármaco con pocos efectos secundarios. Una defunción (Olivera) en un paciente que se suspendió el sildenafil por equivocación.

RESULTADOS PRINCIPALES DEL ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

El único estudio que cumplió los criterios de inclusión de esta revisión recluto 30 pacientes (Namachivayam 2006) evaluó los efectos agudos del sildenafil, mostrando un buen efecto como vasodilatador pulmonar selectivo sin efectos secundarios sobre la presión sistémica.

DISCUSION PARA LOS ESTUDIOS SERIE DE CASOS

En esta revisión, se incluyeron 6 estudios, los años de publicación van del 2003 al 2007, con el intervalo de realización y la publicación de 1 a 3 años, los países donde se

realizaron los estudios fueron: Canadá, Brasil, Londres, Reino Unido y España. Todos fueron en pacientes pediátricos, uno fue en pacientes en terapia intensiva, los otros 5 estudios en pacientes ambulatorios.

Los estudios serie de casos, mostraron que el sildenafil t actúa como vasodilatador pulmonar selectivo sin efectos sobre la presión sistémica. Sin embargo estos estudios requieren ser reproducidos en ensayos clínicos aleatorizados. Tilman 2005, Oliveira 2005, Angeliki 2005 mostraron diferencias en resultados importantes como los síntomas y la capacidad de ejercicio en caminata de 6 minutos a las 6 semanas, en el resto de estudios no se realizó caminata de 6 minutos. No obstante, estos efectos requieren confirmación a gran escala, así como su correlación con los beneficios a largo plazo.

Schulze 2003 y Tilman 2005 reportaron una disminución en las resistencias vasculares pulmonares. El resto de estudios no reporto resistencias.

Todos los estudios reportaron una disminución en la presión arterial pulmonar, a excepción de Raposo-Sonnenfeld 2007.

Del total de los pacientes estudiados (69 pacientes), únicamente Schulze 2003, Tilman 2005, Raposo-Sonnenfeld 2007 reportaron efectos adversos mínimos los estudios restantes no reportaron efectos adversos. Oliveira reporto 1 defunción, debido a que se le suspendió el sildenafil por equivocación.

DISCUSIÓN PARA EL ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

En esta revisión solo se incluyo un Ensayo clínico aleatorizado, publicado en el año 2006, realizado en Australia, en paciente pediátricos en una unidad de terapia intensiva.

Aunque Namachivayam 2006 es un ensayo clínico con 30 pacientes, es un estudio a corto plazo, en el cual se valoro el rebote de la presión arterial pulmonar, al momento del destete de oxido nítrico, en pacientes a los que se les administro previamente sildenafil, observando que le grupo con sildenafil no presento rebote, a diferencia del grupo en el que no se uso sildenafil. Sin embargo se requieren estudios con valoración a largo plazo.

XII. CONCLUSIONES

Las pruebas actuales provenientes de los estudios de serie de casos (6) y del ensayo clínico aleatorizado (1) no indican si esta justificada la administración a largo plazo del sildenafil en la HAP en niños.

Sin embargo, hay que considerar que el mejor diseño para probar la eficacia de un fármaco son los ensayos clínicos aleatorizados.

Los estudios han revelado que puede haber un efecto de vasodilatación en combinación o en comparación con Oxido Nítrico y/obosentán. Cuatro estudios

informaron mejoría en la capacidad para el ejercicio y en los síntomas a las 6 y 12 semanas, que requieren validación en estudios más amplios.

Es necesario realizarestudios adicionales para establecer si los efectos a corto plazo observados en estos pacientes pueden ser reproducidos en muestras de pacientes mayores, más representativas y mejor definidas, y si la mejoría acorto plazo de las variables hemodinámicas se correlaciona con resultados a largo plazo.

Se requieren estudios futuros para evaluar la seguridad y la eficacia del sildenafil en el tratamiento de la HAP, se debe tener en cuenta algunas consideraciones metodológicas y clínicas:

- Adecuado cegamiento de los participantes en el estudio y del investigador
- Los ensayos deben medir los resultados clínicamente importantes (p.ej., mortalidad, clase funcional de la NYHA, hospitalizaciones, caminata de 6 minutos, variables hemodinámicas), registrados durante periodos de seguimiento adecuados, para que pueda establecer los efectos a largo plazo. También sería apropiado evaluar los efectos secundarios en muestras más grandes de pacientes con HAP.
- Los estudios futuros también deben evaluar los efectos de tratamiento en lasformas menos graves de HAP.
- Se requieren estudios confirmatorios para establecer si hay una respuesta según la dosis de sildenafil.
- También se requiere un perfil más adecuado de los efectos secundarios.
- La evaluación eficaz de un fármaco debe estar privilegiándose en el contexto de los ensayos controlados aleatorios.

CONFLICTO DE INTERES

Ninguno.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lang IM, Bonderman D, Kneussl M, Marx M. Pediatric pulmonary vascular disease. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004; 5:238–248.
2. Morin FC, Egan EA. Pulmonary hemodynamics in fetal lambs during development at normal and increased oxygen tension. *J Appl Physiol* 1992;73:213–218.
3. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatric Respiratory Reviews* 2005;6:111–116.
4. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533–44.
5. Kristin B. Highland MD. Pulmonary arterial hypertension. *Am J Med Sci* 2008; 335(1):40–45.
6. Gibbs JRS. Making a diagnosis in PAH. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 102:8–12.
7. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003;21:155–176
8. GarciaMartinez E, Ibarra de la Rosa I, PérezNavero JL, Tejero Mateo I, Expósito Montes JF, Suarez de Lezo, “et al.”. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *AnPediatr (Barc)*; 59(1):110-113.
9. Thilenius OG, Nadas AS, Jockin H. Primary pulmonary vascular obstruction in children. *Pediatrics* 1965; 36:75–87.
10. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A. Primary pulmonary hypertension in children clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466–74.
11. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:331–45.
12. Hislop AA. Developmental biology of the pulmonary circulation. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 35–43
13. Rahul Roy R, Couriel JM. Respiratory secondary pulmonary hypertension. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 36–44.
14. Yamaki S, Wagenvoort CA. Comparison of primaryplexogenic arteriopathy in adults and children. A morphometric study in 40 patients. *Br Heart J* 1985;54: 428–434.
15. Sola A, Baquero H. Sildenafil oral en medicina neonatal “investigado para adultos, usado también en neonatos”. *An de Pediatr* 2007;66(2):67-76.

16. Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Sildenafil para hipertensión pulmonar. La biblioteca cochrane plus, 2005; 4:1-15.
17. Muñoz M, Da Cruz E, Palacio G, Maroto C. Cuidados críticos en cardiopatías congénitas o adquiridas. 1ª. edición, Editorial Distribuna, Colombia 2007:121-127.
18. Otero OA. Hipertensión arterial pulmonar. Rev Sociedad Boliviana de Cardiología, 2003; 1:1-19.
19. Rich S. Primary pulmonary hypertension. Executive summary from the world symposium. Primary pulmonary hypertension. World Health Organisation, 1998.
20. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:2-22.
21. Liu Chao, Liu Cansen, Zhenguo Ji, LiuGang. Treatments for pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine*. 2006;100:765-774.
22. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension new management strategies. *Arch Dis Child*. 2005;90:92-98.
23. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, "et al.". Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13-24.
24. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagyman N, Hubler M. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilatador in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108:167-173.
25. Chazova I, Zhdanov VS, Newman JH, belenkow Y, Meyrick B. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary. *Am J Pathol* 1998;185:313-318.
26. Rivera Rosales RM. Histología y fisiopatogenia de la hipertensión pulmonar. *RevInstNalEnfRespmex*. 2004; 17(1):17-27.
27. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe Pulmonary Hipertensión in COPD. *Chest* 2005; 127:1480-1482.
28. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-117.
29. Peacock AJ. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003; 326:835-836.
30. Guadalajara Boo J.F. *Cardiología*. 6ª. Edición. México DF. Mendez Editores. 2006:1125-1164.

31. Bush A. Pulmonary hypertensive diseases. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1:361–367.
32. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival inpatients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
33. McGoon M, Gutterman D, Steen V. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:14S–34S.
34. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216–223.
35. Stuart Berger MB, Robyn J, MD. *Clínicas pediátricas de Norteamérica. Vol 2. EUA. Editorial McGraw-Hill. 1998:361-363.*
36. Díaz Góngora G, Sandoval Reyes N, Vélez Moreno JF, Carrillo Angel G. *Cardiología Pediátrica. 1ª. Edición. Colombia. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 2003: 812-828.*
37. Herrera Torres R, Concha Gonzalez P. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *RevMexPediatr.* 2006; 73(4):159-163.
38. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, "et al.". Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8(2):47–52.
39. Hernandez Reyes JP, Narváez David R, Dorantes Garcia J, Oseguera Moguer J. Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar. *Rev Inst. NalEnfRespMex*2004; 17(1):46-51.
40. Tilman Humpl MD, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia L. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary Arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3274-3280.
41. Allen HD, Shaddy RE, Driscoll DJ, Feltes TF. "Moss and Adams" Heart Disease in infants, children, and adolescents. 7a. edición, Philadelphia. Williams and Wilkins, 2008: Vol.I 450-451.
42. Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, Greeley WJ, Cameron DE, Lappe DG, "et al.". Critical Heart disease in infants and children. 2a. Edición. Philadelphia. editorial Mosby Elsevier, 2006.
43. Opie LH, Gersh BJ. *Fármacos en cardiología. 5ª. Edición, México DF. McGraw Hill, 2004.*

44. Ageliki A, Karatza, Bush A, Alan G, Magee. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Internacional Journal of Cardiology*.2005; 100:267-273.
45. Keller R, Shannon E, Hamrick, Joseph A, Kitterman. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral Sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Critical Care Med*. 2004;5(2):184-187.
46. Shahzad G. Raja, Danton M, MacArthur M, Pollock. Effects of Escalating Doses of Sildenafil on Hemodynamics and Gas Exchange in Children With pulmonary Hypertension and congenital cardiac Defects. *Journal of Cradiothoracic and vascular Anesthesia*. 2007;21(2):203-207.
47. Evangelos M, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K. Oral Sildenafil is an Effective and Specific pulmonary vasodilatador in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Comparison With inhaled nitric Oxide. *Circulation*. 2002; 105:2398-2403.
48. Shahzad Raja, MacArthur K, Pollock James. Is Sildenafil effective for treating pulmonary hypertension after pediatric heart surgery?. *Interactive cardiovascular and thoracic Surgery*. 2006; 5:52-54.
49. Carroll, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary Hypertension. *Arch Dis Child* 2003; 88:827-828.
50. Kovacicova L, Zahorec M, Nosal M. Sildenafil as a pulmonary vasodilatador alter repair of congenital Heart disease. *Intensive Care Unit Pediatric CardiacCenter. Bratislava Lek Listy* 2007; 108:453 454.
51. Young TE, PharmD BM. neonatology Neofax. 20a. Edition. EUA:Editorial Thomson. 2007.
52. Shann F. Drug Doses, Paediatric intensive care guidelines. 40a. Edición. Australia: 2008.
53. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca cochrane plus*, 2007 Número 4.
54. Clarindo Oliveira E, Santos Amaral CF. Sildenafil in the management of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children and adolescents. *Journal de pediatria*. 2005;81(5):390-394.
55. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olchewski H, Schermuly RT, Weissman N "et al.". Combination therapy with oral Sildenafil and nhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Annals of internal Medicine* 2002;136(7):515-22.

56. Sánchez Mecatl MA, Morales Blanhir JE. Nuevas estrategias en el tratamiento médico de la hipertensión pulmonar. *RevInstNaEnfResp*. 2004;17(1):52-61.
57. Herrera Torres R, Concha González P, Holberto Castillo J Loera Gutiérrez RG, Rodríguez Balderrarnam I. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *RevMexPediatr* 2006; 73(4):159-163.
58. Ricachinevsky CP, Amantea. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *Jornal de pediatria*. 2006;82(5):161.
59. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford . Levels of Evidence and Grades of Recommendation [Internet]. Oxford : Centre forEvidence-Based Medicine de Oxford. [acceso 7 de septiembre de 2007]. Disponible en:http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

ANEXO I. SINTESIS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

CUADRO 1. Características de los Estudios Incluidos: SERIES DE CASO

Autores Año de publicación / Realización País	Diseño del estudio Grado de evidencia/ Recomendación Clínica	Características población	Tamaño muestra	Instrumentos de medición	Marcadores Biológicos	Intervención I¹ (sildenafil solo)	Intervención I² (sildenafil vs otro vasodilatador)	Intervención I³ (sildenafil + otro vasodilatador)	Análisis Estadístico
Tilman et al. (2005) 2001-2003 Canadá	Serie de casos Estudio piloto 2b	Niños ambos sexos con hipertensión arterial pulmonar primaria, y secundaria, sintomáticos.	N= 14	Caminata de 6 min. Clase funcional NYHA Cateterismo cardiaco: presión pulmonar mmHg resistencias pulmonares uWood	No presentaron cambios en urea, creatinina, y pruebas de función hepática.	Administración de sildenafil como única droga. Vía oral 0.25mg-0.5mg.kg.do c/6h	-	-	ANCOVA Person test Wilcoxon signed-rank test
Schulze-Neick et al. (2003) Canadá	Serie de casos Prospectivo no aleatorizado Nivel de evidencia 2b	Pacientes con HAP con Cardiopatías congénitas Gpo 1: 12 pacientes prequirúrgicos Gpo 2: 12 pacientes posquirúrgicos	N= 24	Cateterismo cardiaco para determinar presión media de la AP, y resistencias vasculares pulmonares Niveles plasmáticos GMPc	Determinación de la concentración de GMPc ng/ml Niveles plasmáticos 946 ± 333ng/ml Y 2198 ± 979 ng/ml	-	sildenafil VS Oxido nítrico sildenafil intravenoso, 0.33 mg/kg y 0.66 mg/kg	-	MANOVA
Olivera et al. 2005 Brasil	Serie de casos Estudio Prospectivo Nivel de evidencia 3	Niños y adolescentes de ambos sexos de 4,5 años a 19 años, con HAP primaria	N= 6	Caminata de 6 minutos Clase funcional NYHA Cateterismo cardiaco Monitorización con Swan-Ganz	-	Sildenafil via oral a 2 mg/kg día c/4-6hrs y se incremento hasta 8mg/kg/día.	-	-	-

Raposo-Sonnenfeld et al. (2007) 2003-2006 España	Serie de casos Diseño cuasi experimental Nivel de evidencia 3	Niños ambos sexos Grupo A. HAP primaria y HAP por Cardiopatía congénita, clase NYHA II y III Grupo B Síndrome de Eisenmenger y cardiopatía compleja, clase NYHA III.	N= 12	Presión pulmonar Saturaciones Resistencias vasculares	-		Grupo A. 5 pacientes recibió Sildenafil 1 o 2 mg/kg repartido en 3 dosis. 2 pacientes recibieron bosentán Grupo B. todos con sildenafil y uno se agregó bosentán	Test de Wilcoxon Prueba de friedman.
Shahzadetal (2007) 2004-2005 Reino Unido	Serie de casos Estudio observacional prospectivo Nivel de evidencia 3	Niños ambos sexos con HAP Por cardiopatías congénitas y postoperados de cirugía correctiva	N= 10	Presión arterial pulmonar Presión arterial sistémica Presión parcial de oxígeno	-		Sildenafil administrado a dosis incrementadas 0.5, 1, 1.5 y 2mg.kg. Administrados después de la cirugía cardiaca	-
Ageliki et al. (2005) 2004 Londres	Serie de casos Nivel de evidencia 3	Niños ambos sexos con HAP primaria y secundaria	N= 3	Oximetría Presión pulmonar no invasiva Presión arterial sistémica Caminata de 6 minutos	-	Sildenafil a dosis crecientes: 0,5mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg, vía oral.		-

CUADRO 2. Características de los Estudios Incluidos: SERIES DE CASO (Continuación)

Autores	Resultados Principales								Conclusiones
	Año de publicación / Realización Pais	Clase Funcional NYHA	Gasto Cardíaco (l/kg/min)	Presión Arterial Pulmonar (mm Hg)	Resistencias Vasculares pulmonares (RVP) $\mu\text{Wm}^2\text{sc}$	Presión arterial sistémica en mmHg	Capacidad para el ejercicio Caminata 6 minutos.	Mortalidad	
Tilman et al (2005) 2001-2003 Canadá	Mejoría	-	PSAP disminución de 86 (69 a 136) a 70 (54 a 120) mmHg P= 0.014, PmAP bajo de 60 (50 a 105) a 50 (30 a 81) mmHg P=0.022.	Disminución de 15 (9 a 42) a 12 (5 a 29) $\mu\text{Wm}^2\text{sc}$ P= 0.024 .	No se modifico	Aumento de la resistencia 6s 331, 12s 355, 6m 432, 12m 432, 6m P = 0.02, 12m P = 0.9	No	1 paciente cefalea, rubor, vértigo, 2 con hemorragia nasal controlada, 2 con menstruaciones abundantes	El sildenafil es un potente vasodilatador, tan eficaz como el óxido nítrico. En el grupo 1 sildenafil más potente que el Óxido nítrico inhalado. En el grupo 2 no hubo diferencias significativas El corto circuito intrapulmonar producido en pacientes post-operados podría limitar el uso del sildenafil, se deberá tomar en cuenta en estudios futuros.
Schulze- Neick et al. (2003) 2003 Canadá	-	-	Grupo 1, infusión sildenafil PmAP bajo de 42 ± 16 a 38 ± 14 mmhg P=0.004. Grupo 2, sildenafil PmAP disminuyo 7.2 ± 2.5 mmHg P < 0.01 no significativo. Sildenafil más efectivo que ON, disminuye más PAP que ON, 25.8 Vs 14.6% P= 0.09.	Grupo 1, con hiperoxia fue significativo, bajo (7.2 ± 4.1) a (5.6 ± 3.3) P= 0.010 . Con ON (5.6 ± 3.2) a (5.3 ± 3.2) $\mu\text{Wm}^2\text{sc}$ P=0.34 no significativo. Con sildenafil (5.5 ± 3.1) a (4.5 ± 2.3) P=0.001si fue significativo. 4.3% P < 0.05 Grupo 2 Con hiperoxia bajaron 28 ± 19 P < 0.001. Sildenafil Vs ON disminuyo las resistencias 25.8% Vs 14.6%.	No se modifico	-	No	No	En el grupo 1, se demostró que el sildenafil es más potente vasodilatador que el ON. El corto circuito intrapulmonar en pacientes del grupo 2 podría limitar el uso del sildenafil. El sildenafil es un potente vasodilatador en niños con cardiopatía congénitas, tan eficaz como el ON.

Olivera et al. (2005) Brasil	Mejoria	-	Disminución de la presión arterial pulmonar	-	No se modifico	Aumento en la resistencia en 3 pacientes, en 3 no se realizó	1 defunción muerte súbita, no tenia sildenafil por equivocación	-	El sildenafil puede ser útil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria. La suspensión del sildenafil debe realizarse bajo supervisión médica
Raposo-Sonnenfeld Et al (2007) 2003-2006 España	Mejoria en ambos grupos	-	No se observo diferencia en ambos grupos. Basal de 91 ± 20.3 mmHg, al año de tratamiento 86.2 ± 19 mmHg.	Sin cambios en ambos grupos.	-	Mejoria en la caminata Gpo A: basal ± 55 mt, a los 6m 464 ± 38 mt, 2 años 526 ± 44 mt. Gpo B. basal 286 ± 117 mt, 6m 321 ± 109 mt 2 años 393 ± 124 mt.	No	1 presento menorragia que mejoro al regular la menstruación, 1 síncope que mejoro al tratar la anemia.	El tratamiento a largo plazo con sildenafil y Bosentán mejora la capacidad de ejercicio y la clase funcional en la hipertensión arterial pulmonar idiopática y secundaria a cardiopatías congénitas. Los cambios son más llamativos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática.
Shahzad et al (2007) 2004-2005 Reino Unido	-	-	Disminución significativa de la PmAP $P < 0.05$, similar con el aumento de la dosis de sildenafil.	-	Sin cambios	-	No	No	El sildenafil disminuye la PmAP, sin afectar la presión arterial sistémica. Es un vasodilatador pulmonar selectivo, para el tratamiento de HAP. Es necesario estudios para medir la farmacocinética y validar eficacia, seguridad e intervalos.
Ageliki et al (2005) 2004 Londres	Mejoria	-	Disminución de la PSAP.	-	Sin cambios	Mejoria en un 75%	No	No	El sildenafil administrado via oral es un potente vasodilatador pulmonar con vida media larga, sin efectos sistémicos. Es una opción atractiva de tratamiento en pacientes HAP. Se requieren estudios prospectivos, doble ciego, que requieren clarificar el rol del sildenafil en niños con HAP.

CUADRO 3. Características de los Estudios Incluidos: ARTICULOS ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Autores Año de publicación / Realización País	Diseño del estudio Grado de evidencia	Características población	Tamaño muestra	Instrumentos de medición	Marcadores Biológicos	Intervención I¹ (sildenafil solo)	Intervención I² (sildenafil vs otro vasodilatador)	Intervención I³ (sildenafil + otro vasodilatador)	Análisis Estadístico
Namachivayam et al (2006) 2003-2005 Australia	Ensayo clinico (Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado) Nivel de evidencia 2	Niños ambos sexos, intubados en UTIP	N= 30	Medición de la presión pulmonar en 14 por ecocardiografía y en 16 con línea pulmonar Se considero rebote de la presión pulmonar al aumento del 20% de la misma después de suspender oxido nítrico Presión sistémica, oxigenación.	-			Se manejo Oxido Nítrico, y sildenafil para evitar rebote de la presión pulmonar.	Wilconxon rank sum test, or oneway análisis of variance

CUADRO 4. Características de los Estudios Incluidos: ARTICULOS ENASYOS CLINICOS ALEATORIZADOS (Continuación)

Autores		Resultados Principales							Conclusiones
Año de publicación / Realización	Clase Funcional NYHA	Gasto Cardíaco (l/kg/min)	Presión Arterial Pulmonar (mm Hg)	Resistencias Vasculares pulmonares (RVP) uW/m ² sc	Presión arterial sistémica en mmHg	Capacidad para el ejercicio Caminata 6 minutos.	Mortalidad	Efectos adversos	
Pais									
Namachivayam Et al (2006)			Gpo 1. La presión incremento un 1%.		No se modifico		1 defunción	No	El sildenafil previene el rebote después del retiro del ON.
2003-2005	-	-	Gpo 2. La presión incremento 25%.	-		-			Reduce el tiempo de ventilación mecánica
Australia									Se debe considerar la administración de sildenafil como profilaxis en el destete del ON para evitar rebote de la presión arterial pulmonar

NYHA = New York Heart Association, PSAP = presión sistólica de la arteria pulmonar, PmAP = presión media de la arteria pulmonar, uW/m²sc = unidades Word por m² de superficie corporal. s = semanas. m = meses. ON = oxido nitrico. PAP = presión de la arteria pulmonar. mt = metros