

**USO DEL SILDENAFIL COMO TRATAMIENTO PARA LA HIPERTENSIÓN
PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA.**

**LUZ DARY MURCIA FERNANDEZ
FELLOW NEONATOLOGÍA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA
BOGOTA, 2014**

**USO DEL SILDENAFIL COMO TRATAMIENTO PARA LA HIPERTENSIÓN
PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA.**

Trabajo presentado como requisito parcial para el título de: Especialista en
neonatología

**LUZ DARY MURCIA FERNANDEZ
FELLOW NEONATOLOGÍA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**JUAN GABRIEL PIÑEROS, MD
TUTOR TEMÁTICO**

**LINA MORÒN
TUTORA METODOLÓGICA**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA
BOGOTA, 2014**

RESUMEN

Antecedentes

El desarrollo de la hipertensión pulmonar en el recién nacido es una condición grave que supone un peligro para su vida. Se ha propuesto el uso del sildenafil como tratamiento para esta enfermedad, sin embargo no ha sido evaluada su eficacia a través de una revisión sistemática.

Objetivos

Determinar el efecto del sildenafil en el manejo de recién nacidos con diagnóstico de hipertensión pulmonar a través de la realización de una revisión sistemática de la literatura.

Metodología

Se planteó la realización de una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda fue realizada a través de las bases de datos: Pubmed, Embase, LiLaCS y Cochrane library. Se incluyeron ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes publicados en los idiomas inglés y español. Las variables cualitativas fueron estimadas como riesgos relativos o odds ratios con sus IC95%, las variables cualitativas como diferencias de promedios con sus IC95%.

Resultados

Se incluyeron 4 estudios en la revisión sistemática. Dos estudios compararon el sildenafil contra el placebo. El uso del sildenafil se relacionó con una menor mortalidad y mejoría en los parámetros ventilatorios.

Conclusión: Es aconsejable el uso del sildenafil en el manejo de la hipertensión pulmonar en niños.

Palabras clave (MeSH): Sildenafil, hipertensión pulmonar, recién nacido, Revisión sistemática.

ABSTRACT

Background

The development of pulmonary hypertension in the newborn is a serious condition that poses a threat to life. It has been proposed the use of sildenafil as a treatment for this condition, however has not been evaluated efficacy through a systematic review.

Objective

To determine the effect of sildenafil in the management of infants with diagnosis of pulmonary hypertension by performing a systematic review of the literature.

Methodology

A systematic review of the literature was performed. The search was conducted through the databases: Pubmed, Embase, and Cochrane library LiLaCS. Controlled trials and cohort studies published in the English and Spanish languages were included. Qualitative variables were estimated as relative risk or OR with 95% CI, qualitative variables as mean differences with 95% CI.

Results

Four studies were included in the systematic review. Two studies compared sildenafil against placebo. The use of sildenafil was associated with lower mortality and improvement in ventilatory parameters.

Conclusion

We recommend the use of sildenafil in the management of pulmonary hypertension in children.

Keywords (MeSH): Sildenafil pulmonary hypertension, newborn, Systematic review.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. MARCO TEORICO	11
4.1 DEFINICIÓN	11
4.2 ETIOLOGÍA	11
4.3 FISIOPATOLOGÍA	13
4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	14
4.5 TRATAMIENTO	14
4.6 SILDENAFIL EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	15
5. OBJETIVOS	17
5.1 OBJETIVO GENERAL	17
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
6. METODOLOGIA	18
6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
6.1.1 Tipos de estudios	18
6.1.2 Tipos de participantes	18
6.1.3 Tipos de comparaciones	18
6.1.4 Desenlaces	18
6.2 CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	19
6.2.1 Bases de datos	19
6.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda	20
6.2.3 Otras fuentes de búsqueda	23
6.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	23
6.3.1 Identificación de los estudios	23
6.3.2 Clasificación de los estudios	23
6.3.3 Nivel de evidencia	24
6.3.4 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios	24
6.3.5 Evaluación y análisis del efecto del tratamiento	25
6.3.6 Control del sesgo de publicación	25

6.3.7 Análisis de subgrupos	25
6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
6.5 CONTROL DE SESGOS	26
6.6 CONSIDERACIONES ETICAS	26
6.7 CONFLICTOS DE INTERES	26
7. RESULTADOS.....	26
7.1 BUSQUEDA DE LA EVIDENCIA.....	27
7.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	29
7.3 ANALISIS DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO.....	31
7.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO.....	34
8. DISCUSION.....	36
8.1 BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA.....	37
8.2 CALIDAD Y RIESGO DE SESGO.....	37
8.3 EFECTO DEL TRATAMIENTO	38
8.4 LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN	38
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39
10. BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que las patologías respiratorias, principalmente las de origen pulmonar, son una de las principales causas de ingreso a unidad de cuidados intensivos en el recién nacido. Teniendo en cuenta la edad gestacional del neonato y los factores de riesgo perinatales incluyendo patologías infecciosas maternas, se puede manifestar como el SDRA del pretérmino secundario a déficit primario de surfactante o la neumonía neonatal del paciente pretérmino tardío, término o pos término. Sin embargo independientemente del factor inicial ambos grupos de pacientes pueden eventualmente comportarse clínicamente como una falla respiratoria característicamente hipoxémica con requerimiento de ventilación mecánica con parámetros altos y una alta tasa de morbilidad y mortalidad. A esta progresión de enfermedad con unos criterios clínicos bien definidos se le conoce como hipertensión pulmonar persistente, que en los últimos años se ha convertido en un reto para los neonatólogos.

Es por ello que se ha investigado sobre el manejo de la hipertensión pulmonar neonatal, encontrando evidencia sobre el uso de ciertos fármacos en especial en el paciente término posttérmino. No obstante hay relativamente pocos avances en los desarrollos de opciones terapéuticas para este problema.

Recientemente se ha propuesto el uso del sildenafil dentro del manejo de los pacientes con hipertensión pulmonar. El análisis de la eficacia del sildenafil en el manejo de esta enfermedad a través de esta revisión sistemática permite resolver dudas clínicas en torno a su uso. Este documento presenta los resultados de la revisión sistemática.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla respiratoria aguda neonatal afecta el 2% de todos los nacidos vivos y es responsable de un tercio de toda la mortalidad neonatal. La hipertensión pulmonar persistente complica el curso de la enfermedad aproximadamente en un 10% de los recién nacidos con falla respiratoria y es una causa considerable de mortalidad y morbilidad en esta población. El entendimiento de la fisiopatología celular de la hipertensión pulmonar (HPP) ayuda a definir una terapéutica más específica y efectiva de la enfermedad (1).

A pesar de los avances logrados en los últimos 30 años en el entendimiento de la hipertensión pulmonar del recién nacido, este síndrome continua siendo un reto para los neonatólogos. Con excepción del óxido nítrico inhalado, los nuevos tratamientos descubiertos para el manejo de la HPP son escasos (1).

El objetivo del tratamiento para la hipertensión pulmonar es lograr la vasodilatación pulmonar selectiva, restaurar la función endotelial normal y evitar la remodelación de la vasculatura pulmonar. El sildenafil es una opción terapéutica atractiva para el manejo de la hipertensión pulmonar por la facilidad con que puede suministrarse y su baja toxicidad (2).

De manera progresiva se ha venido acumulando la evidencia científica (observacional y experimental) para el uso del sildenafil en el manejo de la hipertensión pulmonar en el recién nacido (3). A través de esta revisión sistemática se recopilará esta evidencia científica.

A través de esta revisión sistemática se buscó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación

Población	Recién nacidos
Intervención	Sildenafil
Comparador	Placebo, no tratamiento, otros tratamientos
Outcome	Mortalidad, estancia hospitalaria, parámetros ventilatorios, necesidad de oxido nítrico, duración ventilación mecánica

¿Es útil el uso de sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar comparado con placebo u otros tratamientos teniendo en cuenta los resultados en la reducción de mortalidad, estancia hospitalaria, parámetros ventilatorios, necesidad de uso de óxido nítrico o duración de la ventilación mecánica?

3. JUSTIFICACIÓN

Existe poca información publicada sobre la incidencia de la hipertensión pulmonar en los recién nacidos. Se ha reconocido que en el 12% de los casos de niños con hipertensión pulmonar están asociados a una enfermedad pulmonar, siendo la displasia broncopulmonar la más frecuente de ellas (4).

La hipertensión pulmonar también es desarrollada por los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso, y es un motivo frecuente que incrementa la estancia hospitalaria (5).

Recientemente se ha propuesto la utilidad del sildenafil en el manejo de la hipertensión pulmonar en los neonatos, sin embargo su eficacia no ha sido evaluada a través de una revisión sistemática.

Esta revisión sistemática se constituye en una primera aproximación a la eficacia del sildenafil en el manejo de los neonatos con hipertensión pulmonar. La información que resulta de la revisión sistemática también es un punto de partida para la discusión sobre las decisiones clínica sobre el manejo de la hipertensión pulmonar. También sirve como un referente para el análisis de nuevas opciones terapéuticas en el manejo de esta enfermedad.

4. MARCO TEORICO

4.1 DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar del recién nacido es un síndrome que puede presentarse como consecuencia de una enfermedad cardíaca o respiratoria, o bien, en forma aislada (primaria). Este síndrome se caracteriza por la alta resistencia del lecho vascular generando hipoxemia severa. La hipertensión pulmonar se define ante una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo o con presión sistólica mayor de 35 mmHg (6).

4.2 ETIOLOGÍA

La hipertensión pulmonar puede ser idiopática o secundaria a otras condiciones o enfermedades. La tabla 1 presenta las causas de la hipertensión pulmonar (7).

Tabla 2. *Hipertensión pulmonar del recién nacido (7) (8).*

Hipertensión arterial pulmonar
Idiopática
Hereditaria
-BMPR2
-ALK1
-Desconocida
Inducida por drogas y toxinas

<p>Asociada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Enfermedades del tejido conectivo Infección por virus de inmunodeficiencia humana -Hipertensión portal -Cardiopatías congénitas -Esquistosomiasis -Anemia hemolítica crónica Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido Enfermedad venooclusiva pulmonar
<p>Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del corazón izquierdo</p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunción sistólica Disfunción diastólica Enfermedad valvular
<p>Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad pulmonar intersticial Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto obstructivo y restrictivo Trastornos ventilatorios del sueño Trastornos de hipoventilación alveolar Exposición crónica a grandes alturas Anomalías del desarrollo
<p>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</p>
<p>Hipertensión pulmonar por mecanismos multifactoriales o poco conocidos</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastornos hematológicos: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía. Enfermedades sistémicas como la sarcoidosis Enfermedades metabólicas: glucogenosis, enfermedad de gaucher Otros: mediastinitis, insuficiencia renal crónica, obstrucción tumoral

4.3 FISIOPATOLOGÍA

La transición normal de la circulación fetal a la posnatal o adulta, se caracteriza por una rápida disminución de la resistencia vascular pulmonar con la primera respiración y un aumento rápido de la resistencia vascular sistémica con el cierre del flujo arterial umbilical de la placenta al pinzar el cordón umbilical (9).

Estos cambios hemodinámicos conducen al cierre funcional del foramen oval y de manera simultánea el aumento del contenido de oxígeno arterial resulta en la constricción del ductus arterioso. Estos eventos producen la separación de la circulación pulmonar y sistémica de circuitos en paralelo a circuitos en serie (10). Si durante este proceso normal se produce hipertensión normal aguda o crónica el foramen oval y el ductus arterioso permanecerán abiertos debido a que la resistencia vascular periférica permanece más alta que la sistémica (11).

Secundario a la hipertensión pulmonar se incrementa la presión en la aurícula derecha, hay una elevación de la presión de llenado diastólico del ventrículo derecho y el retorno venoso pulmonar se reduce. Debido a estos se produce un shunt de derecha a izquierda a través del foramen oval lo que condiciona un severo compromiso de la perfusión pulmonar, alteración de la V/Q, hipoxia, acidosis que incrementan más aún la presión de la arteria pulmonar. La resistencia vascular pulmonar elevada incrementa la postcarga ventricular derecha y la demanda de oxígeno, altera el aporte de oxígeno al ventrículo izquierdo y la regiones subendocárdicas (12). Esto resulta en una lesión isquémica que puede comprometer severamente la función del corazón. Si la situación persiste puede haber necrosis de los músculos papilares e insuficiencia ventricular izquierda (13). Por último el aumento de la postcarga ventricular derecha genera un desplazamiento del tabique hacia el ventrículo izquierdo, alteración del llenado

ventricular izquierdo, reducción del volumen cardiaco y disminución severa del gasto cardiaco (14).

4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica principal de la hipertensión pulmonar del recién nacido es la hipoxia. Además del requerimiento de oxígeno, otra característica son los episodios de labilidad de la PaO₂, es decir, frente a estímulos como el llanto, se produce una disminución de la PaO₂ (15).

Los hallazgos de la radiografía de tórax varían de acuerdo de la causa de la hipertensión pulmonar. En la hipertensión pulmonar primaria se aprecia una reducción del flujo pulmonar (16).

El signo clínico predominante es la cianosis que se acompaña de grados variables de dificultad respiratoria, taquipnea y taquicardia (17).

4.5 TRATAMIENTO

Son principios fundamentales dentro del tratamiento de la hipertensión pulmonar el mantenimiento de la temperatura corporal, corrección de las alteraciones de electrolitos, presencia de hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica ya que todas ellas incrementan la presión arterial pulmonar. Otros objetivos del tratamiento son mantener la presión arterial sistémica a niveles adecuados, reducir la resistencia vascular pulmonar y minimizar las lesiones inducidas por el oxígeno y ventilación. La sedación, aunque necesaria, debe ser mantenida tan baja como

sea posible ya que produce a la hipotensión. Los relajantes musculares deben ser reservados sólo para recién nacidos en los cuales existe dificultad para establecer una ventilación adecuada y no responden a la sedación (1).

El uso de inotrópicos y vasopresores se indica para optimizar la función cardíaca, estabilizar la presión sanguínea y reducir el shunt extrapulmonar. La alcalinización es en ocasiones utilizada por sus efectos vasodilatadores y sus mínimos efectos secundarios.

El óxido nítrico inhalado es considerado en la actualidad el tratamiento estándar. Este compuesto produce un incremento en los espacios alveolares y la vasodilatación de los capilares y arterias pulmonares. Produce un incremento en la relación ventilación perfusión mejorando la oxigenación. Otros medicamentos han mostrado tener un efecto vasodilatador pulmonar (18). Las prostaglandinas, producen vasodilatación por un incremento del AMPc en el músculo liso pulmonar. El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa, ha mostrado potenciar los efectos del óxido nítrico. La milrinona, inhibidor de la fosfodiesterasa potencia la acción de las prostaglandinas (19).

4.6 SILDENAFIL EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El sildenafil ha mostrado ser un tratamiento útil en el control de la hipertensión pulmonar en niños y adultos (20). Existe evidencia experimental que ha mostrado los mecanismos de acción del sildenafil en el manejo de la hipertensión pulmonar.

En modelos animales se ha demostrado que el sildenafil cruza la placenta e incrementa los niveles del GMP cíclico pulmonar. La administración intrauterina del sildenafil mejora la estructura pulmonar, incrementa la cantidad de vasos sanguíneos pulmonares y reduce la hipertrofia ventricular (21). En estos modelos no se ha sugerido que el sildenafil produzca alteraciones en la estructura de la retina o el desarrollo cerebral (22).

La administración del sildenafil ha sido propuesta por vías oral e intravenosa. Varios reportes han mostrado que el sildenafil incrementa el flujo de oxígeno pulmonar, mejora los parámetros ventilatorios y reduce la mortalidad. Sin embargo, varios de estos reportes provienen de evidencia observacional (23).

El sildenafil induce una reducción dosis dependiente de la presión arterial pulmonar. La acción del sildenafil sobre el endotelio vascular está basada en la modificación de la expresión de la endotelina mejorando la función del sistema de endotelinas en las arterias pulmonares (24).

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el beneficio de sildenafil en el manejo de recién nacidos con diagnóstico de hipertensión pulmonar a través de la realización de una revisión sistemática de la literatura.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la población (edad, sexo, complicaciones, causas).
- Determinar la eficacia del sildenafil comparado contra placebo, otros tratamientos o ningún tratamiento, sobre la mortalidad.
- Determinar la eficacia del sildenafil comparado contra placebo, otros tratamientos o ningún tratamiento, sobre los parámetros ventilatorios.
- Determinar la eficacia del sildenafil comparado contra placebo, otros tratamientos o ningún tratamiento, sobre la necesidad de oxigenación extracorpórea u óxido nítrico inhalado.
- Determinar la eficacia del sildenafil comparado contra placebo, otros tratamientos o ningún tratamiento, sobre la duración de la ventilación mecánica
- Frecuencia e intensidad de las reacciones adversas.

6. METODOLOGIA

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

6.1.1 Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes. Estudios publicados en idiomas inglés y español. Estudios publicados hasta el 20 de abril del 2014.

6.1.2 Tipos de participantes

Recién nacidos, hombres o mujeres, de cualquier origen étnico, con diagnóstico de hipertensión pulmonar.

6.1.3 Tipos de comparaciones

Se incluyeron las siguientes comparaciones:

Sildenafil vs placebo

Sildenafil mas tratamiento estándar vs tratamiento estándar

Sildenafil vs prostaglandinas

Sildenafil vs otros medicamentos vasodilatadores

6.1.4 Desenlaces

Desenlace primario

Mortalidad

Desenlaces secundarios

Parámetros ventilatorios

Necesidad y tiempo de uso de óxido nítrico

Duración de la ventilación mecánica

Reacciones adversas

6.2 CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

6.2.1 Bases de datos

Se realizó la búsqueda a través de las siguientes bases de datos:

1. Pubmed
2. Embase
3. LiLaCS
4. Cochrane library

6.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda

Se realizó la búsqueda utilizando las siguientes palabras clave:

Tabla 3. *Palabras clave utilizadas en la búsqueda sistemática*

	Palabra clave	Tipo
POBLACIÓN	Newborn	MeSH
	Neonate	Libre
	Recién nacido	DeCS
	Neonato	Libre
	Newborn period	Emtree
	Pulmonary arterial hypertension	Mesh
	Pulmonary hypertension	Mesh
	Hipertensión pulmonar	DeCS
	Pulmonary vascular disease	Emtree
	Pulmonary hypertension	Emtree
	INTERVENCIÓN	Sildenafil
Phosphodiesterase 5 Inhibitors		MeSH
Sildenafil		Libre
Inhibidores de la fosfodiesterasa		Decs
Inhibidores de Fosfodiesterasa 5		Decs
		Placebo
	Placebo effects	Emtree

COMPARADOR	Phosphodiesterase 5 Inhibitors	MeSH
	Inhibidores de la fosfodiesterasa	DeCS
	Vasodilator drug	Emtree
	Vasodilator agents	MeSH
OUTCOME-DESENLACE	Mortality	MeSH, Emtree
	Mortalidad	DeCS
	Ventilation	MeSH
	Assisted ventilation	Emtree
	Respiratory function	Emtree
	Mechanical ventilation	MeSH
	Nitric oxide	MeSH, Emtree
	Respiración artificial	DeCS
	Ventilación	DeCS
	Adverse reaction	Libre
	Adverse drug reaction	MeSH, Emtree

Se emplearon las siguientes estrategias en la búsqueda según la base de datos empleada:

Pubmed:

1. (Newborn OR neonate OR pulmonary arterial hypertension OR pulmonary hypertension) AND (sildenafil OR phosphodiesterase 5 inhibitors) AND (placebo OR phosphodiesterase 5 inhibitors OR vasodilator agents) AND (mortality OR ventilation OR mechanical ventilation OR nitric oxide OR adverse drug reaction)
2. Newborn AND pulmonary arterial hypertension AND sildenafil

3. Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil
4. Sildenafil AND pulmonary hipertension
5. Phosphodiesterase 5 inhibitors AND pulmonary hypertension

Embase:

1. Newborn period AND pulmonary vascular disease AND sildenafil
2. Newborn period AND pulmonary vascular disease AND sildenafil
3. Newborn AND pulmonary vascular disease AND sildenafil
4. Newborn period AND pulmonary hypertension AND sildenafil
5. Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil
6. Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil AND nitric oxide
7. Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil AND respiratory function
8. Sildenafil AND pulmonary hypertension

LiLaCs:

1. (Recién nacido OR neonato) AND hipertensión pulmonar AND (Sildenafil OR sildenafil OR inhibidores de la fosfodiesterasa) AND (mortalidad OR Respiración artificial OR ventilación)
2. Sildenafil AND hipertensión pulmonar
3. Inhibidores de la fosfodiesterasa AND hipertensión pulmonar

Cochrane library

1. Newborn AND pulmonary hypertension
2. Newborn AND sildenafil
3. Sildenafil
4. Sildenafil AND pulmonary hypertension

6.3.3 Otras fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov). También se realizó la búsqueda a través de las referencias de los estudios incluidos siguiendo la estrategia de bola de nieve.

6.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

En esta sección se presentan los criterios para el análisis de la información.

6.3.1 Identificación de los estudios

Se revisaron títulos y resúmenes de los resultados de la búsqueda. En caso de no encontrar claridad sobre los criterios de inclusión en el título o resumen se procedió a obtener el texto completo para evaluar si el artículo debía ser incluido o no.

6.3.2 Clasificación de los estudios

Los estudios fueron clasificados de acuerdo a su diseño metodológico en: Ensayos clínicos y estudios de cohortes.

6.3.3 Nivel de evidencia

Se empleó la clasificación del nivel de evidencia del Center of evidence based medicine (25). La clasificación se presenta en el anexo I.

6.3.4 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

La calidad de los ensayos clínicos fue evaluada mediante la escala de Jadad. Esta escala consta de 5 preguntas que son presentadas en el anexo II. La escala de Jadad ha sido previamente validada para uso en idioma español. Un ensayo con una puntuación menor de 3 en esta escala es considerado como de mala calidad (26).

Adicionalmente se exploró el riesgo de sesgos utilizando el instrumento Cochrane que incluye aspectos sobre la aleatorización, cegamiento y reporte (27).

Los estudios de cohortes fueron evaluados, en cuanto a su calidad se refiere, con la escala newcastle-ottawa que considera aspectos sobre:

- Representatividad de las cohortes
- Demostración de la temporalidad
- Comparabilidad de los grupos
- Medición y presentación de los desenlaces

6.3.5 Evaluación y análisis del efecto del tratamiento

En primer lugar se exploraron las fuentes clínicas de heterogeneidad entre los estudios. En los casos en los cuales se evidenció heterogeneidad clínica se realizó un análisis de subgrupos. Las variables cualitativas fueron estimadas y resumidas como diferencias de promedios con sus intervalos de confianza al 95%. Las variables cuantitativas fueron estimadas y resumidas como OR o RR con sus intervalos de confianza al 95%. Se consideró una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. La información fue tabulada en el programa Revman Versión 5.0 para Windows.

6.3.6 Control del sesgo de publicación

Si el número de publicaciones lo hubiera permitido se realizaría la evaluación del sesgo de publicación mediante una gráfica de embudo siguiendo el método previamente publicado (28).

6.3.7 Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de sensibilidad según la calidad metodológica de los estudios y el riesgo de sesgos.

6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron estudios que no reportaran el 50% o más de la información de los desenlaces.

6.5 CONTROL DE SEGOS

Se incluyeron en la metodología varios elementos para reducir los sesgos a los cuales es potencialmente susceptible esta revisión sistemática. Se incluyen criterios claros de inclusión para evitar el sesgo de selección; se incluyen métodos de búsqueda intensivos y sistemáticos para acceder a la literatura gris.

6.6 CONSIDERACIONES ETICAS

Esta revisión sistemática, al ser un estudio que utiliza fuentes de información secundaria, se considera como una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO, teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud.

6.7 CONFLICTOS DE INTERES

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

7. RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. En este artículo se presentan sus resultados.

7.1 BUSQUEDA DE LA EVIDENCIA

La búsqueda a través de las bases de datos permitió identificar 10436 resultados. Por otras fuentes de búsqueda se identificaron 108 resultados. Se incluyeron 4 artículos en la revisión sistemática que cumplieron con los criterios de inclusión. La figura 1 presenta el diagrama de flujo de la revisión sistemática.

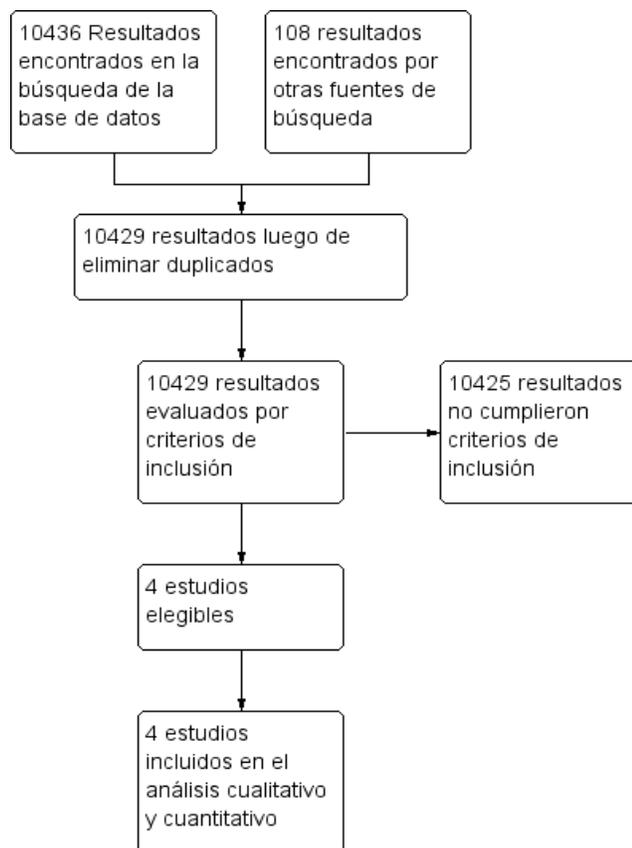


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática

La tabla 4 presenta los resultados reportados según la base de datos y según la estrategia de búsqueda utilizada.

Tabla 4. Resultados de la búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	No. de resultados
pubmed	(Newborn OR neonate OR pulmonary arterial hypertension OR pulmonary hypertension) AND (sildenafil OR phosphodiesterase 5 inhibitors) AND (placebo OR phosphodiesterase 5 inhibitors OR vasodilator agents) AND (mortality OR ventilation OR mechanical ventilation OR nitric oxide OR adverse drug reaction)	489
	Newborn AND pulmonary arterial hypertension AND sildenafil	26
	Sildenafil AND pulmonary hipertension	1197
	Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil	143
	Phosphodiesterase 5 inhibitors AND pulmonary hypertension	1124
embase	Newborn period AND pulmonary vascular disease AND sildenafil	24
	Newborn period AND pulmonary vascular disease AND sildenafil	113
	Newborn AND pulmonary vascular disease AND sildenafil	113
	Newborn period AND pulmonary hypertension AND sildenafil	53
	Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil	296

	Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil AND nitric oxide	188
	Newborn AND pulmonary hypertension AND sildenafil AND respiratory function	18
	Sildenafil AND pulmonary hypertension	4315
lilacs	(Recién nacido OR neonato) AND hipertensión pulmonar AND (Sildenafil OR sildenafil OR inhibidores de la fosfodiesterasa) AND (mortalidad OR Respiración artificial OR ventilación)	1
	Sildenafil AND hipertensión pulmonar	836
	Inhibidores de la fosfodiesterasa AND hipertensión pulmonar	312
Cochrane library	Newborn AND pulmonary hypertension	155
	Newborn AND sildenafil	14
	Sildenafil	845
	Sildenafil AND pulmonary hypertension	174
Clinical trials	Newborn AND sildenafil	23
	Newborn AND pulmonary hypertension	75

7.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se incluyeron 4 estudios. Las fechas de publicación estuvieron entre el año 2006 y el 2014. La tabla 5 presenta las características básicas de los estudios.

Tabla 5. Características básicas de los estudios.

Año	Tipo de estudio	Comparadores	Referencia
-----	-----------------	--------------	------------

		(n)	
2010	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Sildenafil n=20 Placebo n=20	(29)
2006	Ensayo clínico aleatorizado	Sildenafil n=7 Placebo n=6	(30)
2009	Ensayo clínico	Sildenafil n=36	(31)
2014	Estudio comparativo retrospectivo	Sildenafil n=27 Iloprost n=20	(32)

Los estudios en general utilizaron criterios de inclusión relativamente similares. Un estudio no reportó los criterios de exclusión. En la tabla 6 se presenta esta información.

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios	(29)	(30)	(31)	(32)
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Recién nacidos • < 48 horas de vida extrauterina • Índice de oxigenación > 20 	<ul style="list-style-type: none"> • >35 semanas de gestación • índice de oxigenación >40 	<ul style="list-style-type: none"> • >34 semanas de gestación • < 72 horas de vida extrauterina • índice de oxigenación >15 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de oxigenación >25 • Necesidad de ventilación mecánica • Presión arterial pulmonar sistólica >

				40 mmHg
Criterios de exclusión	No se describen	Anomalías congénitas	Anomalías congénitas, alteraciones renales	Anomalías congénitas letales

En tres de los estudios se administró el sildenafil por vía oral y en uno de ellos intravenosa. La tabla 7 presenta las dosis y formas de administración de los medicamentos en los estudios.

Tabla 7. Esquema de manejo

(29)	(30)	(31)	(32)
1. Sildenafil 3 mg/kg de peso cada 6 horas por tubo orogástrico (diluyeron tableta en 20 mL de agua) 2. Solución salina Se suspendió tratamiento cuando el índice de oxigenación era < 10	1. Sildenafil 2 mg/kg cada 6 horas (diluyeron tableta en 20 mL de agua)-tubo orogástrico 2. Solución salina	Dosis escalonada de sildenafil vía intravenosa	Iloprost aplicado en inhalación a dosis de 1-2.5 ug/kg cada 4 horas Sildenafil 0.5 mg/kg. Se diluyó tableta de 25 mg en 25 ml de agua esteril, administrado por vía orogástrica

7.3 ANALISIS DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO

Se realizó un análisis de calidad metodológica de los estudios y del riesgo de sesgo. La calidad metodológica evaluada mediante el instrumento de Jadad mostró que 2 de los estudios tenían una buena calidad, mientras que los dos restantes tenían una mala calidad metodológica. La tabla 8 presenta los resultados de la evaluación de calidad de acuerdo al instrumento de Jadad.

Tabla 8. Evaluación de calidad de acuerdo a Jadad

Referencia	Puntuación Jadad
(29)	3
(30)	3
(31)	2
(32)	2

Se realizó también la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios utilizando el instrumento Cochrane. La principal fuente de sesgo encontrada se dio en el cegamiento del personal y en la medición de los desenlaces. La tabla 9 presenta los resultados del análisis del riesgo de sesgo.

Tabla 9. Riesgo de sesgo en los estudios.

Fuente de sesgo/referencia	(29)	(30)	(31)	(32)
Generación de la secuencia aleatoria	+	+	-	-
Asignación de la intervención	+	+	-	-
Cegamiento de los participantes y el personal	-	-	-	-
Cegamiento de la evaluación de los	-	-	-	-

desenlaces				
Reporte incompleto de los desenlaces	+	+	+	+
Reporte selectivo	+	+	+	+
Otras fuentes de sesgo	+	+	+	+

Se exploró también el posible riesgo de financiación. En dos estudios no se mencionó la fuente de financiación. La tabla 10 presenta estos resultados.

Tabla 10. Sesgo de financiación

Referencia	(29)	(30)	(31)	(32)
Comentario	No se describe fuente de financiación. No se realizó declaración de conflictos de interés	Financiado por Goddard Scholarship and Children's Research Center, Emory University, y Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Uno de los investigadores trabajó con Pzifer	Financiado por Pfizer	No se menciona la fuente de financiación

7.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO

Se realizó un análisis en tres subgrupos: sildenafil contra placebo, antes y después del tratamiento y sildenafil contra el iloprost.

Sildenafil contra placebo

Dos estudios exploraron esta comparación. En uno de los estudios se exploró la PaO₂ a las 7 horas y el tiempo de ventilación mecánica (29). En cuanto al tiempo de ventilación mecánica no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La tabla 11 presenta estos resultados.

Tabla 11. Resultados del estudio de Vargas (29)

Desenlace	Comparador	Indicador	Resultado
Tiempo en ventilación mecánica	Sildenafil	Promedio (rango) horas	120 (8-360)
	Placebo	Promedio (rango) horas	72 (37-528)
PaO ₂ a las 7 horas	Sildenafil vs placebo	Diferencia de promedios	33.30 IC95% 24.20, 42.40

Dos estudios (30), (29) exploraron la comparación entre el sildenafil y el placebo sobre la mortalidad. El uso del sildenafil se relacionó con una menor mortalidad. Aplicando un modelo de efecto fijos se estimó un OR de 0.10 IC95% 0.02, 0.41. La figura 2 presenta el forest plot de este desenlace.

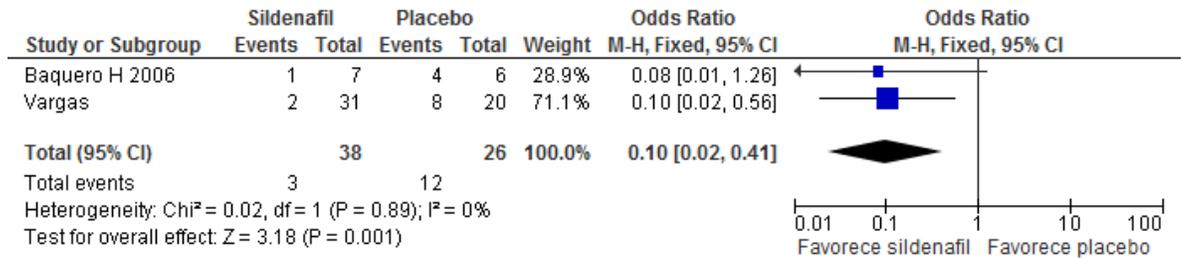


Figura 2. Forest plot, desenlace mortalidad

Antes y después

Un estudio exploró este desenlace (31). El estudio exploró el efecto del tratamiento con sildenafil sobre el índice de oxigenación. El uso del sildenafil mostró una mejoría en este parámetro a las 4 horas de aplicación del medicamento. La tabla 12 presenta esta información.

Tabla 12. Resultado del índice de oxigenación luego de la aplicación del sildenafil

Desenlace	Comparador	Indicador	Resultado
Índice de oxigenación	Antes	Promedio +/- DE	28.7 +/- 5.6
	4 horas luego de sildenafil	Promedio +/- DE	19.3 +/- 6.4

Abreviaturas DE: desviación estándar

Sildenafil vs iloprost

Un estudio exploró esta comparación (32). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni uso del surfactante. El índice de oxigenación, presión media de la vía aérea y la presión arterial pulmonar sistólica mostraron un beneficio cuando se utilizó el iloprost. La tabla 13 presenta estos resultados.

Tabla 13. Sildenafil vs iloprost

Desenlace	Indicador	Resultado
Presión media de la vía aérea día 8	Diferencia de promedios	6.60 IC95% -1.63, 14.83
Presión arterial pulmonar sistólica día 8	Diferencia de promedios	8.50 IC95% 3.91, 13.09
Índice de oxigenación	Diferencia de promedios	3.45 IC95% 1.73, 5.17
Uso de surfactante	OR	1.32 IC95% 0.41, 4.20
Mortalidad	OR	0.99 IC95% 0.19, 4.99

8. DISCUSION

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar el efecto del sildenafil en el manejo de los neonatos con hipertensión pulmonar. En esta sección se discutirán los resultados obtenidos.

8.1 BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó la búsqueda a través de bases de datos, registro de ensayos clínicos y referencias bibliográficas de los estudios incluidos (estrategia bola de nieve).

La metodología empleada en la búsqueda de la evidencia científica nos permitió lograr incluir la gran mayoría de las revistas y se considera que existe un bajo riesgo de haber omitido estudios de interés para esta revisión sistemática.

8.2 CALIDAD Y RIESGO DE SESGO

Se exploró la calidad metodológica de los estudios. Dos de los estudios incluidos tuvieron una baja calidad. La mala calidad metodológica está relacionada con una sobreestimación de los efectos de tratamiento (33).

Por otra parte una de las fuentes de riesgo de sesgo de los estudios se encontró en el cegamiento en la medición de los desenlaces. Esto también podría derivar en una sobreestimación del efecto del tratamiento, sin embargo, no existe claridad sobre el efecto del cegamiento y el impacto que tiene sobre el resultado final del desenlace (34).

La fuente de financiación es otro posible factor de confusión. Existen expertos que han sugerido que la fuente de financiación tiene un efecto sobre el resultado final del estudio, sin embargo, no existe evidencia de buena calidad que permita concluir que la fuente de financiación modifica significativamente el resultado final de los estudios.

8.3 EFECTO DEL TRATAMIENTO

Los resultados presentados en esta revisión sistemática muestran una ventaja del sildenafil en el control de la hipertensión pulmonar en los neonatos. Una revisión sistemática previa encontró resultados similares. Se reportó en esta revisión una reducción de la mortalidad relacionada con el sildenafil con un RR 0.20, 95% CI 0.07, 0.57 (35).

No se encontró evidencia de comparaciones del sildenafil contra el óxido nítrico. Estudios futuros deberán explorar esta comparación.

8.4 LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. Se impuso un límite de idiomas para la inclusión de los estudios. Esto podría haber limitado el número de estudios a incluir en la revisión sistemática. Sin embargo al realizar la búsqueda a través del registro de ensayos clínicos no se encontraron estudios publicados en otros idiomas que hubieran sido de interés para la presente revisión sistemática.

La calidad de la información de esta revisión sistemática depende de la calidad de los estudios incluidos. Dos de los estudios incluidos tenían una calidad

metodológica baja. Esto podría haber tenido un impacto sobre la calidad de las recomendaciones que derivan de esta revisión.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El sildenafil es superior al placebo en la mejoría de la PaO₂
- El uso del sildenafil se relaciona con una menor mortalidad comparado con el placebo
- El sildenafil mejora el índice de oxigenación
- El sildenafil tiene un comportamiento similar al iloprost en cuanto a mortalidad se refiere
- No se encontraron estudios que compararan el sildenafil contra el óxido nítrico inhalado
- El iloprost es superior al sildenafil en la mejoría del índice de oxigenación
- Se recomienda el uso del sildenafil en el manejo de la hipertensión pulmonar en neonatos.
- Es necesario realizar una evaluación económica de esta tecnología

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Hill K, Lim S, Everett A, Ivy D, Moore D. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory. *Catheter cardiovascular intervention*. 2010; 76(6): p. 865-873.
2. Cabral J, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *Jornal de Pediatria*. 2013; 89(3): p. 226-242.
3. Steinhorn R. Pharmacotherapy of pulmonary hypertension. *Pediatric Clinics of North America*. 2012; 59(5): p. 1129-1146.
4. Collaco J, Romer L, Stuart B, Coulson J, Everett A, Lawson E. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2012; 47(11): p. 1042-1053.
5. Berger R, Beghetti M, Humpl T, Raskob G, Ivy D, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379(9815): p. 537-576.
6. Soon H, Jung Bae E, Kim GB, Kwon S, Beak JS, Kim EK. Pulmonary Hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Cir J*. 2010; 40: p. 130-136.
7. Oishi P, Datar S, Fineman J. Advances in the management of pediatric pulmonary hypertension. *Respiratory Care*. 2011; 56(9): p. 1314-1339.
8. Galie N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2009; 30: p. 2493-2537.
9. Puthiyachirakkal M, Mhanna M. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Frontiers in Pediatrics*. 2013; 1: p. 23.

10. Sylvester J, Shimoda L, Aaronson P, Ward J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiology reviews*. 2012; 92: p. 367-520.
11. Gao Y, Usha J. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiology reviews*. 2010; 90: p. 1291-1335.
12. Beghetti M, Tissot C. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. *Revista Española de Cardiología*. 2010; 63(10): p. 1179-1193.
13. Haworth S. Pulmonary endothelium in the perinatal period. *Pharmacological reports*. 2006; 58: p. 153-164.
14. Galié N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular research*. 2004; 61: p. 227-237.
15. Ghanayem N, Gordon J. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. *Respiratory research*. 2001; 2: p. 139-144.
16. Rocha G, Baptista MJ, Guimaraes H. Persistent pulmonary hypertension of non cardiac cause in a neonatal intensive care unit. *Pulmonary medicine*. 2012; 2012: p. 818971.
17. Steinhorn R. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatrics Critical Care Medicine*. 2010; 11(2 suppl): p. S79-S84.
18. Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiology Journal*. 2012; 19(4): p. 387-394.
19. Porta N, Steinhorn R. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clinical perinatology*. 2012; 39(1): p. 149-164.
20. Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *European respiratory reviews*. 2013; 22(129): p. 217-226.
21. Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, Gilmour G, Sauve I, Koonen D, et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation*. 2011; 123(19): p. 2120-2131.
22. Yaseen H, Darwich M, Hamdy H. Is Sildenafil an Effective Therapy in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension? *Journal of Clinical Neonatology*. 2012; 1(4): p. 171-175.
23. Takatsuki S, Ivy D. Current Challenges in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical care medicine*. 2013; 34(5): p. 627-644.

24. Liu H, Liu Zy, Guan Q. Oral sildenafil prevents and reverses the development of pulmonary hypertension in monocrotaline-treated rats. *Interactive cardiovascular and thoracic Surgery*. 2007; 6(5): p. 608-613.
25. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The oxford levels of evidence 2. [Online].; 2009 [cited 2014 Abril 15. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
26. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996; 17(1): p. 1-12.
27. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 : The Cochrane Collaboration*; 2009.
28. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Publication Bias. In Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Introduction to meta-analysis* Londres. London: Wiley; 2009.
29. Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta M, Alarcón-Santos S, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *American Journal of Perinatology*. 2010; 27: p. 225-230.
30. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas M, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006; 117: p. 1077.
31. Steinhorn R, Kinsella J, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *Journal of pediatrics*. 2009; 155: p. 841-847.
32. Kahveci H, Yilmaz O, Zeynep U, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric pulmonology*. 2014; En prensa.
33. Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ*. 1997; 315: p. 305-8.
34. Gluud L. Bias in clinical intervention research. *American Journal of Epidemiology*. 2006; 163: p. 493-501.
35. Shah P, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 8: p. CD005494.

ANEXOS

ANEXO I. Clasificación del nivel de evidencia del Center of evidence based medicine

Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 ^a
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 ^a
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 ^a
Estudio de casos y controles	3b
Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4

Opinión de expertos	5
---------------------	---

ANEXO II. Escala de Jadad

Pregunta	Si = 1	No = 0	Inadecuado = -1
¿El estudio se describe como randomizado (=aleatorizado)?			
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?			
¿El estudio se describe como doble ciego?			
¿Se describe el método de cegamiento (=enmascaramiento) y este método es adecuado?			
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?			