



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**REVISION SISTEMATICA SOBRE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DEL SILDENAFIL PARA LA
HIPERTENSION PULMONAR EN PEDIATRIA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

NEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. YARISA SUJEY BRIZUELA JIMÉNEZ.

Tutores:

**Dr. José Karam Bechara.
Dr. Miguel Angel Villasis Keever.**

Co-tutora:

Dra. Lourdes Jamaica Balderas



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud
65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F

Agosto 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



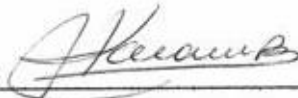
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

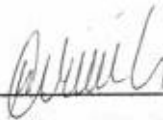
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Hoja de firmas



Dr. José Karam Bechara
Tutor Académico
Médico jefe del servicio de Neumología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Miguel Ángel Villasís Kever
Tutor Metodológico
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS



Dr. Jaime Nieto Zermefio
Director de Enseñanza

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Agradecimientos

A Dios todopoderoso quien me dio la fortaleza, salud, fé y capacidad para concluir este trabajo. ¡Gracias señor por tu incomparable amor y fidelidad!

A mis padres, Ernesto Brizuela y Delmy de Brizuela, porque creyeron en mí y me sacaron adelante dándome ejemplos dignos de superación y entrega. Gracias por su gran amor y apoyo incondicional.

A mi esposo, Ever Fuentes, por brindarme su apoyo constante. Su cariño, comprensión y paciente espera, son el grado de evidencia de su gran amor. ¡Gracias mi amor!

A mi adorado hijo Daniel Alejandro, quien me prestó el tiempo que le pertenecía. Y me motivo a través de su actitud, de la cual siempre pude percibir un “se fuerte”, “no te rindas”. ¡Gracias mi valiente bebe!

A mis hermanos Yanira y Ricardo Brizuela, pilares fundamentales en mi triunfo. ¡Mil gracias por su amor y apoyo siempre!

Mis cuñados: Ivon de Brizuela y Julio Garay, por su cariño y apoyo.

A mis sobrinos Gustavo Adolfo, Gabriela y Ricky por su amor y confianza.

A la pequeña Rebeca, Dios te puso en mi camino para que la bendición de lo alto fuera completa.

Alicia Meléndez y sus hijos: Alicia maría, Mauricio y Carlos Moisés, es una bendición que formen parte mi familia, gracias por tanto amor y constante apoyo.

A mis maestros, Dr. José Karam Bechara y Dra. Lourdes Jamaica, por sus conocimientos y orientaciones, que han sido fundamentales para mi formación profesional.

Al Dr. Miguel Ángel Villasís Keever. ¡Mil gracias! Por hacer posible este trabajo.

A todos mis pacientitos que han sido un libro abierto en el amplio camino del conocimiento.

INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	ANTECEDENTES.....	6
III.	JUSTIFICACION.....	12
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	13
V.	OBJETIVOS.....	13
VI.	MATERIAL Y METODO.....	14
VII.	RESULTADO.....	15
VIII.	DISCUSION.....	25
IX.	CONCLUSIONES.....	27
X.	ANEXO.....	28
XI.	BIBLIOGRAFIA.....	29

RESUMEN

Antecedentes, La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y fatal que lleva a una falla cardíaca derecha y muerte en niños y adultos. (1). Las alteraciones patológicas vasculares han sido objeto de estudio intenso; Se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso en la túnica media, proliferación celular y acumulación de tejido fibroso en la túnica íntima. (2)

El conocimiento de estas alteraciones anatomopatológicas, la presencia de una disminución de producción de vasodilatadores endógenos, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), y el aumento en la síntesis de vasoconstrictores, como la endotelina 1 y el tromboxano A₂ (2), han permitido utilizar medicamentos con potente efecto vasodilatador, como: antagonista de los receptores de la endotelina, inhalación continua de óxido nítrico, prostaciclina y sus análogos así como inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil).

Estos avances de la fisiología de los mediadores vasoactivos han revelado que hay una alta concentración de fosfodiesterasa en el sistema vascular pulmonar (Rabe 1994). (3)

Recientemente, la vasodilatación pulmonar con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 ha sido demostrada en animales con hipertensión pulmonar, así como en humanos con hipertensión pulmonar idiopática y secundaria (4). Su utilización ha permitido reducir la alta mortalidad que esta entidad tenía tanto en adultos como en niños y cambiar su evolución natural, mejorando claramente el pronóstico. El sildenafil ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de la hipertensión Pulmonar en los niños a pesar de limitadas pruebas de seguridad y eficacia.

En un meta-análisis en neonatos sobre sildenafil para la hipertensión pulmonar, los revisores llegaron a la conclusión que no se ha establecido aun la seguridad y la efectividad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y su uso debe restringirse al contexto de los ensayos controlados aleatorizados. (3)

En el presente trabajo se sintetiza la información obtenida de ensayos controlados y aleatorizados del uso del sildenafil para la Hipertensión pulmonar en pediatría de una manera sistemática. Debido a que no existen revisiones como esta más allá de la etapa neonatal.

Objetivos. Fue evaluar la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en pediatría, mediante una revisión sistemática.

Material y métodos.

Se realizó búsqueda de los artículos en las bases de datos de MEDLINE y de la Colaboración Cochrane. Sin restricción de idioma.

En los criterios de selección se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados del sildenafil comparado con placebo o con otros vasodilatadores pulmonares, independiente de la dosis, vía y duración de la administración en paciente pediátrico con hipertensión pulmonar.

Se extrajeron los datos y se realizó estadística descriptiva ya que los ensayos clínicos fueron heterogéneos.

Resultados.

Se identificaron cinco ensayos clínicos elegibles, los cuales se revisaron en extenso; el número total de pacientes en los 5 artículos fue de 117.

Tres de los estudios informaron mejoría estadísticamente significativa en relación a la disminución de presión pulmonar en el grupo con sildenafil. Solo uno de los estudios reporta que no hubo disminución de la presión pulmonar significativa posterior a sildenafil.

Los efectos colaterales fueron mínimos, sin importancia clínicamente.

Conclusiones.

Los resultados sugieren que en pacientes pediátricos con HP el uso de sildenafil disminuye la presión pulmonar y que es seguro. Sin embargo, los estudios donde se ha comprobado la disminución son: con pacientes con diferentes grados de HP y por un periodo muy breve de tiempo. Por lo anterior, este estudio sustenta la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados a largo plazo.

ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar (elevación de la presión arterial pulmonar media por encima de los límites normales) se encuentra en el grupo de edad pediátrica bajo diversas entidades que afectan al pulmón o a la circulación pulmonar en sí misma. (2)

La hipertensión pulmonar se define cuando por cateterismo se obtienen cifras superiores a 25 mmHg en reposo. (2).

Generalidades

La hipertensión pulmonar se presenta por causas multifactoriales, por lo que lograr una clasificación clínica es de gran ayuda. Las aportaciones de Cournand con el cateterismo cardiaco derecho y Dresdale, en 1951, con los primeros estudios de reactividad vascular pulmonar fueron muy importantes. Con la aportación de Heath y Edwards se hace la primera descripción histopatológica de la hipertensión pulmonar, estableciendo una división con distintos grados de severidad. (5) Los pasos históricos más importantes en el estudio de la hipertensión pulmonar se inician desde 1981 con Rombert (5) en donde se describe un caso de esclerosis vascular pulmonar sin distinguir una etiología.

En el pasado la hipertensión pulmonar se subdividía en primaria y secundaria; la primaria es un diagnóstico de exclusión, y su etiología es desconocida. La secundaria puede estar relacionada con alteraciones en la estructura y/o en la función del árbol vascular pulmonar, y se presenta en diversas enfermedades. (6)

La mayor preocupación de los clínicos surgió después de una epidemia de hipertensión pulmonar en Europa, asociada a la ingesta de aminorex, un supresor del apetito (7).

Todo esto dio pauta para que en 1998 en Evian, Francia, se desarrollara una nueva clasificación de la hipertensión pulmonar que se basó en la expresión biológica de la enfermedad y los factores etiológicos, en un intento por agrupar a esta enfermedad con las bases similares de la clínica y reflejando los avances que se han producido en los últimos años en estos aspectos. (7)

En el 2003, durante el Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension celebrado en Venecia Italia, se propuso una actualización de la clasificación previa (Evian, Francia, 1998) que describe la hipertensión pulmonar en 5 grupos de enfermedades diferentes (2). Y finalmente en el último simposio celebrado en

Dana Point, California, EE.UU, se realizan pequeñas modificaciones a la clasificación previa (8). ANEXO 1.

Fisiopatología de la Enfermedad Vascular Pulmonar.

Las alteraciones patológicas en la enfermedad vascular pulmonar han sido objeto de estudio intenso. Se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de las células de músculo liso en la media, proliferación celular y acumulación de tejido fibroso en la íntima y lesiones plexiformes. (9) Estos cambios histopatológicos en varias formas de Hipertensión pulmonar son cualitativamente similares, pero con diferencias cuantitativas en cuanto a la distribución y prevalencia de los cambios patológicos en los distintos componentes del lecho vascular pulmonar (arteriolas, capilares o venas).

El pronóstico ligado a la evolución natural de la enfermedad, es pobre con una vida media de 2.8 años y con una mortalidad de aproximadamente 15% en el primer año aun con las terapias actuales. (10)

Evaluación Clínica y Metodología Diagnóstica

El diagnóstico incluye 2 periodos: el de sospecha diagnóstica y el de detección de la enfermedad.

El diagnóstico habitualmente es tardío y requiere un alto índice de sospecha, los signos inicialmente sutiles y muy parecidos al de otras enfermedades pulmonares y cardíacas deben considerarse como elementos de orientación y diagnóstico diferencial de la enfermedad. Esto ha conducido a que el tiempo transcurrido desde el comienzo de las manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico es en promedio de 2.5 años (10). Entre las manifestaciones clínicas más importantes: es la disnea de esfuerzo progresiva, mareos y fatiga. Al examen físico: desnutrición importante, cianosis, taquipnea, desdoblamiento del segundo ruido, hepatomegalia, edema periférico, ascitis etc. (10)

La detección de la enfermedad supone el desarrollo de una serie de procesos a seguir:

- ✓ Certificar la presencia de hipertensión pulmonar (hemodinamia)
- ✓ Evaluar su severidad (hemodinamia y otros exámenes complementarios)
- ✓ Valorar la capacidad vasodilatadora (prueba de vasoreactividad pulmonar por hemodinamia)
- ✓ Determinar, con el objeto de excluir, la presencia de causas secundarias y condiciones asociadas (otros exámenes complementarios) (11).

Entre los estudios diagnósticos complementarios se necesitan:

-Radiografía de tórax: cardiomegalia a expensas de ventrículo derecho, la arteria pulmonar central es prominente al igual que ambas arterias pulmonares, flujo pulmonar aumentado y disminución del calibre de vasos sanguíneos periféricos. (12)

-Electrocardiograma: puede verse hipertrofia ventricular derecha, onda P Pulmonale en derivaciones D II, D III, y AVF, desviación del eje QRS a la derecha $>120^\circ$. (13)

-Ecocardiograma: estudio no invasivo que permite la valoración de la aurícula derecha, de la válvula tricúspide, la hipertrofia o dilatación ventricular derecha, el estudio dinámico del flujo sanguíneo y una medición estimada de la presión en la arteria pulmonar, utilizando la ecuación de Bernoulli simplificada. (La presión sistólica pulmonar sumando el gradiente de presión del flujo regurgitante tricuspideo en ausencia de estenosis de la válvula pulmonar) (14)

-Tomografía axial computada de tórax: se usa para determinar el diámetro de las arterias pulmonares en relación a la aorta, ya que se correlaciona bien con la medición de las presiones pulmonares. (11)

-Cateterismo cardiaco: es la prueba de oro para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, ya que permite las mediciones directas de la presión en la arteria pulmonar. (15)

-Caminata de seis minutos: es una prueba simple bien tolerada. Es sensible y útil para la valoración de la función de antes y después del tratamiento; además tiene valor pronóstico. (16)

Tratamiento

Medidas generales: incluyen estrategias a disminuir el impacto desfavorable de algunas circunstancias. Las recomendaciones se basan en opiniones de expertos, que dicho impacto aun no está corroborado. Estas incluyen medidas relacionadas con actividad física, los viajes aéreos, el manejo de la anemia y el embarazo, la prevención de infecciones, las interacciones con otros fármacos etc.

Tratamiento inespecífico: -Oxígeno suplementario: la hipoxemia causa vasoconstricción pulmonar y deterioro de la hipertensión pulmonar. La correcta oxigenación tisular tiene beneficios claros, como la disminución de la progresión a la falla ventricular derecha, vasodilatador de la arteria pulmonar y disminución del trabajo respiratorio. (17)

-Anticoagulantes: la hipertensión arterial pulmonar idiopática se asocia frecuentemente a trombosis arterial *in situ* de pequeños vasos que acelera la remodelación vascular de manera que el empleo de anticoagulantes está indicado y en hipertensión pulmonar asociado a tejido conectivo.(18)

-Vasodilatadores como tratamiento específico: -Oxido nítrico: es un potente vasodilatador selectivo, con problemas para su uso clínico prolongado, por el fenómeno de rebote con la suspensión de la droga. (19)

-Iloprost: es un derivado prostanoide de uso inhalado que logra vasodilatación pulmonar, hay ensayos que reportan mejoría hemodinámica y sintomática en varias formas de hipertensión pulmonar. (20)

-Bosentan: es un antagonista no selectivo de los receptores de endotelina 1, un potente vasodilatador arterial pulmonar, que tiene además actividad antiproliferativa de los fibroblastos, musculo liso y células endoteliales. (21)

SILDENAFIL

Con el descubrimiento del oxido nítrico (NO) se produjo un giro en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Dicha molécula fue reconocida como la molécula del año por la revista Science en el año 1992, y base para el premio Nobel de Medicina y Fisiología otorgado a sus descubridores Furchgott e Ignarro en 1998. El NO es sintetizado por el endotelio pulmonar en respuesta a varios mediadores. (22)

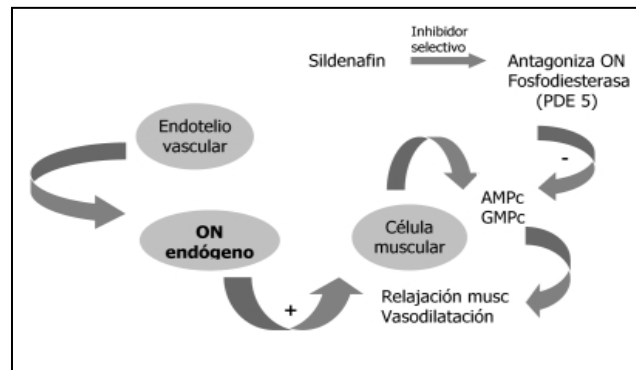
El NO se difunde a través de la membrana celular hacia el citoplasma, activa a la guanilato ciclasa e incrementa los niveles de GMPc intracelular. El GMPc actúa sobre canales catiónicos, proteinkinasas y fosfodiesterasa. El efecto inmediato de la asociación NO/GMPc sobre el músculo liso vascular es la disminución del tono, siendo la proteinkinasa G (PKG) el mediador fundamental de este proceso. El advenimiento del NO y el reconocimiento del endotelio como un órgano endócrino por excelencia, focalizó al tratamiento de la HP sobre este mismo y su producto fundamental, el NO/GMPc.

La fosfodiesterasa juega un papel importante en el metabolismo del NO siendo la enzima encargada de la degradación de esta molécula. Existen cinco isoformas de fosfodiesterasa, siendo la isoforma V la constitutiva del endotelio vascular pulmonar. Avalados en esta función fue como se postuló a los inhibidores de la 5´FD para el tratamiento selectivo de la HP. (22)

Mecanismo de Acción: El sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la 5´FD-GMPc, y ejerce su efecto farmacológico aumentando la concentración de GMPc intracelular. Secundariamente el incremento de este nucleótido induce la relajación

y los efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos sobre el músculo liso del endotelio vascular. (9)

Su acción es selectiva al lecho vascular pulmonar con vasodilatación de áreas bien ventiladas, sin el consiguiente deterioro de las alteraciones ventilatorias perfusorias (V/Q). (23)



Farmacocinética: El sildenafil se absorbe rápidamente luego de su administración oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente el 40%. La concentración plasmática máxima se alcanza en 30-120 minutos; la tasa de absorción se reduce cuando el fármaco es administrado con los alimentos. Se distribuye ampliamente en los tejidos y se une en aproximadamente un 96% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en su mayoría en el hígado por las isoenzimas CYP3A4 (la vía principal) y CYP2C9 del citocromo P450. El metabolito principal, N-desmetilsildenafil, también tiene cierta actividad. La vida media de eliminación del sildenafil y su metabolito es de 4 horas.

El sildenafil se excreta en forma de su metabolito, mayormente por las heces (80%), y en menor grado por la orina (13%). (24)

Precauciones: las medidas precautorias deben estar presentes en pacientes con hepatopatías e insuficiencia renal grave, y puede ser necesario reducir la dosis del sildenafil.

Efectos Adversos: Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son cefalea, rubor y dispepsia. Pueden producirse alteraciones visuales, mareos y congestión nasal. Otros efectos adversos son la diarrea, vómitos, edema palpebral, dolor y enrojecimiento ocular, dolor muscular y exantema.

Interacciones: El sildenafil puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos orgánicos, y por consiguiente está contraindicado en pacientes tratados con estos fármacos. La administración del medicamento a dosis estándar no debe llevarse a cabo dentro del periodo de 4 horas inmediatas a la administración de un antagonista de los receptores alfa adrenérgicos, dado que pueden conducir a una hipotensión sintomática. El empleo de sildenafil conjuntamente con fármacos que inhiben a la citocromo p450 puede reducir el aclaramiento de este, por lo que se requiere una reducción en la dosis.

Se han realizado revisiones sistemáticas de hipertensión pulmonar en adultos y niños; uno de ellos es el de Kanthapillai 2004, donde se identificó 4 estudios elegibles que incluyeron 77 pacientes. Los estudios demostraron que el sildenafil produce vasodilatación pulmonar y mejoría de los síntomas de la HAP. Los revisores llegaron a la conclusión que son necesarios más estudios de tamaño adecuado. (25)

En el 2008, Shah PS, Ohlsson A realizaron una revisión sistemática de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, con 2 estudios elegibles, con un total de 27 pacientes. En ambos estudios informaron mejoría estadísticamente significativa, de la oxigenación con el grupo de sildenafil. Sin embargo no se estableció seguridad y efectividad del sildenafil en HP persistente en el recién nacido. Concluyen que es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados adicionales con poder adecuado para comparar el sildenafil con otros vasodilatadores pulmonares en recién nacidos. (3)

JUSTIFICACION

La hipertensión pulmonar (HTP) se ha convertido en un problema de salud pública.

Durante el año 2010 el servicio de neumología del hospital infantil de México Federico Gómez otorgó alrededor de 2500 consultas; la HTP tiene etiología multifactorial entre las más importantes se encuentra las cardiopatías congénitas, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc. Siendo el uso de vasodilatadores fundamental el su tratamiento.

Si no existe un tratamiento seguro y oportuno influye en el estado clínico del paciente con deterioro en la calidad de vida, que puede llegar hasta una falla cardiaca derecha y consecuentemente la muerte.

La determinación para ver la eficacia y seguridad del tratamiento es apoyada con pocas investigaciones.

No existen revisiones sistemáticas de sildenafil mas allá de la etapa neonatal, los estudios que se han llevado a cabo tienen limitaciones; por lo que se deben llevar a cabo investigaciones con un mayor número de pacientes y con periodos más largos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad del sildenafil para disminuir la presión pulmonar en niños con hipertensión pulmonar?

OBJETIVO

- ▶ Mediante una revisión sistemática determinar:
 1. La eficacia del sildenafil para disminuir la presión pulmonar en pacientes pediátricos con HTP.
 2. La seguridad del sildenafil en pacientes pediátricos con HTP.

MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.

Para identificar los artículos, el estudio de investigación se llevo a cabo mediante búsquedas en las bases de datos MEDLINE y de la Colaboración Cochrane, utilizando los siguientes términos:

Población: Infant-Newborn OR Infant OR Neonate OR Pediatric Patient OR Children.

Intervención: Sildenafil OR Viagra OR Phosphodiesterase Inhibitors OR Phosphodiesterase V.

Comparación: Clinical Trial OR Controlled Clinical trials OR Randomized Controlles trials.

Medidas de resultado: Hypertension Pulmonary.

- ❖ Criterios de selección los artículos:

Se incluyeron en la revisión:

- Ensayos controlados aleatorizados de sildenafil, comparado con placebo, o vasodilatadores pulmonares.
- independiente de la dosis, la vía y la duración de la administración.
- La edad vario desde recién nacidos hasta 18 años de edad, con diagnostico de hipertensión pulmonar.
- Las variables de respuesta para la medición de presión pulmonar fue con cateterismo o ecocardiograma.
- Se identificaron los efectos colaterales.

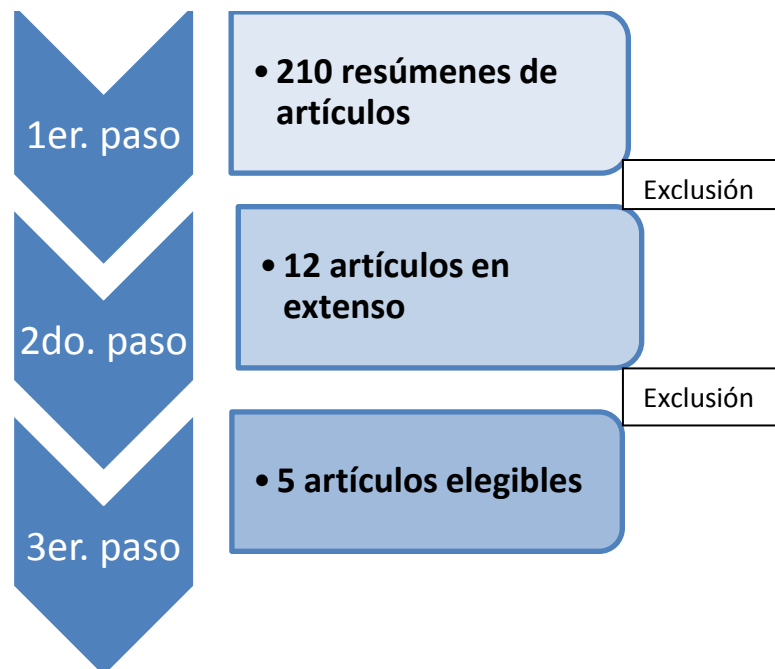
- ❖ Se utilizó estadística descriptiva (frecuencias simples y porcentajes) debido a que los estudios fueron heterogéneos, por lo que no fue posible realizar meta-análisis.

RESULTADOS

Se evaluaron los resúmenes de todos los artículos publicados identificados como potencialmente relevantes para su inclusión en la revisión.

Como se muestra en la Figura 1, se identificaron 210 artículos con información de hipertensión pulmonar en pediatría, de los cuales se excluyeron los artículos: de revisiones, cartas, conferencias, casos aislados.

Figura 1. Proceso de selección de los artículos incluidos.



De la revisión total de los 210 resúmenes, se seleccionaron para su revisión en extenso 12 artículos de los cuales se descartaron los siguientes 7, por los motivos que se describen a continuación:

1. Impacto del sildenafil oral sobre la ejecución del ejercicio en niños y adultos jóvenes después de la operación de Fontan. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado. (26)

Se descartó por ser estudio que no cumplía con las variables de resultado, ya que en este estudio lo que se medía era consumo de oxígeno (se realizó una prueba de esfuerzo al principio y al final de cada fase).

2. Efectos a largo plazo del tratamiento con sildenafil en la hipertensión Pulmonar en niños con enfermedad Pulmonar crónica. (27)

Este es un estudio retrospectivo que se realizó en 25 pacientes menores de 2 años de edad, con enfermedad pulmonar crónica del lactante, tratados con sildenafil durante un tiempo mínimo de 6 meses.

Se descartó por su diseño retrospectivo.

3. Efectos benéficos de la terapia oral con sildenafil en niños con hipertensión arterial pulmonar. (28)

Ensayo clínico realizado en un periodo de 12 meses. Se realizó cateterismo y caminata de 6 minutos antes y después del tratamiento con sildenafil. Este estudio confirmó mejoría potencial en la hemodinámica y capacidad de ejercicio en pacientes con Hipertensión Pulmonar.

Este se descartó por no ser un estudio controlado.

4. Sildenafil oral en pacientes con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: ensayo aleatorizado doble ciego. (29)

En este estudio se incluyeron recién nacidos de término y cercanos al término (>35 semanas y <3 días) con hipertensión pulmonar severa e índice de oxigenación >25. El objetivo fue evaluar la factibilidad de usar sildenafil oral y su efecto en recién nacidos con HPPRN.

Se descartó ya que a pesar de haberse realizado ecocardiograma al inicio del estudio, no se realizaron ecocardiogramas repetidos; por lo tanto no cumplía con las variables de resultado.

5. Uso del sildenafil en hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. (30)

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del sildenafil en recién nacidos con HPP, y valorar la capacidad de mejorar la oxigenación y disminuir el tiempo de ventilación mecánica.

Este artículo se descartó ya que no cumplía con las variables de resultado, porque no se realizó medición de presión pulmonar posterior al tratamiento.

6. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. (31)

El objetivo fue comparar la respuesta de niños recién nacidos con HPP tratados con sildenafil oral y manejo rutinario vs solo manejo de rutina. Se descarto ya que no cumplía con variables de resultado.

7. Sildenafil para la hipertensión pulmonar en pediatría. (32)

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en pediatría. Este estudio se descartó por su diseño cuasi-experimental.

Resultado de los artículos elegibles

Aunque se encontraron varios informes del uso del sildenafil en la hipertensión pulmonar en pediatría, solo se identificaron 5 ensayos controlados y/o aleatorizados (*Tarvinder P. Singh 2005, Namachivayan 2006, Gholam Hossein Ajami 2006, Christian Apitz, janette 2009, Alain Fraisse 2010.*)

Con el propósito de sintetizar los 5 artículos elegibles se elaboró la Tabla 1, en la cual se describen el año el cual fue publicado cada artículo, el diseño de cada uno de los ensayos clínicos y las características generales. Por ejemplo, podemos observar que la edad varió desde recién nacido hasta la edad de 18.

También se puede observar que los valores de presión pulmonar eran distintos y las causas de hipertensión pulmonar también, algunos pacientes presentaban hipertensión pulmonar idiopática y otros, en su mayoría con HTP secundaria. (Tabla 1)

Con respecto al tratamiento, se puede observar en la tabla 2, que la vía oral fue predominante. Y que las dosis fueron diferentes en cada ensayo clínico, así como el tiempo de duración de la intervención. (Tabla 2)

En cuanto a las variables de resultados en cada uno de los artículos se evaluó la medición de la presión pulmonar con ecocardiograma y se confirmó con cateterismo cardiaco. En 3 de los ensayos clínicos buscaron intencionalmente efectos adversos. Entre otras variables que se midieron en los diferentes ensayos clínicos: caminata de 6 minutos, clase funcional NYHA, hipertensión pulmonar de rebote, días de ventilación mecánica y días de estancia en unidad de cuidados intensivos. (Tabla 3)

En relación a la eficacia del sildenafil se observó que 3 de los estudios reportaron una disminución estadísticamente significativa de la presión pulmonar y uno muestra que no hubo una disminución significativa de esta. (Tabla 4)

No se reportaron efectos adversos significativos en ninguno de los estudios; en dos, no se describen dichos efectos. Un solo ensayo clínico reporta insomnio, náuseas y vómito, pero no hubo necesidad de disminuir la dosis de tratamiento ni retiro de este. (Tabla 5)

Síntesis de cada uno de los artículos incluidos en la revisión.

-Tarvinder P. Singh 2005

Contexto: es un estudio controlado aleatorizado, doble ciego, cruzado. Realizado en un solo centro, en el instituto de educación e investigación médica, Chandigarh, India.

Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del sildenafil oral en pacientes con hipertensión arterial idiopática e hipertensión arterial causada por síndrome de Eisenmenger.

Población: se incluyeron 20 pacientes, con hipertensión pulmonar severa. 10 con hipertensión arterial idiopática y 10 con síndrome de Eisenmenger. La hipertensión pulmonar fue confirmada por ecocardiograma Doppler y el cateterismo se realizó solo en pacientes seleccionados en los cuales el diagnóstico no había sido confirmado por métodos no invasivos.

Intervención: los pacientes fueron aleatorizados para recibir sildenafil o placebo.

Niños menores de 30 kilos dosis inicial 3.125mg y luego 25 mg/cada 8 horas, niños mayores de 30 kg dosis inicial 6.25 y luego 50 mg /cada 8 horas, se estandarizaban dosis respectivamente si no presentaban hipotensión arterial sistémica. El tratamiento fue dado por 6 semanas. La medicación de rutina continuó: diuréticos, digital, anticoagulantes.

Después de 6 semanas de tratamiento, se realizó 2 semanas de lavado para hacer el cruce. El cumplimiento de la medicación se evaluó mediante el método de recuento de comprimidos. No se menciona cuál fue el placebo.

Medidas de resultado: se informaron los cambios en la presión pulmonar con resultados estadísticamente significativos. Cambios en el test de la caminata de 6 minutos, en la clase funcional NYHA y la duración media del ejercicio.

Reclutamiento: un total de 20 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad (10 con HTP idiopática y 10 con síndrome de Eisenmenger). El estudio fue terminado en el tiempo estimado que fue por 6 semanas.

-Namachivayan 2006

Contexto: es un estudio controlado aleatorizado doble ciego. Se realizo en un solo centro, The royal children's hospital: Melbourne, Australia.

Objetivo: investigar el papel del sildenafil en la prevención de la hipertensión arterial de rebote (aumento de la presión Pulmonar de 20 % o más, o fracaso en suspender el oxido nítrico) tras la retirada del oxido nítrico inhalado.

Población: se incluyeron pacientes ventilados mecánicamente con uso de oxido nítrico inhalado >10 PPM durante al menos 12 horas. 30 niños reclutados para el estudio. Todos con mediciones de presión pulmonar. 14 pacientes por ECO-DOPPLER -16 pacientes por CATETERISMO. 15 pacientes recibieron sildenafil. 14 pacientes placebo.

Intervención: *se realizo asignación al azar para recibir sildenafil o placebo. 15 pacientes sildenafil y 14 pacientes placebo. El sildenafil se preparo en capsulas de 1 mg y 5 mg. Se midió presión pulmonar y gases arteriales antes de la droga en estudio y 1 y 4 horas después de interrumpir el oxido nítrico. No se menciona que tipo de placebo. se utilizo una sola dosis de sildenafil entre 0.3 -0.5 mg/kg/do.*

Medidas de resultado: la presión pulmonar se mantuvo sin cambios entre el inicio y una hora después de retirar el oxido nítrico en los pacientes con sildenafil (Rebote). Se evaluaron la necesidad de restitución del oxido nítrico, presión pulmonar 1 y 4 horas posterior del sildenafil, los cambios en los días de ventilación mecánica y días totales de estancia en unidad de cuidados intensivos.

Reclutamiento: se eligieron 52 pacientes, 22 no cumplieron criterios, ya que de estos 5 no aceptaron consentimiento informado y 17 no cumplieron criterio de inclusión. Un paciente de los aleatorizados a placebo falleció posterior a la aleatorización. Un total de 30 pacientes se inscribieron al estudio.

-Gholam Hossein Ajami 2006.

Contexto: es un estudio cruzado, prospectivo. Realizado en el Medical Center of Shiraz University of Medical Sciences (SUMS), Iran.

Objetivo: Determinar la eficacia del sildenafil oral como una prueba de reactividad del lecho vascular pulmonar durante el cateterismo cardiaco y comparar su eficacia con oxigeno en pacientes con cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar.

Población: un total de 15 pacientes con una edad media de 8.8 años (rango 0.9-17 años). 9 hombres y 6 mujeres. Todos los pacientes con diagnóstico de hipertensión secundaria a cardiopatías congénitas, a los cuales se les realizó cateterismo cardiaco.

Intervención: - Se realizó Cateterismo bajo sedación a todos los pacientes. Se realizaron mediciones hemodinámicas de base a Temperatura y O₂ ambiente, luego se administró O₂ por mascarilla a 5 litros por minuto por 20 minutos y se repitieron mediciones. Cuando los parámetros cardiopulmonares retornaron a los basales se brindó sildenafil 0.5mg/kg/día oral o vía nasogástrica y 45 minutos después se realizaron mediciones hemodinámicas para considerar el tiempo de inicio de acción del sildenafil en la presión pulmonar.

Medidas de resultado: se midieron los cambios en la presión arterial pulmonar, así como diferentes variables hemodinámicas como resistencia vascular pulmonar, saturación de oxígeno de la arteria pulmonar, flujo sanguíneo pulmonar y refieren no haber observado efectos adversos.

Reclutamiento: se inscribieron en el estudio 15 pacientes con una media de edad de 8.8 años, que fueron referidos a The Medical Center of Shiraz University of Medical Sciences, para realización de cateterismo debido a hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita.

-Christian Apitz, janette 2009

Contexto: es un estudio cruzado, prospectivo, abierto. Que se realizó en un solo centro, en The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Ontario Canadá.

Objetivo: caracterizar la respuesta farmacocinética y hemodinámica a dosis fija de sildenafil oral en niños con hipertensión pulmonar, sometidos a cateterismo cardiaco.

Población: fue un total de 36 pacientes, 24 mujeres y 12 hombres. Edad media 7.5 ±5.9 años. Con diagnóstico de HP idiopática 8 pacientes y 28 pacientes asociados a cardiopatía. Todos los pacientes fueron sometidos a cateterismo cardiaco para la evaluación de la presión pulmonar.

Intervención: Todos los pacientes se sometieron a cateterismo para evaluación de la hipertensión pulmonar, esta se definió como >25 mmHg y el índice de resistencia vascular >5 U Wood. Bajo anestesia general se realizaron mediciones basales, luego con oxígeno solo con fio₂ 70%, luego los pacientes fueron

regresados a su fio2 basal y posteriormente se administro oxido nítrico a 40 PPM por 10 minutos y después se realizaron de nuevo las mediciones.

Subsecuentemente 1 dosis de sildenafil 0.5 mg/kg en 5 ml de agua estéril se administro por SNG y las mediciones se repitieron a los 30 minutos.

Para los niveles de sildenafil y GMPc se tomaron muestras de sangre de la arteria Pulmonar. Las mediciones del GMPc se tomaron basales, después de 10 minutos de oxido nítrico y después de 30 minutos de sildenafil.

Una respuesta aguda significativa al oxido nítrico y/o sildenafil se definió como una caída de la presión pulmonar media y/o índice de resistencia vascular pulmonar al menos 20% del basal.

Medidas de resultado: se midieron los cambios de la presión pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares, los niveles de sildenafil y GMPc en plasma.

Reclutamiento: no se describe en el artículo como se realizo el reclutamiento de los pacientes.

-Alain Fraisse 2010.

Contexto: es un estudio controlado y aleatorizado, doble ciego multicentrico. 27 centros a nivel mundial participaron en el estudio, pero solo 6 centros hospitalarios en Francia y USA aleatorizaron los pacientes.

Objetivo: eficacia y seguridad del sildenafil intravenoso para la hipertensión pulmonar postoperatoria inmediata en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca congénita.

Población: se incluyeron pacientes >34 semanas a 17 años sometidos a cirugía cardiaca correctiva con diagnostico de hipertensión pulmonar post operatoria dentro de 48 horas postcirugia. A todos los pacientes se les realizo ecocardiograma para verificar la presencia de hipertensión pulmonar.

17 pacientes se incluyeron y se aleatorizaron de la siguiente manera: 5 pacientes placebo, 4 bajas dosis de sildenafil, 4 dosis medias de sildenafil y 4 altas dosis de sildenafil.

Intervención: pacientes, padres, clínicos e investigadores estaban cegados para asignación de la droga.

Sildenafil se presento en viales de 50 ml =1.0mg/ml, Placebo se presento como bolsas de Dw5%. La dilución y la concentración fueron calculadas de acuerdo al peso del paciente. La infusion de la droga debía de administrarse por un mínimo de 24 horas y un máximo de 72 horas.

Medidas de resultado: Medición de presión pulmonar por ecocardiograma y cateterismo en mmHg, efectos adversos, tiempo de Intubación, días de estancia en unidad de cuidados intensivos, terapia adicional requerida y efectos adversos.

Reclutamiento: se seleccionaron 87 pacientes que probablemente debutarían con hipertensión pulmonar posterior a la cirugía, pero de estos solo 18 presentaron dicha entidad, un paciente fue retirado antes del tratamiento. Por lo cual se inscribieron 17 pacientes al estudio.

Los patrocinadores dieron por terminado el estudio después de 15 meses por la lentitud con que se captaban los pacientes.

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LOS ARTICULOS INCLUIDOS

Año	Diseño	Nº pacientes		Características de los pacientes		Entorno diagnóstico
2005	Aleatorizado, cruzado, doble ciego	20		-Edad: 3 a 18 a -Sexo:M:1, F:9 - 10 HPI -Valor presión pulmonar: 94.5 mmHg +-15.8	4 a 18 a M:4, F:6 10 Eisenmenger -Valor presión pulmonar: 96.2 +- 24.6	Ecocardiograma Doppler y cateterismo
2006	Aleatorizado, controlado, doble ciego	15 px sildenafil	29	Sildenafil	Placebo	Ecocardiograma Doppler y cateterismo
		14 px placebo		Edad:0.47 a(0.13 a 1.31 -13 cardiopatías -valor de presión pulmonar: 35.1(13.3)mmHg	Edad:0.28 (0.1 a 0.81) -10 cardiopatías -valor de presión pulmonar: 31.0 (9.0)mmHg	
2007	Cruzado	15		-Edad: 8.8 a (rango:0.9 -17 a) -Sexo: M:9 F:6 - 15 px con cardiopatías. -Valor presión pulmonar: 72.2+- 12.54		Cateterismo
2009	Cruzado	36		-Edad: 7.5+- 5.9 anos. -Sexo: M:12 F: 24 -8px con HPI y 28px cardiopatías -valor de presión pulmonar: 46.4 +- 18.2.		Cateterismo
2010	Aleatorizado Controlado, Doble ciego	12 px sildenafil	17	-Edad: 2m a 2 a :15px >2 a a 12 a :1 >12 a a 17 a: 1 -Sexo: M:9 F:8 -17 px con cardiopatías -valor de la presión pulmonar: Sildenafil:46±11 placebo:49±12		Ecocardiograma Y cateterismo

TABLA 2. TRATAMIENTO CON SILDENAFIL: DOSIS, VÍA Y TIEMPO

Estudios	Tratamiento con sildenafil : dosis, vía y tiempo
2005	D: <30kg:25mg/8 , >30kg:50mg/8 V: oral T : 6 semanas
2006	D: 0.3 a 0.5 mg/kg/do. V: oral T: 72 horas
2007	D: 0.5mg/kg/do V: oral T:una sola dosis
2009	D: 0.5mg/kg/do V:oral T:una sola dosis
2010	D: altas, medias y bajas. V: IV T: 1 a 3 do x 24hrs

TABLA 3. VARIABLES DE RESULTADO

Estudios	Variables de Resultados
2005	-Medición de presión pulmonar por ecocardiograma y cateterismo en mmHg. -Se reportan efectos adversos leves -Camínate de 6 minutos -Clase funcional
2006	-Medición de presión pulmonar por ecocardiograma y cateterismo en mmHg. -No describen efectos adversos -HP de rebote -Restauración de terapia con ONI -días de ventilación -Mortalidad.
2007	-Medición de presión pulmonar por cateterismo en mmHg. - No se presentaron Efectos adversos -resistencias vasculares pulmonares
2009	-Medición de presión pulmonar por cateterismo en mmHg. -no describen efectos adversos -Resistencias vasculares pulmonares
2010	-Medición de presión pulmonar por ecocardiograma y cateterismo en mmHg. - No se presentaron efectos adversos -Tiempo de Intubación -Días de UCI -Terapia adicional requerida.

TABLA 4. EFECTOS DEL SILDENAFIL SOBRE LA PRESIÓN PULMONAR

Estudios	Presión Pulmonar sin sildenafil	Presión Pulmonar con sildenafil	P
2005	98.8 mmHg ± 20.5	78.3±15.3	<0.0001
2006	35.1mmHg (13.3)	33.8 mmHg ± 11.8	<0.22
2007	72.2mmHg ± 12.52	52.5 mmHg ± 9.6	<0.008
2009	46.4 mmHg ± 18.2	44.9 mmHg ± 18.7	NS
2010	46 mmHg ± 11	35 mmHg ± 6	<0.0027

TABLA 5. EFECTOS ADVERSOS DEL SILDENAFIL

ESTUDIOS	EFECTOS ADVERSOS	
2005	Se reportan efectos adversos leves	Insomnio, nauseas, vomito.
2006	No describen acerca de efectos adversos	-----
2007	No se presentaron efectos adversos	
2009	No describen acerca de efectos adversos	-----
2010	No se presentaron efectos adversos	

DISCUSIÓN

Existen diversos estudios no controlados, en los cuales se ha demostrado que el sildenafil oral produce una mejoría significativa en el estado clínico y parámetros hemodinámicos en los pacientes con hipertensión pulmonar.

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la 5 fosfodiesterasa que produce vasodilatación pulmonar por inhibición de la degradación de cGMP (guanosin-monofosfato cíclico). Por lo tanto, existe una justificación teórica para la eficacia del sildenafil en la hipertensión pulmonar. Además, hay estudios que han demostrado una alta concentración de la 5 fosfodiesterasa en el músculo liso arterial pulmonar.

El desarrollo de esta tesis tuvo como objetivos determinar la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento del paciente pediátrico con diagnóstico de hipertensión pulmonar a través de la realización de una revisión sistemática, en la cual se incluyeron estudios controlados y aleatorizados, en pacientes desde recién nacidos hasta 18 años de edad.

Como se mostró hasta la fecha hay muy pocos estudios controlados y aleatorizados en niños y, de los que existen, son a corto plazo y con una población pequeña. En el presente trabajo solamente se identificaron 5 artículos con un total de 117 pacientes en los cuales los resultados han sido interesantes.

Las características de los 5 estudios incluidos son diferentes entre sí; es decir, son heterogéneos, ya que la edad de los pacientes, los grados de hipertensión pulmonar, las dosis de tratamiento y la vía administrada son diferentes. Sin embargo, sus resultados sugieren que el uso del sildenafil en paciente pediátrico con hipertensión pulmonar, disminuye la presión pulmonar en un periodo corto de tiempo, y con muy pocos efectos adversos por lo que parece ser un medicamento seguro.

Estos estudios y varios informes de casos, incluidos informes recientes de estudios en contextos con recursos limitados, justifican que se promueva la realización de un estudio controlado aleatorizado multicéntrico mayor. Los contextos con recursos limitados pueden proporcionar una plataforma para la comparación del sildenafil con placebo y los países más desarrollados pueden proporcionar contextos para la comparación con otros tipos de tratamiento.

Otras cuestiones adicionales a abordar son la documentación clara de los beneficios a corto y a largo plazo y los efectos secundarios.

Hasta el momento permanecen sin respuesta la dosis óptima y la vía óptima de administración, por lo tanto es necesario realizar investigaciones adicionales para determinarlas. Si en los ensayos controlados aleatorizados se encuentra que es efectivo para producir mejorías a corto plazo, se necesitaran datos a largo plazo para verificar su eficacia y seguridad.

CONCLUSIONES

- ▶ Los estudios sugieren que en pacientes pediátricos con HP el uso de sildenafil disminuye la presión pulmonar y que es seguro.
- ▶ Sin embargo, los estudios donde se ha comprobado la disminución son: con pacientes con diferentes grados de HP y por un periodo muy breve de tiempo.
- ▶ No hay ensayos clínicos controlados sobre el uso de sildenafil en pacientes pediátricos con HP a largo plazo.
- ▶ Este estudio apoya la necesidad de realizar más ensayos clínicos con sildenafil en esta población a largo plazo.

ANEXO.

Clasificación Clínica Actualizada de la Hipertension Pulmonar (HTP) (Dana Point 2008)
I. Hipertensión arterial pulmonar (HTAP)
I.1. Idiopática (HTAPI) I.2. Hereditaria (HTAPH) I.2.1. BMPR 2 I.2.2. ALK 1, endoglobina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria) I.2.3. Desconocida I.3. Inducida por drogas y tóxicos I.4. Asociada (HTAPA) con: I.4.1. Enfermedades del tejido conectivo I.4.2. Infección por VIH I.4.3. Hipertensión portal I.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas I.4.5. Esquistosomiasis I.4.6. Anemia hemolítica crónica I.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
I'. Enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y/o Hemangiomas pulmonar capilar (HPC)
2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda
2.1. Disfunción sistólica 2.2. Disfunción diastólica 2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo 3.4. Trastornos respiratorios del sueño. 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6. Exposición crónica a la altura 3.7. Anormalidades del desarrollo
4. Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (HTPTEPC)
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados
5.1 Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía 5.2 Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis 5.3 Trastornos metabólicos: enfermedad por acumulación de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Tilman Humpl, Janette T. Reyes, Helen Holtby et al. Beneficial Effect of Oral Sildenafil Therapy on Childhood Pulmonary Arterial Hypertension, *Circulation* 2005;111;3274-3280;
- 2- Cobos, N; Pérez-Yarza, E.G; Tratado de Neumología Infantil. 2ª Edición, 2009, cap 46, pag: 902-913.
- 3-Shap PS, Ohlsson A; Sildenafil para la Hipertension Pulmonar en Neonatos. Revisión sistemática, Cochrane Plus, 2008, numero 2.
- 4- Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104:424–428.
- 5- Fishman AP. A Century of Primary Pulmonary Hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997:1-17.
- 6- Rodríguez Hernández Lidia, Hipertension Arterial Pulmonar, Enfermedades Respiratorias pediátricas, Hernández/Furuya, 2002, cap.54, 499-507.
- 7- Morales Blanahir JE, Clasificación Clínica de la Hipertension Arterial. Rev Inst Nal Enf Resp Mex, Vol 17, Pág. 10-16
- 8- Bortam Guillermo, presentación Clínica y Clasificación actual de la Hipertension arterial Pulmonar. Insuficiencia Cardiaca 2009, Vol 4, numero 1.
- 9-Allen K. Haworth, Human Postnatal Pulmonary Arterial Remodeling: ultrastructural Studies of smooth Muscle cell and connective tissue maturation. Lab Invest 1988; 59:702-705
- 10- Caneva Jorge Oswaldo. Hipertension Pulmonar. Separata Montpellier 2010, Vol. 18 N° 5. P. 12-13.
- 11-Cano Valle Fernando, Ibarra Carlos, Morales Jorge. Enfermedades respiratorias. Temas selectos. 2006, capítulo 7, p:283-290.
- 12-Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive disease from routine chest radiographs. Am Rev Respir Dis 1992; 126:338-341.

- 13- Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, di Napoli A, Basso S, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor Pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999;99:1600-1605.
- 14-Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, et al. Echocardiographic assesment of pulmonary hypertension in patient whit advanced lung disease. *Am j Respir crit Care Med* 2003; 167:735-740.
- 15-Galie N, Torbicki A, barst, et al. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp cardiol* 2005; 58:523-66.
- 16- Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Tiep B. 6 minute walk work for assesment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 2003; 123: 1408-1415.
- 17-Clark M Cooper B, Singh S, cooper M, et al. A survey of nocturnal Hypoxemia and health related quality of life en patient with cryptogenic fribrosing alveolitis. *Thorax* 2001; 56:482- 486.
- 18- Ogata M, Ohe M, Shirato K, Takishima T. Effects of a combination therapy of anticoagulant and vasodilator on the term prognosis of primary pulmonary hypertension. *Jpn circ j* 1993;57: 63-69.
- 19-Yung GL, Klinger JR, Jamieson SW, Johnson Fw, Newhart J, et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1224-1227.
- 20- Moloney ED, Daly A, Kirwan M, Anthony N, Corris PA, Egan JJ. Inhaled iloprost as a bridge to transplant in patient with pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:194.
- 21-Rubin I, Badesch D, Barts R, Galie N, black c, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J med* 2002; 346:896-903.
- 22-Wagenvoort CA, Mooi, WJ, Biopsy Phatology of the Pulmonary Vasculature. London: Chapman and Hall Medical 1989, P .56-113.
- 23-Michelakis E, tymchak W, Lien D, Webster L, HashimotonK, Archer S. Oral sildenafil is an effective specific pulmonary vasodilator In patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002; 105: 2398-2404.

- 24- Cerdá Ricardo; Pazos Marisol ; Navickas, Alicia. Et. Al. *Nuevas Terapéuticas en Hipertension Arterial*. Pharmacologic treatment for pulmonary arterial hypertension.2008. available: <p://www.ama-med.org.ar/publicaciones/safyt/Safyt-42-1.doc>.
- 25- Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Sildenafil para la hipertensión pulmonar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.
- 26- David J. Goldberg, MD; Benjamin French, PhD; Michael G. McBride, PhD; et al. Impact of Oral Sildenafil on exercise Performance in Children and Young Adults after the Fontan Operation. *Circulation* 2011; vol 123: 1185-1193.
- 27- Peter M. Mourani, MD, Marci K. Sontag, PHD, D. Dumbar Ivy, MD, Steven H Abman, MD. Effects of Long-Term sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infant with chronic Lung Disease. *J Pediatr* 2009;154:379-84.
- 28- Tilman humpl, MD; janette T. Reyes, RN, MN, Helen holtby, MBBS; et Al. Beneficial Effect of oral Sildenafil therapy on Childhood Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005;111:3274-3280.
- 29- Hernando Baquero, Amed soliz, freddy neira, Maria E. Venegas and Augusto sola. Oral Sildenafil Infants With persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A pilot randomized Blinded Study. *Pediatrics* 2006;117:1077-1083.
- 30- Vargas-origel Arturo, MD, Sc.M, Guadalupe Gómez Rodríguez, MD, Calos Aldana Valenzuela et Al. The Use of Sildenafil in Persistent Pulmonary hypertension of the Newborn. *Am J perinatol* 2010;27:225-230.
- 31- Herrera Torres Roberto, Concha González Patricia, Holberto Castillo et. Al. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *Revista Mexicana de pediatría*. Vol.73 Num. 4, jul-Agos. 2006:159-163.
- 32- Raposo-sonnenfeid, Otero González Isabel, Blanco-Aparicio Marina, et. Al. Tratamiento con sildenafil y/o bosentan en niños y jóvenes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmeger. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(4):366-72.