

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD**

**EFICACIA DEL SILDENAFIL COMPARADO CON EL OXIDO NITRICO EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN
NACIDO.**

REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

NEONATOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. NICTE HA LOPEZ ROSAS LANDA

TUTOR DE TESIS

DRA. BERTHA CANDELAS RAMIREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EFICACIA DEL SILDENAFIL COMPARADO CON EL OXIDO NITRICO EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN
NACIDO.**

REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA

Dr. José N. Reynés Manzur
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dra. Mirella Vázquez Rivera
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

Dra. Bertha Candelas Ramírez
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
NEONATOLOGIA PEDIATRICA

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS _____	1
RESÚMEN _____	5
ANTECEDENTES _____	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	9
MATERIALES Y MÉTODOS _____	10
ANÁLISIS DE RESULTADOS _____	12
DISCUSIÓN _____	15
CONCLUSIONES _____	16
BIBLIOGRAFÍA _____	17
ANEXOS _____	20

AGRADECIMIENTOS

**AGRADEZCO DE MANERA ESPECIAL A MIS PADRES LUCY Y SANTOS POR
SU APOYO MORAL Y SU TIEMPO
PERO SOBRE TODO A MI HIJA NICTE HA LOZA LOPEZ POR SU APOYO
INCONDICIONAL Y SU COMPRESION**

LE AGRADEZCO SU TIEMPO, DEDICACIÓN Y SU AMISTAD

GRACIAS POR TODO

DRA. BERTHA CANDELAS RAMIREZ

GRACIAS POR HABER CREIDO EN MI , POR SU APOYO EN TODO MOMENTO Y

SOBRE TODO POR SU AMISTAD

DR: ABRAHAM MEDINA HERNÁNDEZ

EFICACIA DEL SILDENAFIL COMPARADO CON EL OXIDO NITRICO EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO.

REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA

Dra. Nichte Ha López Rosas Landa*. Dra. Bertha Candelas Ramírez **.

* Médico Residente de 5to. Año de Neonatología Pediátrica.

** Profesor titular del curso de subespecialidad de Neonatología.

Resumen.

Objetivo. Evaluar por medio de una revisión cualitativa de la literatura los resultados de ensayos clínicos e identificar su nivel de evidencia, acerca de de la eficacia y seguridad del tratamiento con sildenafil comparado con óxido nítrico, en Hipertensión Pulmonar Persistente del recién nacido

Diseño. Revisión cualitativa de la literatura.

Material y Métodos. Se recolectó la información disponible en los centros de documentación e información bibliográfica en las bases de datos de Internet: OVID, IMBIOMED, ARTEMISA 13, PUBMED, Biblioteca Cochrane plus, LILACS y Scielo; con las palabras claves: "pulmonar hypertension and newborn or neonato and Sildenafil" y "Sildenafil and NO and newborn and pulmonar persistent hipertensión". tratados con sildenafil (con o sin NO) Los datos obtenidos fueron organizados de acuerdo al nivel de evidencia utilizándose la escala del Centre for Evidence Based Medicine Oxford.

Resultados. Se obtuvieron en total 11 artículos; el nivel más alto de evidencia fue Ib: un estudio prospectivo, cegado, y aleatorizado. Cuatro son reportes de casos de recién nacidos donde se refiere el uso exitoso del Sildenafil. Cuatro artículos son de revision de la fisiopatología de la HPPRN y de la farmacología del medicamento en donde se refiere el uso exitoso de sildenafil en edades pediátricas. Por último se encontró un protocolo prospectivo, aun no activado, en donde se revisarán y evaluarán la eficacia y seguridad del sildenafil en recién nacidos de término, en un estudio multicéntrico.

Conclusiones. Posterior a la revisión cualitativa de la literatura se concluye que no hay evidencia nivel I, existe un artículo nivel de evidencia I b, por lo que se concluye que no existe en la literatura revisada suficiente evidencia acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con sildenafil para HPPRN y que es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados, cegados.

ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se presenta en 6.8 por cada 1000 recién nacidos vivos con una mortalidad de 10-20%. (1)

Se define la hipertensión pulmonar como aquel valor de la presión pulmonar por arriba del percentil 90 para la edad y peso en etapa neonatal, también como aquella presión pulmonar igual o mayor a la sistémica y como presión pulmonar ≥ 35 mmHg. De acuerdo con la clasificación aceptada en Venecia (2003) auspiciada por la OMS la Hipertensión pulmonar se establecen 5 grupos de los cuales el Grupo 1: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) y dentro de este la HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO (HPPRN) corresponde a un subgrupo específico. La etiología de la HPPRN es desconocida, se ha encontrado asociada a hipoxia isquemia intrauterinos agudos (2) que desencadenan a nivel del endotelio de la vasculatura pulmonar un desequilibrio entre los factores endoteliales vasoconstrictores (tromboxano A2, prostaciclina, óxido nítrico – NO-, endotelina 1 y serotonina) (3) y los factores endoteliales vasodilatadores (adrenomedulina, péptido intestinal vasoactivo y factor de crecimiento endotelial vascular) (4); lo que da por resultado un fracaso en la reducción de la presión pulmonar al nacimiento, persistiendo el sistema pulmonar como un sistema de alta presión, habitualmente suprasistémica, que provoca cortocircuito de D→ I (aurícula derecha a ventrículo izquierdo) a través el foramen oval o de vena pulmonar a la aorta a través del conducto arterioso

De acuerdo a la Clasificación de OMS (Venecia 2003) existen otras causas de Hipertensión pulmonar en el recién nacido clasificadas en los grupos 1 como es la Hipertensión Arterial Pulmonar Asociada a insuficiencia cardíaca (arritmias o hidrops fetal y cierre precoz del conducto arterioso y otras) .En el grupo 2: Hipertensión Pulmonar Venosa como sucede en alteraciones estructurales cardíacas: cardiopatía congénita con estenosis pulmonar y las de hiperflujo pulmonar. En el grupo 3 Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedades Respiratorias y/o a hipoxemia, (neumopatías con atrapamiento de aire: displasia broncopulmonar, enfisema lobar congénito, Mikiti-Wilson; y asociadas a infecciones pulmonares severas). (2)

Los primeros casos reportados de HPPRN originalmente por Gersony (1969) quien acuñó el término: persistencia de patrón de circulación fetal donde demostraba las consecuencias hemodinámicas de la persistencia de circuito pulmonar como un sistema de alta presión.(6) Pearlman 1987 modifica el termino aduciendo que no era persistencia de patrón fetal ya que el recién nacido no contaba con la placenta; la asocia a hipoxia isquemia perinatal y la denomina HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO como un SDR temprano, sin que lo explique patología broncopulmonar ni cardiovascular, de severidad extrema y frecuentemente responsable directo de muerte neonatal. El incremento de la presión pulmonar también se describe como un componente importante en patologías específicas del periodo neonatal como son enfermedad de membrana hialina (EMH), síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM), hernia diafragmática c/s hipoplasia pulmonar. (6,7)

Diagnóstico: se establece en función de la historia clínica, el síndrome de dificultad respiratoria con desaturación severa con prueba de hiperoxia positiva y por radiología se puede encontrar disminución de la vascularidad pulmonar sin infiltrados en los casos de HPPRN puros (Grupo 1 de OMS).

En los casos asociados a patología como aspiración de meconio, hernia diafragmática y/o hipoplasia pulmonar, las imágenes radiológicas estarán expresando la patología subyacente. El EKG puede encontrar datos de sobrecarga de presión del ventrículo derecho y/o los asociados de la patología cardíaca subyacente. (8,9)

El diagnóstico cuantitativo se establece por ecocardiografía con sistema doppler lo que permite hacer una medición de la presión pulmonar y nos descarta patologías estructurales cardíacas y demuestra el cortocircuito de derecha a izquierda. (8,9)

En nuestro medio se presentan casos de pacientes que reúnen los criterios clínicos y radiológicos que sugieren fuertemente hipertensión pulmonar persistente, sin poder (por su inestabilidad cardiorrespiratoria y hemodinámica) medir la presión pulmonar a la cabecera (ecocardiograma doppler) que se manejan con apoyo ventilatorio extremo FiO₂ al 1.00, que persisten con hipoxemia severa (lactacidosis), acidosis respiratoria o mixta y desaturación lque causan mayor vasoconstricción pulmonar y esto empeora el pronóstico del paciente. Ante esta perspectiva requerimos de una estrategia de tratamiento de la HPPRN que sea accesible, segura, eficaz y económica.

A partir de los años 70's se desarrollaron múltiples intentos (estrategias terapéuticas) usando fármacos con efecto antihipertensivo como la tolazolina, la hidralazina, el nitroprusiato y el captopril que tienen la desventajas de ser vasodilatadores sistémicos con el riesgo de hipotensión sistémica persistente a pesar del apoyo con aminas presoras. Con el avance conocimientos acerca de los factores endoteliales que regulan el tono vascular pulmonar y en especial la importancia del NO en la vasodilatación del circuito vascular pulmonar al nacimiento, se buscaron fármacos que tuvieran efecto directo en la producción del NO del endotelio pulmonar (ya sea aumentando su producción, aplicación o aporte directo de NO o inhibiendo el catabolismo del NO "in situ") sin efecto sobre la circulación sistémica. Otra estrategia son los vasodilatadores pulmonares como prostaciclina, y sus análogos (iloprost, beraprost, trepostinil, epoprostenol) antagonistas de los receptores del vasoconstrictor endotelina (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan), péptido intestinal vasoactivo (PIV) todos ellos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. (10,12)

Otras estrategias incluyen oxigenación por membrana extracorpórea, (terapéutica no disponible en la mayoría de los centros hospitalarios) y que no ha dado los resultados esperados (13) que presentan el problema de su aplicación (inhalados, subcutáneo o IV) con efectos secundarios molestos (adultos)

En años recientes se desarrollo como estrategia de primera línea el NO inhalado, el cuál ha demostrado su eficacia para disminuir la presión pulmonar. El óxido nítrico (NO) es un vasodilatador potente de acción corta, que actúa dentro del músculo liso de las arterias pulmonares activando la guanilato- ciclasa soluble, que facilita o induce la producción del GMP-Cíclico, dando como resultado la relajación del músculo liso. El GMPC es degradado posteriormente por la fosfodiesterasa (PDE). (14-17)

El **sildenafil**, la segunda estrategia propuesta en nuestro trabajo, es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que degrada el monofosfato cíclico (GMPC) permitiendo mayor vida media de la GMP-C y como consecuencia aumenta la concentración del NO "in situ" que a su vez es responsable de la relajación del músculo liso a nivel pulmonar, provocando vasodilatación pulmonar, menor resistencia vascular pulmonar y caída en la presión arterial pulmonar. Hasta el momento no se han demostrado efectos hemodinámicos en la circulación sistémica (a excepción de los cuerpos cavernosos del pene).

Esta estrategia parece ofrecer ventajas como son menor costo que el NO, menor gasto en la tecnología requerida para su administración, administración intragástrica por SOG, no se requieren de circuitos cerrados porque no lo inhala el personal médico y paramédico, y tiene la gran ventaja de poder ser usado a largo plazo, contrario a lo que sucede con el NO por pérdida de su efectividad y por el riesgo de la generación de metahemoglobinemia así como su difícil accesibilidad.

La vía de administración del sildenafil es sencilla, por vía oral, la técnica de aplicación con sonda orogástrica, el costo es menor que el de cualquier otro vasodilatador selectivo, y no se han reportado en la literatura revisada reacciones adversas.

La vía de administración del óxido nítrico es por cánula endotraqueal, conectado a un ventilador, de dosificador de NO, requiere de circuito cerrado, personal capacitado en la administración del mismo; no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios, el costo es alto, puede provocar metahemoglobinemia y solo es útil en fase aguda. (18-26)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ESTRUCTURA DE LA PREGUNTA PICO

Población	Publicaciones en donde se incluyan recién nacidos de término humanos con HPPRN
Intervención	Tratamiento comparativo con sildenafil y NO, sildenafil con o sin NO
Comparación	Efecto de sildenafil en pacientes con HPPRN (con o sin NO)
Resultados (Outcome)	Mejoría clínica (Disminución de la hipoxemia, disminución del apoyo ventilatorio, disminución de la presión pulmonar)

OBJETIVO

1.- Identificar en una revisión cualitativa de la literatura el nivel de evidencia en ensayos clínicos que comparen eficacia y seguridad del sildenafil y el óxido nítrico para manejo de la HPPRN.

2.- Evaluar de los resultados benéficos (Disminución de hipoxemia, disminución apoyo ventilatorio, disminución de la presión pulmonar) de ensayos clínicos en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar Persistente tratados con sildenafil.

3.- Identificar la evidencia de efectos secundarios del sildenafil y del óxido nítrico

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO: REVISIÓN CUALITATIVA DEL TEMA

TIPO DE ESTUDIO

En esta revisión cualitativa se pretende identificar en la literatura publicaciones que usen sildenafil para manejo de la HPPRN y evaluar la seguridad y eficacia cuando se compara con el óxido nítrico

La efectividad de valorará con los siguientes efectos: disminución de hipoxemia, disminución apoyo ventilatorio, disminución de la presión pulmonar; en ensayos clínicos en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar Persistente tratados con sildenafil o con NO

POBLACIÓN A ESTUDIAR

Se incluyeron los artículos encontrados en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando las bases de datos de Internet: OVID, IMBIOMED, ARTEMISA 13, PUBMED, Biblioteca Cochrane plus, LILACS y Scielo, en el periodo de tiempo de 1990 hasta enero del 2007. Se usaron como palabras claves: "pulmonar hypertension and newborn or neonato and Sildenafil" "Pulmonar hypertension and newborn or neonato and Sildenafil and NO". En humanos, con límites de edad 0 a 28 días. Los datos obtenidos fueron organizados de acuerdo al nivel de evidencia utilizándose la escala del Centre for Evidence Based Medicine Oxford.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Nivel de evidencia: Ensayos clínicos prospectivos aleatorizados y estudios de casos y controles.
2. Límites:
 - a) En recién nacidos (0 -28 días de vida extrauterina)
 - b) Estudios clínicos en humanos
 - c) Estudios desde 1980 a enero del 2007
 - d) Estudios comparativos de sildenafil y óxido nítrico y de casos y controles
 - e) Idiomas: español, inglés

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Por nivel de evidencia: Revisiones narrativas y casos clínicos, estudios observacionales

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Estudios en neonatos cuya hipertensión pulmonar no corresponda al Grupo I del subgrupo HPPRN de la clasificación de la OMS.

MATERIAL

TIPOS DE INTERVENCIÓN A ESTUDIAR

Intervención: Tratamiento comparativo con sildenafil y NO, sildenafil en pacientes con HPPRN en recién nacido

TIPO DE RESULTADOS

Se incluirán los estudios que cumplan con el objetivo de comparar sildenafil y NO, sildenafil con o sin NO en recién nacidos de término y todos aquellos que aporten una evidencia del uso de sildenafil

METODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se recolectó la información usando las bases electrónicas de datos (Internet): OVID, IMBIOMED, ARTEMISA 13, PUBMED, Biblioteca Cochrane plus, LILACS y Scielo. Se utilizaron las palabras claves: "pulmonar hypertension and newborn or neonate" and Sildenafil" y "Pulmonar hypertension and newborn or neonato and Sildenafil and NO" en idioma inglés y español. Limitado a recién nacidos de término. Se utilizó la escala del Centre for Evidence Based Medicine Oxford para clasificar el nivel de evidencia de los artículos encontrados.

METODOS DE REVISIÓN

Se realizó el cribaje del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para determinar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si era elegible.

ANALISIS DE RESULTADOS

En la búsqueda cualitativa de la literatura realizada con las palabras clave: "pulmonar and hypertension and newborn or neonato and sildenafil" y "pulmonar and hypertension and newborn or neonato and Sildenafil and NO". **NO SE ENCONTRARON ESTUDIOS COMPARATIVOS en recién nacidos con HPPRN.**

Se encontró un estudio comparativo de ambas intervenciones en neonatos en el postoperatorio inmediato de cierre con defectos septales :

Stocker C; Penny D J; Brizard CP and Shekerdemain L S: Intravenous Sildenafil and inhaled nitric oxide; a randomized trial in infants.

Para identificar los efectos del sildenafil intravenoso en la hemodinamia y oxigenación y su interacción con INO en niños con riesgo de HP después de cirugía cardíaca se elabora un estudio prospectivo, aleatorizado. Se incluyeron 16 pacientes y se concluyó el estudio en 15; ventilados tempranamente a cierre de defectos septales asignados a uno de dos grupos: 7 Niños a 20ppm seguido a los 20 min de sildenafil a 0.35mg/kg (infusión en 20 min) y 8 pacientes recibieron inicialmente sildenafil y 20 min después iNO a las mismas dosis. Resultados: el grupo 1 disminuyó con NO el índice de resistencias vasculares pulmonares de 3.45 a 2.95 U ($p=0.01$) el sildenafil posterior lo disminuyó de 2.95 a 2.45 ($p=0.05$). En el grupo 2 con el sildenafil inicial disminuyó de 2.84 a 2.35 U ($p=0.05$) y al agregar NO de 2.35 a 2.15 U ($p=0.01$). En ambos grupos el sildenafil redujo la presión sanguínea sistémica y las resistencias vasculares sistémicas con una $p=0.01$ y empeoró la oxigenación arterial con una $p=0.05$. Concluyen : el sildenafil incrementa los efectos vasodilatadores de iNO en niños con cirugía cardíaca reciente sin embargo produce hipotensión sistémica y alteraciones en la oxigenación.

Se encontró un estudio con nivel de evidencia Ib de tratamiento con sildenafil vs placebo: **Baquero H. Solís A., Neyra F.; Venegas M.; Sola A: Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hipertensión of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics 2006 11:1077-83**

Estudio prospectivo, aleatorizado, cegado en recién nacidos mayores de 35.5 semanas menores de 3 días con severa hipoxemia y portadores de HPPRN confirmada por ecocardiograma (≥ 40 mmHg), en ventilación mecánica, y de índice de oxigenación ≥ 40 ($FiO_2 \times PMVA / PaO_2$), excluyendo a los portadores de cardiopatías congénitas fueron asignados en forma aleatorizada a uno de dos grupos: uno con sildenafil (1 mg x kg y podía ser duplicada si el IO no mejoraba) por vía oral y un grupo con placebo (solución 0.5ml/kg/do). El placebo o sildenafil en ambos grupos fue administrado en los primeros 30 minutos después de la aleatorización y posteriormente cada 6 horas y por un máximo de 8 dosis. Fueron egresados del estudio cuando el IO < 20 o si en 36 horas no existía un cambio en el índice de oxigenación. La PaO₂ fue monitorizada en gasometrías arteriales (cateter umbilical) 2 hs después de cada dosis, con monitoreo continuo de la saturación y de la presión arterial media.

Resultados: Elegibles 13 de 22 pacientes, con 3 a 72 h de vida: 7 del grupo con sildenafil y 6 del grupo placebo. No se encontraron diferencias significativas entre grupos: en sexo, edad gestacional, en peso, Apgar, apoyo ventilatorio, FiO₂, gases arteriales al ingreso al estudio. En el grupo de sildenafil todos los pacientes mostraron aumento en el IO entre las 6 y 30 hs de tratamiento con mejoría significativa y sostenida de la saturación respecto al grupo placebo ($P=0.05$). Se encontró mejoría del IO desde la primera dosis cuando se comparó con su propia basal y con el IO del grupo placebo y estas diferencias se mantuvieron hasta la última medición ($P=0.04$ vs la basal y $P=0.03$ vs placebo).

También se encontraron diferencias significativas en la PaO₂ entre los grupos en forma significativa a partir de las 4^a dosis. No se detectaron cambios en la presión arterial sistémica ni efectos adversos en el grupo de sildenafil, el cuál fue bien tolerado, ni se encontró evidencia de "rebote" de la hipoxemia

En el grupo tratado con sildenafil sobrevivieron 6 de 7 pacientes, uno falleció por neumopericardio; en el grupo placebo fallecieron 6 de 6 pacientes por hipoxemia severa y sostenida (P < 0.02).

Se encontraron 3 de reportes de evidencia de uso de sildenafil :

Pierce y cols.(2005) reporta el caso de el uso de sildenafil en un paciente pretérmino de 26 semanas de gestación, y refiere que han encontrado aumento de retinopatía del prematuro (ROP) que coincide con el uso de sildenafil, sin embargo ellos mismos mencionan que Pache (en adultos) reporta un 5.8% de dilatación de los vasos de la retina con el uso de sildenafil, y Grunwald no encontró alteración en la circulación de la retina y coroides, por lo que considera que el sildenafil es una terapia experimental que debe ser estudiada.

Juliana y cols (2005) reporta el caso de un recién nacido de término con HPPRN en quién se utilizó sildenafil a 1.5mg/kg/do, por sonda nasogástrica, posterior a utilizar ECMO y NO los cuáles se suspendieron debido a su alto costo, encontrando con sildenafil mejoría en la saturación de oxígeno a los 10 minutos de 80 a 90%y aumento de la PaO₂ de 40 a 287mmHg y dos días posteriores fue posible su extubación, y concluye que se requieren estudios controlados y aleatorizados para utilizarlo en etapa neonatal.

Kumar y cols (2002) reporta el uso de sildenafil en tres pacientes con HPPRN quién refiere es de uso experimental en la etapa neonatal, y que en este caso los tres pacientes sobrevivieron, pero que es necesario documentar su uso con estudios clínicos controlados

Y se encontraron 4 artículos de revisión acerca de la fisiología, la fisiopatología y de la farmacología de sildenafil y otras modalidades terapéuticas de la HPP otras edades.

Kanthapillia y cols. (2006) Finer y cols. (2006) Chaou Liu y cols.(2006)

En relación a el tratamiento con NO encontramos:

Se encontraron 95 de ellos en neonatos fueron 46 muertos de ensayos clínicos aleatorizados y segados

En Cochrane Database Sist Rev 2001 (Finner N, Barrington K) en una revisión sistematizada analizaron reportes de ensayos que cumplían metodológicamente los lineamientos de Cochrane neonatal Review Group evaluando la mortalidad, oxigenación, la evolución a corto plazo (ECMO) y pronóstico a largo plazo (desarrollo). Se estimó el riesgo relativo y el riesgo relativo típico. Para el metaanálisis se utilizó un modelo fijo. Se encontraron 12 estudios aleatorizados en recién nacidos de término y cercanos al término con hipoxia , uno de ellos fue con hernia diafragmática, y otro también incluyó pacientes prematuros. El NO parece mejorar la evolución de esos pacientes , disminuyendo la necesidad de ECMO.

En Cochrane Database Sist Rev 2006 (Finner N, Barrington K) en una revisión sistematizada analizaron reportes de ensayos que cumplían metodológicamente los lineamientos de Cochrane neonatal Review Group, evaluaron la mortalidad, oxigenación, la evolución a corto plazo (ECMO) y pronóstico a largo plazo. Calcularon el riesgo relativo, la diferencia de riesgo, para las variables continuas. Incluyeron 40 estudios aleatorizados, en neonatos de término y cercanos al término.

Concluyen el iNO parece mejorar la evolución en pacientes hipoxémicos de término y cercanos al término reduciendo la necesidad de ECMO, sin diferencias significativas en el desarrollo a largo plazo en ambos grupos.

Goldman y cols (2005) ensayo prospectivo y observacional incluyó a 25 neonatos de > 35.5 semanas de gestación con HPPRN, les administró NO por 20 minutos a 20ppm . Resultados: 2 neonatos que no respondieron al tratamiento y fallecieron; 9 respondieron inicialmente y después de 36 horas fue necesario utilizar membrana extracorpórea; 11 respondieron desde el principio y fueron destetados de NO en los siguientes 5 días y 3 respondieron inicialmente pero se hicieron dependientes por 3-6 semanas (los 3 fallecieron de displasia broncopulmonar o por o hipoplasia pulmonar).

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue identificar en una revisión cualitativa de la literatura el nivel de evidencia de ensayos clínicos que comparen eficacia y seguridad del sildenafil y el óxido nítrico para el manejo de la HPPRN, así como evaluar los resultados benéficos (Disminución de hipoxemia, disminución apoyo ventilatorio, disminución de la presión pulmonar) de ensayos clínicos en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar Persistente tratados con sildenafil, e identificar la evidencia de efectos secundarios del sildenafil y del óxido nítrico.

Se encontró un estudio comparativo (Stocker C; Penny D J ; Brizard CP and Shekedermain L) de ambas intervenciones en pacientes o sólo en etapa neonatal sino también a otras edades pediátricas en el postoperatorio inmediato de cierre de defectos septales, concluyendo que el sildenafil incrementa los efectos vasodilatadores de iNO en niños con cirugía cardíaca reciente sin embargo produce hipotensión sistémica y alteraciones en la oxigenación. Se encontró un estudio con nivel de evidencia Ib (Baquero H.; Solis A; Neyra F.; Venegas M.; Sola A) de tratamiento con sildenafil vs placebo, prospectivo, aleatorizado, cegado en 13 pacientes en etapa neonatal con HPPRN en donde no se detectaron cambios en la presión arterial sistémica ni efectos adversos en el grupo de sildenafil, el cual fue bien tolerado, ni se encontró evidencia de "rebote" de la hipoxemia. En el grupo tratado con sildenafil sobrevivieron 6 de 7 pacientes, uno falleció por neumopericardio; en el grupo placebo fallecieron 6 de 6 pacientes por hipoxemia severa y sostenida ($p < 0.02$)

Se encontraron tres reportes de casos (Kumar y cols (2002), Juliana y cols (2005), Pierce (2005), en donde se refiere el uso de sildenafil en pacientes con HPPRN. en donde concluyen se deben realizar estudios prospectivos, aleatorizados, y cegados para utilizar el sildenafil. Encontramos 3 artículos de revisión (Kanthapilliany cols. (2006) Finer y cols (2006) Chaou Liu y cols. (2006) del arsenal farmacológico para esta patología en donde se incluye el tratamiento no sólo para la etapa neonatal, sino también a otras edades tanto pediátricas como en el adulto, así como realizan una exhaustiva revisión de la fisiopatología de éste padecimiento, en donde se menciona que aún no hay evidencia bien establecida para el uso de sildenafil en etapa neonatal.

Con respecto a NO encontramos 2 metaanálisis de Chocrane (Finner y Barrington 2001 y 2006) en recién nacidos de término y cercanos al término con HPPRN, en el primero incluyeron 12 estudios aleatorizados y en el segundo 40 estudios aleatorizados con NO, encuentran que el NO mejora la evolución de pacientes hipoxémicos disminuyendo la necesidad de ECMO, y al parecer no se disminuye la mortalidad. Y encontramos un estudio prospectivo y observacional de NO (Goldman y cols (2005) en donde encontró que de 25 neonatos de >35.5 semanas de gestación con HPPRN, les administró iNO, 2 neonatos que no respondieron al tratamiento y fallecieron; 9 respondieron inicialmente y después de 36 horas fue necesario utilizar membrana extracorpórea; 11 respondieron desde el principio y fueron destetados de NO en los siguientes 5 días y 3 respondieron inicialmente pero se hicieron dependientes por 3-6 semanas (los 3 fallecieron de displasia broncopulmonar o por hipoplasia pulmonar.

CONCLUSIONES

IMPLICACIONES PARA LA PRACTICA

En esta revisión encontramos un artículo prospectivo, cegado y aleatorizado del uso de sildenafil en pacientes recién nacidos de término y cercanos al término en donde se encuentra evidencia alentadora para el uso de sildenafil en la etapa neonatal (Baquero H., Solis A., Neyra F., Venegas M., Sola A). De acuerdo a la revisión realizada y el nivel de evidencia de las publicaciones incluidas en éste proyecto no hay ensayos clínicos aleatorizados cegados suficientes en pacientes recién nacidos de término en donde se demuestre la eficacia y seguridad del sildenafil en esta edad para manejo de la HPPRN, así como es necesario evaluar los efectos benéficos que se ha documentado proporciona a otras edades (Disminución de hipoxemia, disminución apoyo ventilatorio, disminución de la presión pulmonar) así como identificar la evidencia de efectos secundarios tanto de sildenafil y de óxido nítrico.

Lo que concluimos es que aún se encuentra en fase de investigación la utilización de sildenafil en el tratamiento de HPPRN en la etapa neonatal y consideramos conveniente no utilizarlo hasta documentar científicamente su beneficio en esta etapa neonatal.

Con respecto a NO encontramos 2 metaanálisis en Cochrane (Finer y Barrington 2001 y 2006) donde encuentran evidencia de que el NO mejora la evolución clínica disminuyendo la hipoxemia) y la necesidad de ECMO, sin embargo la mortalidad no se reduce .

Implicaciones para la investigación.

Es necesario realizar más estudios prospectivos, comparativos aleatorizados para poder determinar la eficacia , seguridad, dosis óptima y detectar efectos adversos de sildenafil en la etapa neonatal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Travadi J., Patole S., Phosphodiesterase Inhibitors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Review., *Pediatr Pulmunol*, 2003, 36: 529-535.
- 2.- Sánchez C., La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP): Definición, Clasificación y Generalidades., *Rev Patol Respir.*, 2006, 9: 153- 155.
- 3.- Rashid A., Ivy D., Severe Paediatric Pulmonary hypertension :new management strategies , *Arch Dis Child* 2005, 90: 92-98.
- 4.- García F., Patogenia de la Hipertensión Arterial Pulmonar ., *Rev Patol Respir .*, 2006, 9: 156-157.
- 5.- Ostrea, Enrique M., Villanueva., Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn: Pathogenesis, Etiology and management (Review)., *Pediatr Drugs.*, 2006.,8(3):179-188
- 6.- Hooper W., Mensah G. Y cols., Vascular endothelium summary statement V: Pulmonary Hypertension and acute lung injury: Public health implications., *Vasc Pharmacol*, 2006., 10:1016-1017
- 7.- Lang M. y cols., Paediatric Pulmonary Vascular Disease ., *Pediatr Respir Rev.*, 2004, 5:238-248.
- 8.- Hon K., Cheung K., Siu K., y cols., Oral Sildenafil for treatment of severe Pulmonary Hypertension in an Infant., *Biol Neonate .*, 2005., 88: 109-112.
- 9.- Gibbs J. y cols., Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice, *Heart.*, 2001, 86:i1-i13.
- 10.-Humbert M., Stibon O. , Simonneau G., Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension., *N. Engl J Med*, 2004., 351: 1425-1436.
- 11.- Haworth S., Role of the endothelium in Pulmonary Arterial Hypertension., *Vasc Pharmacol .*, 2006., 45:317-325.
- 12.- Liu Ch., Kiu K., Ji Z., Liu G., Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension., *Respir Medic.*, 2006., 100: 765-774.
- 13.- Juliana V., Abbad F., Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil., *Eur J Pediatr .*, 2005, 164 :626-629.

14.- Hallman M., Bry K., Nitric Oxide and Lung Surfactant., *Semin Perinatol.*, 1996., 20: 173-185.

15.- Jankov R., Mc Namara P. J., Inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: When is it enough?. *Am J Crit Care*, 2005, 20(3) : 294-295.

16.- Leuchte H., Schwaiblmair M., Baumgartner R., y cols., Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension., *Chest*. 2004. 125:580-586.

17.- Ghofrani H., Zaba J., Barbera J., y cols., Nitric Oxide Pathway and Phosphodiesterase Inhibitors in Pulmonary Arterial Hypertension., *Am J Cardiol.*, 2004., 43: 68S-72S

18.- Castillo J., Herrera K., Oral Sildenafil treatment as an alternative to inhaled NO therapy for persistent pulmonary hipertensión of the newborn, *Pediatr Research*, 2005, 58 (2), 385-405.

19.-.- Pierce C., Petros AJ, Fielder AR. No evidence for severe retinopathy of prematurity following Sildenafil. *Brit J Ophthalmol*, 2005, 89 (2):250.

20.-Verklan M., Terese PhD, Persistent Pulmonary Hipertensión of the newborn :Not a honeymoon Anymore, *J perinatal neonat Nurs*, 2006, 20 (1): 108-112.

21.- Michelakis E., Tymchak W., Lien D., y cols., Oral Sildenafil Is an Effective and Specific Pulmonary vasodilator in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension., *Circulation.*, 2002., 105: 2398.

22.- Kanthapillai P., Lasserson TJ., Walters EH. Sildenafil for the Pulmonary Hypertension, *The Cochrane Library*, 2006, 3, disponible en www.update-software.com.

23.- Ladha F., Bonnet S., Eaton F., y cols., Sildenafil Improves Alveolar Growth and Pulmonary Hypertension in Hyperoxia- induced Lung Injury., *Am J Respir Crit Care Med.*, 2005.,172: 750-756.

24.- Baquero H., Soliz A., Neira F., y cols., Oral Sildenafil with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Pilot Randomized Blinded Study., *Pediatrics.*, 117:1077-1083.

25.- Jackson G., Benjamin N., Jackson N., y cols., Effects of Sildenafil Citrate on Human hemodynamics., *Am J Cardiol.*, 1999., 83: 13C-20C.

26.- Steiner M., Preston L., Klinger J., Pulmonary Hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides., *Current Opinion Pharmacol.*, 2005., 5:245-250.

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Kanthapillai P., Lasserson TJ, Walters EH.	The Cochrane Library 2006, Issue3	Revisión Sistemática 1a	Eficacia clínica del sildenafil	Búsqueda electrónica de ensayos controlados aleatorizados	Efectos del sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria, evaluados por dos revisores independientes	Búsqueda electrónica avanzada	77 estudios cumplieron los criterios de inclusión	No es concluyente por el tamaño de la muestra. No se incluyeron neonatos en esta revisión. El uso de sildenafil en neonatos con hipertensión pulmonar no ha sido evaluada de manera sistemática	No efectos adversos	Rev Man analices 1.0.2., DMP(diferencias de medias ponderales, DME (diferencias de medias estandarizadas. Se calculó el RR (riesgo relativo)
Shah PS., Ohlsson A.	The Cochrane Library 2006, Issue 1	Revisión sistemática 1a	Eficacia y Seguridad del sildenafil en neonatos con hipertensión pulmonar	Búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL Cochrane Library Estudios aleatorizados, controlados.	Eficacia y seguridad del sildenafil en recién nacidos de término y pretérmino con hipertensión pulmonar primaria y secundaria, basandose en datos clínicos con o sin confirmación ecocardiográfica, sin cardiopatía estructural.	Búsqueda electrónica avanzada, con administración de sildenafil intravenoso, oral o inhalado vs placebo, sildenafil vs otro vasodilatador, sildenafil + vasodilatador vs otro vasodilatador o sildenafil como monoterapia	31 referencias	Aún no disponibles	No se demuestran efectos adversos	Riesgo relativo (RR), riesgo diferencial (RD), peso, número con necesidad de tratamiento (NNT), el 95% del intervalo de confianza (CI), se reportó con efecto al tratamiento
Goldman A., Tasker R., Haworth S., Sigston P., Macrae D.	Pediatrics	Estudio Prospectivo y Observacional 1c	Determinar el rol clínico del óxido nítrico (NO) en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	No descrita	En 25 neonatos a término (> 35 semanas de gestación) con Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) severa.	A los 25 neonatos con HPPRN con IO > 25 se les dio NO a 20ppm por 20 minutos, dividiéndose en 4 grupos.	25 neonatos	Grupo 1: 2 neonatos no respondieron, 1 falleció, Grupo 2: 9 respondieron inicialmente después de 36 horas falló con IO >40, 6 sobrevivieron con membrana extracorpórea, Grupo 3: 11 respondieron desde el inicio y fueron destetados del NO en los 5 días posteriores, Grupo 4: 3 neonatos respondieron inicialmente pero se hicieron dependientes por 3-6 semanas, los tres fallecieron por displasia pulmonar o hipoplasia		

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLINICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADISTICO
Chaou Liu., Kunshen Liu., Zhenguo Ji., Gang Liu.	Respir Medic., 2006, 100: 765-774	Revisión Basada en la Evidencia 2b	Revisar la evidencia para el uso de tratamientos para Hipertensión Arterial Pulmonar a partir de revisiones sistemáticas de Cochrane, así como tratamiento básico	Revisión sistemática de Cochrane	Pacientes diagnosticados con Hipertensión Arterial Pulmonar con presión >25mmHg en reposo y de 30mmHg con ejercicio, acompañado de respiración agitada, dolor torácico y síncope	Búsqueda electrónica avanzada. La mayoría de los estudios aleatorizados controlados tienen una duración de 8 a 12 semanas.	44 referencias	Los efectos a largo plazo con las nuevas terapéuticas son aún desconocidas. La sobrevida la calidad de vida, los efectos colaterales y el costo necesitan ser evaluados a largo plazo en estudios observacionales. La elección del fármaco depende de una variedad de factores, incluyendo la disponibilidad del fármaco, la experiencia del médico y la preferencia del paciente. Los lineamientos basados en la evidencia y algoritmos están emergiendo en la práctica clínica	No evaluado s efectos colateral es	Riesgo relativo (RR), Intervalo de confianza (CI), Odds ratio (OR)

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLINICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADISTICO
Pierce M., Petros J., Fielder R.	BMJ., 2005., 89: 250	Carta al editor 5			Reporte de un caso de uso de sildenafil en un recién nacido prétermino de 26 semanas de gestación	Se reporta el caso de un paciente pretérmino con HPPRN con ventilación mecánica por 6 semanas , con FIO2 de 0.8- 1.0., e infecciones bacterianas y fúngicas. Han observado aumento en la retinopatía del prematuro que coincide con el uso de sildenafil	1	Se ha observado aumento de la retinopatía del prematuro que coincide con el uso de sildenafil. En adultos (Pache) ha reportado que en el 5.8% causa dilatación de los vasos de la retina , sin embargo Grunwald no encontró alteración en la circulación de retina y coroides. Sildenafil es una terapia experimental por lo que debe ser estudiada.	No demostrables	

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLINICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADISTICO
Rashid A., Ivy D.	Arch Dis Child, 2005, 90: 92-95	Revisión 1a	Describir estrategias de manejo de Hipertensión Pulmonar en niños	No descrita	No descrita	Revisión de la literatura, de acuerdo a la clasificación de la OMS. Realizando especial atención en pacientes en edad pediátrica.	52 referencias	El momento del diagnóstico de la hipertensión Pulmonar es importante para elegir la estrategia de tratamiento, ya que de acuerdo a ello aumenta la mortalidad y morbilidad. Los nuevos tratamientos incluyen antagonistas de receptores de endotelinas NO inhalado, inhibidores de fosfodiesterasas, sin embargo se requieren más trabajos para el tratamiento de Hipertensión Pulmonar en edad Pediátrica	No efectos hemodinámicos adversos	No descrito

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLINICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Baquero H., Soliz A. Neira F., Venegas M., Sola A.	Pediatrics, 2006, 117, 4, 1077-1083.	Estudio Piloto ciego aleatorizado 1b	Evaluar que tan factible es administrar el sildenafil vía oral y que cambios tiene en la oxigenación en HPPRN	Estudio aleatorizado, ciego	Recién nacidos mayores de 35.5sdg , menores de 3 días con HPPRN e índice de oxigenación (OI) mayor a 25	Se encontraron 42 pacientes con hipoxemia refractaria, de los cuáles 22 cumplieron con el criterio de IO \geq 40 de los 22 , 2 fallecieron, de 5 no aceptaron participar en el estudio. Se les administró a 7 sildenafil y 6 fue el grupo control. La dosis inicial de sildenafil fue de 1mg/Kg (0.5ml/Kg) al grupo control se le administró placebo a 0.5ml/kg/do, cada 8 hrs, por sonda orogástrica. La dosis se duplico si el IO no mejoraba, por no más de 8 dosis, máximo 48 hrs	22 pacientes	En el grupo tratado el IO fue de 56, y de 46mmHg en el grupo placebo. La oxigenación aumentó en todos los que recibieron sildenafil entre 6 y 30 hrs de iniciar tratamiento, así como la saturación de O ₂ , la cuál tiene una diferencia significativa (p < .05), los pacientes de ambos grupos recibieron dopamina de 6-20 g/min. No fue posible identificar efectos adversos asociados con el tratamiento. En el grupo tratado uno falleció por neumopericardio y en el grupo placebo uno sobrevivió y el resto falleció por hipoxemia refractaria. La administración	No se asociaron	Prueba de fisher, análisis de varianza

								<p>por sonda orogástrica fue sencilla y bien tolerada en ambos grupos. fue posible NO tomar nuevamente la presión pulmonar después da cada dosis. En futuros estudios la farmacocinética y la dosis óptima debe ser evaluada , así como la eficacia y seguridad en la etapa neonatal, por lo que hasta que eso suceda los clínicos debemos esperar para utilizar el sildenafil en la etapa neonatal.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLINICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADISTICO
Oliver y cols.	BMJ., 2002., 325:174	Carta al editor 5			Se reporta el uso de sildenafil en pacientes en etapa neonatal	Reporte de uso de sildenafil en pacientes en etapa neonatal en quienes no funcionó el NO , o en quienes se ha utilizado vasodilatadores no específicos a nivel pulmonar.		La evidencia es que el sildenafil es un vasodilatador a nivel pulmonar demostrado en adultos y en modelos animales neonatos. La evidencia no es suficiente para utilizar en la etapa neonatal. El uso de tratamientos convencionales para HPPRN es extremadamente complejo.		
Kumar y cols.	BMJ 2002., 325: 181	Carta al editor 5			Se reporta el uso de sildenafil en tres pacientes neonatos por Hipertensión Pulmonar	Reporte de uso de sildenafil en forma experimental con Hipertensión Pulmonar en tres pacientes	3 pacientes	Los tres pacientes sobrevivieron. Se debe documentar de manera científica, con estudios clínicos controlados.		

AUTOR	REVISTA	DISEÑO Y NIVEL DE EVIDENCIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CARACTERÍSTICAS CLINICAS	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	No. SUJETOS	RESULTADOS	EFECTOS ADVERSOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Juliana A., Abad F.	Eur J Pediatr	Reporte de un caso 2c			Reporte de un caso de recién nacido femenino de 37 semanas de gestación e HPPRN	Paciente de 37 semanas con antecedente de oligohidramnios. Al nacimiento con cianosis central y sin movimientos respiratorios. APGAR: 3-5-7, requirió ventilación positiva, con deterioro y desaturación, con saturación posductal menor en 10% a la preductal. Se corrobora por ecocardiografía Hipertensión Pulmonar sin anomalías cardiacas. Requirió apoyo con aminas presoras, cargas de soluciones cristalodes, ECMO y NO, sin embargo por su elevado costo de estos últimos se inició sildenafil a 1.5mg/kg/do, a través de sonda nasogástrica	1	Mejóro la saturación de oxígeno a los 10 minutos de la administración de sildenafil de 70-80% a 99%. La PaO2 de 40mmHg a 287mmHg. Y dos días después fue posible su extubación (6 días de vida). El uso de sildenafil es extraordinariamente raro. Se requieren estudios controlados y aleatorizados para utilizarlo en la etapa neonatal	No reportados	