



Asociación cardiovascular regional- ASCARDIO  
Servicio de cardiología infantil y cardiopatías congénitas del adulto  
Prof. Carrera 17 con Calle 12. Barrio La Feria.  
Telf.: (0251) 2516490. Fax: (0251) 2526892  
Barquisimeto. Edo. Lara. VENEZUELA

ACTIVIDAD MERIDIANA DE EVIDENCIA CIENTIFICA Y POSICION DEL SERVICIO DE  
CARDIOLOGIA INFANTIL Y CARDIOPATIAS CONGENITAS DEL ADULTO SOBRE USO DEL  
SILDENAFIL COMO TRATAMIENTO EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS DE EDAD CON  
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATIAS CONGENITAS NO  
CORREGIDAS.

Barquisimeto, Enero de 2016

## **HIPERTENSION PULMONAR**

Se ha definido la Hipertensión pulmonar (HP) como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media  $\geq 25$  mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho (CCD). Este valor se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en todos los ensayos controlados de distribución aleatoria y registros de hipertensión arterial pulmonar (HAP). La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la PAP media normal en reposo es  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg. La importancia de una PAP normal entre 21 y 24mmHg no está clara.

## **PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Las características patológicas de los diversos grupos clínicos de HP son diferentes, en el caso de hipertensión arterial pulmonar (HAP) se producen lesiones patológicas que afectan a las arterias pulmonares distales ( $< 500 \mu\text{m}$  de diámetro) en particular. Se caracterizan por hipertrofia medial, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima (concéntricos, excéntricos), engrosamiento adventicial con moderado infiltrado inflamatorio perivascular, lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilatadas) y trombóticas. Normalmente, las venas pulmonares no se ven afectadas.

Diferentes procesos patológicos caracterizan los cambios presentados en pacientes con HAP, todavía se desconocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos vistos en la HAP, aunque sí se sabe que la HAP tiene una patobiología multifactorial que afecta a varias vías bioquímicas y tipos de célula. El aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) está relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la función o expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso y con la disfunción endotelial.

Aunque se han identificado muchos mecanismos patobiológicos en las células y los tejidos de pacientes con HAP, las interacciones exactas entre ellos en el inicio y la evolución de los procesos patológicos no se comprenden del todo. El consiguiente aumento en la RVP produce la sobrecarga del ventrículo derecho (VD), hipertrofia y dilatación, y finalmente el fracaso del VD y la muerte.

## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CORTOCIRCUITO CARDIACO CONGÉNITO**

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación frecuente de las cardiopatías congénitas (CC). La exposición persistente de la vasculatura pulmonar a un flujo sanguíneo aumentado debido a los cortocircuitos sistémicos-pulmonares, al igual que a una presión aumentada, puede resultar en una arteriopatía pulmonar obstructiva típica (idéntica a otras formas de HAP) que produzca el aumento en la RVP.

En los pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha el aumento de la presión pulmonar provoca incremento en las resistencias pulmonares y desencadena una disfunción endotelial y remodelación vascular, consecuencia de alteraciones en los mediadores vasoactivos que provocan vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación y apoptosis celular así como fibrosis. Como consecuencia hay un incremento progresivo de las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho. Finalmente ocurre que el flujo sanguíneo se invierte y se desarrolla el síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de hipertensión arterial pulmonar consecutiva a CC. Con el advenimiento del tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial pulmonar, se han vislumbrado nuevas oportunidades terapéuticas, siendo cada vez más cotidiano que se sumen al tratamiento intervencionista o quirúrgico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC. Se requiere conocer los factores fisiopatológicos involucrados así como llevar a cabo una cuidadosa evaluación para definir la mejor estrategia terapéutica.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de hipertensión pulmonar asociada a CC y síndrome de Eisenmenger se basa en experiencias clínicas más que en estudios *ex profeso* diseñados para lograr un nivel de evidencia sólido. Hasta hace poco tiempo era muy limitado lo que se podía ofrecer a este tipo de pacientes. En estos pacientes, con resistencia vascular pulmonar elevada, la resistencia sistémica debe ser mayor para permitir un adecuado flujo pulmonar a pesar de un cortocircuito de derecha a izquierda. Si la resistencia vascular sistémica disminuye de manera súbita el cortocircuito venoarterial aumenta y puede condicionar una hipoxemia fatal.

En el tratamiento de la HAP asociada a CC, los fármacos empleados han intentado modificar las 3 vías fisiopatológicas conocidas (prostanoides, antagonistas de receptores de endotelina-1 y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Existen pocos estudios controlados orientados específicamente a esta población y en ellos la etiología en cuanto a la CC de base es variable. Existen asimismo múltiples series abiertas (no controladas), en las que las dosis de los fármacos son diferentes, al igual que los objetivos primarios para evaluar eficacia. Los diferentes estudios realizados varían también en duración. Por todo lo anterior, las recomendaciones en cuanto al empleo de estos fármacos son extrapoladas de su uso en la población general de HAP, asumiendo en su mayor parte efectos similares.

En cuanto a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, el Sildenafil ha mostrado mejorar la capacidad funcional y al esfuerzo, el score de Borg y aspectos hemodinámicos en pacientes con HAP secundaria a CC y síndrome de Eisenmenger. Los estudios START-1 y su extensión START-2 fueron multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo: Niños con HAP (1 a 17 años de edad con peso > 8 kg) recibieron una dosis baja de 10 mg, dosis media de 10-40 mg o alta de 20-80 mg 3 veces al día. La razón de momios para mortalidad fue 3.95 (1.46-10.65) al relacionar dosis alta en comparación con dosis baja y de 1.92 (0.65-5.65) para dosis media a baja. Tomando como base esta información se ha recomendado la dosis de 10 mg 3 veces al día en pacientes con peso < 20 kg y de 20 mg en pacientes con peso > 20 kg. En agosto del 2012 la FDA alertó sobre el uso crónico del Sildenafil en pacientes pediátricos < 17 años.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología describen que el Sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 activo por vía oral. Según un número de estudios no controlados, el Sildenafil tiene efectos favorables en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC), CC e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC). Un estudio controlado doble ciego aleatorizado (SUPER-1) realizado en 278 pacientes tratados con 20, 40 u 80 mg de Sildenafil TID ha confirmado los resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y las hemodinámicas.

## **EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA INFANTIL Y CARDIOPATIAAS CONGENITAS DEL ADULTO - CCR ASCARDIO**

Generalmente a todo paciente pediátrico con diagnóstico de cardiopatía congénita compleja con cortocircuito de izquierda a derecha, hipertensión arterial pulmonar severa y con criterio quirúrgico correctivo precoz se asocia tratamiento con sildenafil. Algunas de las madres refieren beneficios clínicos, así como otras efectos deletéreos, además que al momento en el cual el paciente es referido al centro donde le es brindada la corrección quirúrgica es omitida la administración de dicho fármaco.

En vista de lo antes expuesto surgen dudas, ya que ante dichas cardiopatías que producen hiperflujo pulmonar se puede plantear que en un paciente lactante de reciente diagnóstico en quien las resistencias pulmonares generalmente se encuentran bajas, el sildenafil al producir dilatación de la vasculatura pulmonar puede exacerbar dicho hiperflujo, que fisiopatológicamente aún no ha sido profundamente estudiado a manera de evidencia.

Caso contrario sucede con pacientes mayores con exposición crónica al hiperflujo pulmonar y persistencia de hipertensión arterial pulmonar, en quienes las resistencias vasculares pulmonares se encuentran elevadas con hipertrofia de la capa muscular del vaso, en los cuales hay mayor compromiso del intercambio hematogaseoso, presentando verdaderos beneficios clínicos y paraclínicos con la administración del sildenafil ( ESTUDIOS SUPER 1 Y 2).

Por lo antes descrito en el servicio de cardiología infantil y cardiopatías congénitas del adulto en el CCR- ASCARDIO durante el año 2015 inicialmente surge una pregunta clínica relevante: **¿Hay beneficios con el uso de Sildenafil en pacientes de 0-2 años con Cardiopatías congénitas con Cortocircuito de izquierda a derecha e Hipertensión Arterial Pulmonar?**

Se llevó a cabo una revisión de artículos relacionados al punto a tratar. Tomando como punto de partida para la evaluación los siguientes artículos:

- Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- Artículo de revisión del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez: **Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger**

Con respecto al artículo de revisión del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez: **Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger**, en base a la información suministrada en los estudios STAR-1 y su extensión STAR-2 se recomendó la dosis de 10 mg 3 veces al día en paciente con peso < 20 kg y de 20 mg en pacientes con peso > 20 kg. Se describe una tabla de medicamentos y dosis indicados según peso y grupo etario.

Fármaco	Dosis		
Bosentan	≤ 10 kg	Primer mes	Mantenimiento
	10-20 kg	1 mg/kg/ 12 h	2-4 mg/kg/ 12 h
	20-40 kg	16 mg/ 12 h	31.25 mg/ 12 h
	≥ 40 kg	31.25 mg / 12 h	62.50 mg/ 12 h
Sildenafil	Neonato	62.5 mg/ 12 h	125 mg/ 12 h
	Lactante	1-2 mg/kg/ 6 h	
	8-20 kg	0.5-1 mg/kg/6-8 h	
	≥ 20 kg	10 mg/ 8 h	
		20 mg/ 8 h	

Para dar respuesta a nuestra pregunta que incentivo la búsqueda y puesta en marcha de revisiones de distintos artículos, se mostraron al servicio de cardiología infantil y cardiopatías congénitas del adulto, cerca de 12 artículos escogidos de una larga data de información:

**Artículo Original**



**Seguimiento de Dos Años en Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar bajo Tratamiento con Sildenafil**

Sonia Meiken Franchi, Alessandra Costa Barreto, Cristina Cicero, Claudia Regina Pinheiro Castro, Zilma Verçosa de Sá Ribeiro, Antonio Augusto Lopes  
 Instituto de Coração (InCor) - HCFMUSP São Paulo, SP - Brasil

1

**Clinical Investigation**

**Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension Before and After Pediatric Congenital Heart Surgery**

Gaetano Palma, MD, PhD  
 Raffaele Giordano, MD  
 Veronica Russolillo, MD  
 Sabato Ciuffi, MD  
 Sergio Palmisani, MD  
 Marco Muscarelli, MD  
 Vincenzo Poli, MD  
 Carlo Vosa, MD, PhD

*Pulmonary hypertension associated with pediatric congenital heart defects is a major cause of postoperative morbidity and death. Sildenafil has been combined with inhaled nitric oxide to treat pulmonary hypertension. We retrospectively studied the pre- and post-operative effects of oral sildenafil as monotherapy in children with pulmonary hypertension who underwent surgery to correct congenital cardiac defects. From September 2005 through November 2009, 30 children with moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension (pulmonary arterial/aortic pressure ratio, >0.7) underwent cardiac surgery at our institution. Fifteen patients were given sildenafil (0.35 mg/kg, every 4 h) orally or through nasogastric tubes 1 week before and 1 week after surgery. Twenty-three patients of comparable medical status were given sildenafil only upon the institution of cardiopulmonary bypass and for 1 week after surgery.*

2

Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 17 (2013) 963–968  
 doi:10.1093/icvts/iv353 Advance Access publication 28 August 2013 ORIGINAL ARTICLE - CONGENITAL

**Perioperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure<sup>1</sup>**

Ashraf A.H. El Midany<sup>\*,†</sup>, Ezzeldin A. Mostafa<sup>†</sup>, Sherif Azab<sup>†</sup> and Ghada A. Hassan<sup>†</sup>

<sup>\*</sup> Department of Cardiovascular & Thoracic Surgery, Ain Shams University, Cairo, Egypt  
<sup>†</sup> Department of Anesthesia and Critical Care, Menoufia University, Cairo, Egypt

<sup>\*</sup> Corresponding author. Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Ain Shams University Hospital, Ramses Str., Abbassia, PO Code 11588 Cairo, Egypt. Tel: +20-2-100648285; fax: +20-2-26829970; e-mail: ashelmidany@gmail.com (A.A.H. El Midany).

Received 3 May 2013; received in revised form 13 July 2013; accepted 16 July 2013

3

**Clinical Investigations**

**The Efficacy and Safety of Sildenafil in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With the Different Types of Congenital Heart Disease**

Wei-Jie Zeng, MS; Xian-Ling Lu, MD; Chang-Ming Xiong, MD; Guang-Liang Shan, MD; Zhi-Hong Liu, MD; Xin-Hai Ni, MD; Qing Gu, MD; Zhi-Hui Zhao, MD; Jian-Jun Li, MD, PhD; Jian-Guo He, MD, PhD, on behalf of the Sildenafil Therapy on Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Different Types of Congenital Heart Disease Study Group

Center for Diagnosis and Management of Pulmonary Vascular Diseases, Department of Cardiology (Zeng, Lu, Xiong, Liu, Ni, Gu, Zhao, Li, He), Cardiovascular Institute, Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China; Department of Epidemiology, Institute of Basic Medical Sciences (Shan), Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

Address for correspondence: Jian-Jun Li, MD, PhD, or Jian-Guo He (Principal Investigator), MD, PhD, Department of Cardiology, Cardiovascular Institute, Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College 67, Beishich Road, Xicheng District, Beijing 100037, China. hejiansongfw@gmail.com; lipingfw@sohu.com.cn

4

**Pediatric Cardiology**

**A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension**

Robyn J. Barst, MD; D. Dunbar Ivy, MD; Guillermo Gaitan, MD; Andras Szatmari, MD; Andrzej Rudzinski, MD; Alberto E. Garcia, MD; B.K.S. Sastry, MD; Tomas Pulido, MD; Gary R. Layton, MSc; Marjana Serdarevic-Pehar, MD; David L. Wessel, MD

5

**Congenital Heart Disease**

**STARTS-2**

**Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naive Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension**

Robyn J. Barst, MD; Maurice Beghetti, MD; Tomas Pulido, MD; Gary Layton, MSc; Irina Konourina, MD; Min Zhang, MSc; D. Dunbar Ivy, MD; on behalf of the STARTS-2 Investigators

6

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**ORIGINAL ARTICLE**

**Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension**

Nazzeno Galiè, M.D., Hossein A. Ghofrani, M.D., Adam Torbicki, M.D., Robyn J. Barst, M.D., Lewis J. Rubin, M.D., David Badesch, M.D., Thomas Fleming, Ph.D., Tamiza Parpia, Ph.D., Gary Burgess, M.D., Angelo Branzi, M.D., Friedrich Grimminger, M.D., Marcin Kurzyna, M.D., and Gèrald Simonneau, M.D., for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group

7

B58 TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION / Thematic Poster Session / Monday, May 17/8:15 AM-4:00 PM / Area B, Hall G (First Level), Morial Convention Center

**Effects Of Sildenafil Treatment In Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Congenital Cardiac Shunts**

E. Beciani<sup>1</sup>, M. Palazzini<sup>1</sup>, I. Bulatovic<sup>1</sup>, G. Mazzanti<sup>2</sup>, E. Gotti<sup>1</sup>, A. Marinelli<sup>1</sup>, E. Leci<sup>1</sup>, S. Gambetti<sup>1</sup>, E. Conficoni<sup>1</sup>, C. Bachetti<sup>1</sup>, A. Manes<sup>1</sup>, N. Galle<sup>3</sup>

<sup>1</sup>S.Orsola Malpighi Hospital. University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>2</sup>S.Orsola Malpighi Hospital. University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>3</sup>University of Bologna / Bologna, Italy

8

Pediatr Cardiol (2014) 35:490–498  
DOI 10.1007/s00246-013-0811-4

**ORIGINAL ARTICLE**

**Safety and Tolerability of Targeted Therapies for Pulmonary Hypertension in Children**

T. Roldan · L. Deiros · J. A. Romero · F. Gutierrez-Larraya · A. Herrero · M. J. Del Cerro

9

**Congenital Heart Disease**

**Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Eisenmenger Syndrome**  
**A Preliminary Observational Study**

Saibal Mukhopadhyay, MD, DM; Manish Sharma, MD, DM; S. Ramakrishnan, MD, DM; Jamal Yusuf, MD, DM; Mohit Dayal Gupta, MD, DM; Naveen Bhamri, MD; Vijay Trehan, MD, DM; Sanjay Tyagi, MD, DM

10

Cardiology in the Young (2011), 21, 187–193  
doi:10.1017/S1047951110001745

© Cambridge University

*Original Article*

**Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease**

Tilman Humpl,<sup>1</sup> Janette T. Reyes,<sup>1</sup> Simon Erickson,<sup>2</sup> Ruth Armano,<sup>3</sup> Helen Holtby,<sup>1</sup> Ian Adatia<sup>4</sup>

11

Pediatr Cardiol (2014) 35:490–498  
DOI 10.1007/s00246-013-0811-4

**ORIGINAL ARTICLE**

**Safety and Tolerability of Targeted Therapies for Pulmonary Hypertension in Children**

T. Roldan · L. Deiros · J. A. Romero · F. Gutierrez-Larraya · A. Herrero · M. J. Del Cerro

12

Lo estudios para ser sometidos a discusión debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 2 años de edad.
- Portadores de cardiopatías congénitas con shunt de izquierda a derecha no corregida.
- Demostración ecocardiográfica o hemodinámica de hipertensión arterial pulmonar sin síndrome de Eisenmenger.

De los 12 estudios evaluados únicamente 03 cumplen con los criterios de inclusión y el resto fueron descartados por no cumplir con la edad requerida para su evaluación (menores a 02 años). **Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión son los números 2, 5, y 9 respectivamente.**

Cada publicación fue estudiada obteniéndose los siguientes análisis:

*Clinical Investigation*

## **Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension**

### Before and After Pediatric Congenital Heart Surgery

**Gaetano Palma, MD, PhD**  
**Raffaele Giordano, MD**  
**Veronica Russolillo, MD**  
**Sabato Cioffi, MD**  
**Sergio Palumbo, MD**  
**Marco Mucerino, MD**  
**Vincenzo Poli, MD**  
**Carlo Vosa, MD, PhD**

*Pulmonary hypertension associated with pediatric congenital heart defects is a major cause of postoperative morbidity and death. Sildenafil has been combined with inhaled nitric oxide to treat pulmonary hypertension. We retrospectively studied the pre- and post-operative effects of oral sildenafil as monotherapy in children with pulmonary hypertension who underwent surgery to correct congenital cardiac defects.*

*From September 2005 through November 2009, 38 children with moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension (pulmonary arterial/aortic pressure ratio, >0.7) underwent*

*Department of Clinical Medicine & Cardiovascular Sciences, Division of Adult & Pediatric Cardiac Surgery, University of Naples Federico II, Naples 80131, Italy 2011*

Este estudio no es concluyente, por varias razones, entre las que se mencionan: el diseño de la investigación no está bien dilucidado, se usaron dosis subóptimas, en cuanto a los resultados las presiones pulmonares para ambos grupos, así como demás parámetros estudiados, presentaron resultados sin diferencia estadísticamente significativa (superposición de valores) por lo que se puede decir que no hubo diferencia entre ambos grupos. Finalmente no se pudo dar conclusiones concretas, sobre la eficacia del tratamiento con Sildenafil antes de la intervención quirúrgica en comparación con el grupo que la recibió durante el procedimiento.

Pediatr Cardiol (2014) 35:490–498  
DOI 10.1007/s00246-013-0811-4

ORIGINAL ARTICLE

## **Safety and Tolerability of Targeted Therapies for Pulmonary Hypertension in Children**

**T. Roldan · L. Deiros · J. A. Romero ·  
F. Gutierrez-Larraya · A. Herrero ·  
M. J. Del Cerro**

Received: 21 July 2013 / Accepted: 24 September 2013 / Published online: 20 October 2013  
© Springer Science+Business Media New York 2013

El presente estudio no aporta información relevante para contestar nuestra pregunta de investigación ya que presenta múltiples incongruencias desde el punto de vista metodológico: no se puede distinguir cuál es la dosis recomendada y cuál es la dosis que produce eventos adversos, esquemas de tratamiento exceden población evaluada, dosis no ponderales y no hay especificación de pacientes según grupo de HP.



## **Pediatric Cardiology**

### **A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension**

Robyn J. Barst, MD; D. Dunbar Ivy, MD; Guillermo Gaitan, MD; Andras Szatmari, MD; Andrzej Rudzinski, MD; Alberto E. Garcia, MD; B.K.S. Sastry, MD; Tomas Pulido, MD; Gary R. Layton, MSc; Marjana Serdarevic-Pehar, MD; David L. Wessel, MD

Este estudio no aportó información relevante para contestar nuestra pregunta de investigación ya que presenta múltiples errores desde el punto de vista metodológico: el punto final primario orientado a VO<sub>2</sub> través de prueba esfuerzo cardiopulmonar, los pacientes de 8-12kg no reciben dosis bajas de Sildenafil, se usaron dosis no ponderales (20-80mg), dicho estudio no abarca edad desde etapa neonatal y no especifica evolución de PMAP en dichos pacientes.

#### **Ya revisados los artículos antes mencionados se llega a la conclusión siguiente:**

Estos estudios no fueron concluyentes y no aportaron información relevante para contestar la pregunta de investigación, ya que presentan múltiples incongruencias desde el punto de vista metodológico por varias razones, entre las que se mencionan: el diseño de las investigaciones no estuvo bien dilucidado, los esquemas de tratamiento exceden la población evaluada, se usaron dosis que en la actualidad son otras (subóptimas), uso de dosis no ponderales, en cuanto a los resultados, las presiones pulmonares para ambos grupos, así como demás parámetros estudiados se superpusieron entre sí, por lo cual no se pudo dar conclusiones concretas sobre la eficacia del tratamiento con Sildenafil antes de la intervención quirúrgica en comparación con el grupo que la recibió durante el procedimiento.

Por lo tanto no hay evidencia científica sobre beneficios reales del uso de Sildenafil en este grupo de pacientes, ya que a pesar que los estudios mostraban resultados favorables, al analizarlos no arrojaron diferencias significativas en cuanto a disminución de presiones pulmonares

Dichas reuniones de evidencia científica fueron llevadas a cabo entre el grupo de médicos que conforman el área de cardiología infantil y cardiopatías congénitas del adulto del CCR-ASCARDIO durante el año 2015, en las que formaron parte las Doctoras Liankys E. López, Irma E. Velásquez, Darkis Y. Díaz y Jennifer G. Uzcategui, y Dres. José H Flores y Freddy D. Sibada, bajo la asesoría metodológica y epidemiológica de la Dra. Rosa M. Finizola (Epidemiólogo Clínico Cardiovascular) se logra una evaluación de dichos artículos, y ante la evidencia estudiada, la cual es muy débil y no concluyente, se toma como pauta en el servicio «NO INDICAR LA ADMINISTRACION DE SILDENAFIL EN PACIENTES DE 0 A 02 AÑOS CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATIAS CONGENITAS CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA».

#### **PARTICIPANTES DURANTE REVISIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA:**

Liankys E. López, Irma E. Velásquez, Darkis Y. Díaz, Jennifer G. Uzcategui, José H. Flores y Freddy D. Sibada, Rosa M. Finizola

## BIBLIOGRAFÍA

Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S55-6.

Barst RJ, Layton GR, Konourina I, et al. STARTS-2 long term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve patients with pediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2012;33 Suppl 1:979.

Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, dose ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125:324---34.

Calderón J, Sandoval J, Beltrán M. Departamento de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F. México. 2014.

Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, Van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120:198- 204.

El Midany AAH, Mostafa EA, Azab S, Hassan GA. Perioperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013; 17:963–8.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2006; 354:2400-1.

Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493---537.

Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-topulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008;68:1049-66.

Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S10-9.

Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S13-24.

Meiken S, Costa A, Cícero C, et al. Seguimiento de Dos Años en Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar bajo Tratamiento con Sildenafil. Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP, São Paulo, SP – Brasil. 2009.

Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S20-31.

Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Eisenmenger Syndrome: A Preliminary Observational Study. *Circulation.* 2006;114: 1807-1810.

Palma G, Giordano G, Russolillo v, et al. Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension Before and After Pediatric Congenital Heart Surgery. *Tex Heart Inst J* 2011;38(3):238-42



Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43- 54.

Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S5-12.

W.-J. Zeng et al. The Efficacy and Safety of Sildenafil in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With the Different Types of Congenital Heart Disease, *Clin. Cardiol.* 34, 8, 513–518 (2011).

Por lo antes expuesto se genera una nueva pregunta de investigación...

**¿En qué pacientes con Cardiopatías congénitas con Cortocircuito de izquierda a derecha e Hipertensión Arterial Pulmonar realmente es prudente la utilización del Sildenafil?**

Dicha pregunta se buscara contestar en sesiones posteriores, con el fin de crear nuevas pautas de tratamiento en el servicio de cardiología infantil y cardiopatías congénitas del adulto del CCR- ASCARDIO en este grupo de pacientes.