

# Ronda clínica y epidemiológica

Óscar Osío Uribe<sup>1</sup>, Juan Manuel Toro Escobar<sup>2</sup>, Marcos Arango Barrientos<sup>3</sup>,  
Carolina Tamayo Múnera<sup>4</sup>, William Cornejo Ochoa<sup>5</sup>

## INTRODUCCIÓN

Continuando con la modalidad de incluir en esta sección de Iatreia el análisis crítico de artículos de interés, en el presente número se someten a escrutinio dos artículos: el primero de ellos, con un seductor tema de Medicina Interna sobre el uso de la simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar, y el segundo, de Pediatría, relacionado con la utilización del sildenafil (Viagra®) en la hipertensión pulmonar persistente del neonato. Confiamos en que estas dos revisiones cumplan con el propósito de despertar inquietudes sobre los temas tratados

## ARTÍCULO DE MEDICINA INTERNA

### Introducción

Muy pocos y pequeños estudios (en cuanto a número de pacientes incluidos) han sido difundidos y criticados tan rápidamente como el ENHANCE<sup>1</sup>, una investigación efectuada en personas con un trastorno heterocigoto de hipercolesterolemia familiar y diseñada para evaluar, mediante imágenes de ultrasonido, el impacto que puede tener el tratamiento con simvastatina en dosis altas (80 mg), o su utilización conjunta, en esa misma dosis, con 10 mg de ezetimibe, sobre el grosor de la íntima y la media vasculares. Periódicos tan prestigiosos como el *New York Times* comentaron sus resultados, tres meses antes de que fueran presentados en una de las sesiones más concurridas del *American College of Physicians* y de su publicación en la revista *New England Journal of Medicine*. Un sinnúmero de personas se sintieron autorizadas para opinar, así tuvieran evidentes conflictos de interés, como por ejemplo las sociedades médicas y los medios de comunicación escritos y radiales. La opinión pública recibió mensajes confusos acerca de la inutilidad o del supuesto peligro de los tratamientos hipolipemiantes, lo que llevó a muchos pacientes a discontinuarlos por temor

---

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna, MSc en Epidemiología Clínica. Director de la Corporación Académica de Patologías Tropicales, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. [cpt\\_udea@yahoo.com](mailto:cpt_udea@yahoo.com)

<sup>2</sup> Médico Internista, candidato al MSc en Epidemiología Clínica, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Residente de primer año de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Residente de tercer año de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: [carotamu@yahoo.com](mailto:carotamu@yahoo.com)

<sup>5</sup> Profesor titular del Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

o a cambiarlos por medicamentos igualmente efectivos, pero mucho más costosos, cuya administración puede ser viable en la realidad económica de los Estados Unidos, pero no en la de Colombia. En un artículo publicado en una de las más prestigiosas revistas médicas estadounidenses Greenland y Lloyd-Jones<sup>2</sup> se refirieron a las tres lecciones críticas que, según ellos, dejó el estudio ENHANCE:

1. No se deberían hacer estudios clínicos exclusivamente con intenciones de mercadeo: el ENHANCE no iba a aportar nada a los clínicos desde el punto de vista científico, independientemente de que sus resultados fueran “positivos” o neutros.
2. Los medios masivos de comunicación deberían mejorar la calidad de sus informes científicos y asegurarse de no causar confusión que les pueda producir serios daños a los pacientes cuando suspendan los medicamentos o generarles un estrés innecesario. ¡Se cuestionaron absurdamente cuarenta años de evidencias acerca del papel patogénico, plenamente demostrado, del colesterol en la placa arterioesclerótica.
3. Las asociaciones científicas y las organizaciones de pacientes deben ser muy concienzudas en mantener una independencia crítica que les evite conflictos de interés. Los autores del artículo hacen en él un llamado a las asociaciones científicas estadounidenses (¿extensible a las colombianas?) para que piensen independientemente de la financiación de la gran industria farmacéutica, para así ganar credibilidad frente al cuerpo médico y a los pacientes.

Otro de los puntos de controversia académica que suscitó el ENHANCE fue el de la importancia que para los médicos clínicos tienen las investigaciones que se apoyan en el análisis de desenlaces intermedios<sup>3</sup>, por ejemplo, la modificación de los niveles de colesterol, del recuento de células CD4 o de la relación entre el grosor de la íntima y el de la media vasculares, frente a la de ensayos que buscan evaluar el impacto de los tratamientos sobre los desenlaces finales, por

ejemplo, la morbilidad y mortalidad por enfermedades coronarias o la supervivencia de los pacientes con sida que reciben un medicamento antirretroviral. Las investigaciones que utilizan desenlaces intermedios se hacen durante las fases iniciales del estudio de un nuevo medicamento, involucran a pocos pacientes, son menos costosas y más rápidas, mientras que los estudios de desenlaces finales o “duros” evalúan generalmente los desenlaces más importantes para el clínico y el paciente, como los relacionados con la tasa de mortalidad por una enfermedad, son más costosos, exigen, en el caso de los estudios cardiovasculares, un seguimiento de cinco años o más e involucran a muchos más pacientes.

El ENHANCE fue un estudio típico de desenlaces intermedios (o sucedáneos y mal llamados estudios de desenlaces subrogados), diseño que ha sido fuertemente criticado en tiempos recientes. Según el profesor Fleming del departamento de Bioestadística de la Universidad de Washington: “Los desenlaces intermedios son raramente, si es que lo son alguna vez, sustitutos adecuados de los desenlaces clínicos finales. Usualmente no son capaces de predecir en forma adecuada los efectos de una intervención”.

**Artículo analizado** (por Marcos Arango Barrientos y Juan Manuel Toro): Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Anton FH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443<sup>1</sup>.

**Pregunta de investigación:** en pacientes con hipercolesterolemia familiar, ¿puede el tratamiento combinado con simvastatina y ezetimibe hacer disminuir la progresión de la arterioesclerosis, evaluada por medio de la relación entre la íntima y la media de las arterias carótidas?

**Diseño:** estudio prospectivo, multicéntrico, con aleatorización 1 x 1 al grupo de intervención combinada o a un grupo control, con intervención activa, y análisis de desenlaces intermedios o sucedáneos.

**Cegamiento:** doble (pacientes e investigadores).

**Seguimiento:** 24 meses.

**Localizaciones:** 18 centros de cuidado ambulatorio en los Estados Unidos, Canadá, Sudáfrica, España, Dinamarca, Noruega, Suecia y Holanda.

**Pacientes:** 720 personas, tanto hombres como mujeres, entre 30 y 75 años de edad con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica y con colesterol LDL de 210 mg/dL o más. Los criterios de exclusión fueron: tener estenosis carotídea de alto grado, antecedente de intervención previa en las arterias carótidas, hipercolesterolemia familiar homocigótica, falla cardíaca avanzada (estadios NYHA III - IV), arritmia cardíaca, angina de pecho o eventos cardiovasculares recientes. Aproximadamente el 80% de los pacientes venían recibiendo tratamiento con estatinas; además había una tendencia hacia un mayor número de pacientes con hipertensión arterial y un menor número con antecedente de infarto del miocardio en el grupo de intervención con tratamiento combinado.

**Intervenciones:** simvastatina 80 mg/día más ezetimibe 10 mg/día (n = 357); simvastatina 80 mg/día más placebo (n = 363). Los pacientes de ambos grupos recibieron la medicación durante todo el período de seguimiento.

**Desenlace primario:** cambios en el promedio de la relación entre la íntima y la media evaluados en los dos grupos con mediciones en tres puntos de cada carótida, de las que se obtuvieron los valores promedio.

**Desenlaces secundarios:** el porcentaje de pacientes con regresión de la placa arterioesclerótica y el de individuos con nuevas placas (más de 1,3 mm) en la carótida. Además se evaluaron los cambios en los niveles séricos de colesterol total y LDL, así como el nivel de proteína C reactiva (PCR) en los dos grupos al final del seguimiento.

**Seguimiento:** 78% de los pacientes en el grupo de monoterapia y 84% en el de terapia combinada utilizaron durante el estudio la medicación en la forma indicada. Al finalizar se hicieron análisis por inten-

ción de tratamiento en la totalidad de los individuos aleatorizados para los desenlaces de química sanguínea, y análisis primario de los desenlaces ultrasonográficos en 322 pacientes del grupo de intervención y 320 del grupo control.

**Resultados principales:** a los 24 meses de seguimiento los niveles séricos de colesterol total y LDL y el de PCR eran significativamente más bajos en el grupo de terapia combinada que en el de monoterapia. Sin embargo, el cambio en el valor del promedio de la relación entre la íntima y la media (desenlace primario) y otras medidas ultrasonográficas no fueron diferentes entre los dos grupos (Tabla n.º 1). Incluso se presentó un ligero aumento en los valores de la relación entre la íntima y la media a los 24 meses con respecto a los valores basales en cada uno de los dos grupos. Los eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y los procedimientos de revascularización coronaria) se presentaron en 7 pacientes del grupo control y en 10 del grupo de intervención, diferencia que no fue significativa. Se debe tener presente que el estudio no estaba concebido para evaluar eventos cardiovasculares mayores, por lo que este hallazgo debe ser mirado muy cuidadosamente. No se encontró diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la presentación de hechos adversos, incluyendo miopatía y hepatitis.

**Conclusión:** en pacientes con hipercolesterolemia familiar el tratamiento con simvastatina más ezetimibe fue más efectivo que la monoterapia con la estatina para reducir los valores de colesterol total, colesterol LDL y PCR. Sin embargo, a los 24 meses no fue superior en cuanto a la reducción de la relación entre la íntima y la media se refiere.

**Posibles conflictos de interés:** el estudio fue patrocinado por las casas farmacéuticas Merck y Schering-Plough, que tuvieron la posibilidad de conocer una copia de la base de datos, pero un centro académico universitario independiente hizo el análisis y la interpretación.

**Tabla n.º 1. Diferencias entre los grupos, a los 24 meses, con respecto a las variables seleccionadas**

Variable	Simvastatina más placebo	Simvastatina más ezetimibe	Valor de P
Colesterol total (mg/dL)	270,6 ± 61,5	217,3 ± 56,4	< 0,01
Colesterol LDL (mg/dL)	192,7 ± 60,3	141,3 ± 52,6	< 0,01
PCR (mg/L)	1,20	0,90	< 0,01
Cambio en el promedio de la relación entre la íntima y la media (mm)	0,0058 ± 0,0037	0,0111 ± 0,0038	0,29
Cambio en la relación entre la íntima y la media en el bulbo carotídeo (mm)	0,0062 ± 0,0069	0,0144 ± 0,0070	0,37
Porcentaje de pacientes con nuevas placas en la carótida	2,8	4,7	0,20

**Discusión:** para decidir si los resultados del ensayo son válidos es necesario analizar primero la población estudiada. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, no sometidos a tratamiento médico, tienen un riesgo mayor de hacer precozmente placas arterioescleróticas. La mayoría de los pacientes del estudio ENHANCE habían recibido previamente estatinas y el grosor de la íntima-media era normal al comienzo del estudio. Cabe entonces preguntarse: ¿es posible observar una reducción de esta medida si se encontraba dentro del rango considerado normal? Un estudio en pacientes con el mismo problema genético, pero con aumento del grosor de la íntima-media al inicio, sí mostró efectos de reducción.<sup>4</sup>

Numerosos estudios han confirmado la relación entre el nivel de colesterol LDL y los eventos cardiovasculares, y que con la disminución de dicho colesterol se logra reducir tales eventos, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Sin embargo, un metanálisis de estudios de causalidad sobre la fuerza de predicción de los eventos cardiovasculares con la sola medición del grosor de la íntima-media carotídea (un desenlace intermedio) mostró que no existe correlación lineal entre la disminución del LDL

y dicha medición y que la razón de peligro (RP; traducido del inglés *Hazard Ratio*) para un engrosamiento de 1 mm es de 1,1 (IC 95%: 1,08-1,13), de significancia estadística pero con escasa importancia clínica.<sup>5</sup>

En conclusión se puede decir, a la luz de la evidencia actual, que para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovasculares la prioridad en el tratamiento de los pacientes debe ser lograr con una estatina el nivel adecuado de colesterol LDL o, si es necesario, recurrir a terapias combinadas con ezetimibe o niacina. Los estudios en marcha en pacientes más parecidos a los de la consulta diaria y que midan desenlaces finales y duros darán aún más soporte a las conductas que los médicos toman con los pacientes afectados por dislipidemias.

**Artículo de Pediatría** (analizado por Carolina Tamayo Múnera y William Cornejo Ochoa): Baquero H, Soliz A, Neira F, Vanegas ME, Solá A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077-1083.<sup>6</sup>

**Tipo de estudio:** estudio piloto prospectivo, aleatorio para evaluar si la intervención, comparada con el placebo, tiene un efecto benéfico.

**Introducción:** el sildenafil (Viagra®) es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que ha mostrado selectividad en la reducción de la resistencia vascular pulmonar en modelos animales y en humanos adultos; produce vasodilatación por incremento de la guanosina monofosfato cíclica (GMPc), resultante de la inhibición de la fosfodiesterasa involucrada en la degradación del GMPc a guanosina monofosfato. Los estudios sugieren que la PDE5 es un regulador del óxido nítrico (ON) que produce vasodilatación en las arterias pulmonares posnatales.

La inhibición de la PDE5 es capaz de producir vasodilatación pulmonar en ausencia de un endotelio funcional y potencia la respuesta vasodilatadora al ON. En el tratamiento de la hipertensión pulmonar

persistente del neonato (HTPPN) está aprobada la terapia de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, por su sigla en inglés) la cual no está libre de efectos secundarios y no se encuentra disponible en la mayoría de los países en desarrollo; se han estudiado otras terapias como la ventilación de alta frecuencia, el surfactante, la prostaciclina inhalada y el ON inhalado con todas las cuales se ha demostrado disminución de la necesidad de ECMO; sin embargo, solo el ON ha sido realmente efectivo. Un propósito de los últimos 20 años ha sido encontrar un vasodilatador pulmonar selectivo y efectivo con pocos efectos adversos para el tratamiento de la HTPPN; no se ha probado sistemáticamente el sildenafil oral en neonatos con HTPPN.

**Objetivo:** obtener información preliminar con respecto a la viabilidad de la administración oral de sildenafil y a sus efectos en la oxigenación de los niños con HTPPN grave.

**Pacientes y métodos:** estudio llevado a cabo entre 2003 y 2004 en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Niño Jesús en Barranquilla, Colombia. Se incluyeron neonatos mayores de 35,5 semanas de edad gestacional, con hipoxemia grave e HTPPN confirmada por ecocardiografía; solo se tuvieron en cuenta para el estudio neonatos críticamente enfermos, es decir, los que se encontraran en ventilación mecánica, con índice de oxigenación de 40 o más, con signos clínicos de hipoxemia refractaria y alto riesgo de muerte. Se excluyeron los pacientes con anomalías congénitas, incluidas las cardíacas.

Se monitorizaron los gases arteriales, se calculó el índice de oxigenación (IO) en cada medición, se evaluaron constantemente la presión arterial media y la saturación de oxígeno (mediante pulsoxímetro). Se definió la mejoría en el IO como la disminución de 6 o más con respecto al valor previo.

Para la administración del medicamento, se diluyó una tableta de sildenafil de 50 mg en 25 mL de Orabase<sup>®</sup>, para una concentración final de 2 mg/mL;

como placebo se utilizó dicho diluyente (Orabase<sup>®</sup>) en dosis de 0,5 a 1 mL/kg; la farmacia preparó el sildenafil y el placebo en recipientes similares. Ambos preparados se administraron por sonda orogástrica; la primera dosis para cada uno de estos preparados fue de 0,5 mL/kg, que en el caso del sildenafil corresponde a 1 mg/kg; se daba una nueva dosis cada 6 horas, duplicándola cuando el IO no mejoraba y la presión arterial media (PAM) permanecía estable luego de la dosis previa. Se decidió discontinuar el tratamiento si el IO era menor de 20, luego de un número máximo de 8 dosis, o de un período de 42 horas después de la primera dosis. Se hizo aleatorización simple; se enmascaró la administración del medicamento y los clínicos de cabecera desconocían el grupo al que estaba asignado cada paciente.

La muestra inicial se calculó en 25 neonatos para cada grupo; el enmascaramiento se terminaba si se presentaban efectos adversos significativos como hipotensión, intolerancia o sangrado gástrico, falla renal o muerte. Las principales variables de resultado fueron: la viabilidad de la administración, la tolerancia gástrica y el efecto del sildenafil oral sobre el valor del IO; otras variables analizadas fueron saturación de oxígeno, presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), presión arterial media (PAM) y supervivencia.

**Resultados:** de 42 neonatos con hipoxemia refractaria, 22 cumplieron con los criterios de inclusión; dos de ellos murieron y los padres de siete no permitieron que sus hijos participaran en el estudio. Se incluyó a los 13 restantes (siete con sildenafil y seis con placebo); la edad media de ingreso al estudio fue de 25 horas (3-72 horas); el IO medio en el grupo de tratamiento fue 56 y en el grupo placebo, 46. Se debió suspender el estudio cuando habían ocurrido 6 muertes, 5 de ellas en el grupo control, lo que hizo insostenible continuarlo. Todos los niños que recibieron sildenafil experimentaron mejoría de la oxigenación entre las 6 y 30 horas después de iniciado el tratamiento, mejoría que fue estable en todos y con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) cuando se

comparaban con los del grupo placebo. La primera dosis indujo una mejoría en el IO comparado con la línea de base y con el placebo y las diferencias persistieron hasta las últimas mediciones; también hubo diferencias en la PaO<sub>2</sub> entre los grupos que llegó a ser significativa a las 36 horas luego de haber ingresado al estudio.

No se identificó ningún efecto adverso que pudiera ser asociado con el tratamiento. En el grupo de tratamiento sobrevivieron 6 de los 7 pacientes (85%); la única muerte ocurrió a las 72 horas por neumopericardio. En el grupo placebo sobrevivió uno de los 6 neonatos (17%); la diferencia fue significativa ( $p < 0,02$ ).

La administración intragástrica de la solución fue fácil y en ambos grupos hubo buena tolerancia. No hubo evidencia de hipoxemia de rebote en ninguno de los neonatos en quienes se suspendió el sildenafil por mejoría del IO.

**Conclusión:** este estudio piloto da información preliminar sobre la factibilidad de la administración oral de sildenafil para neonatos con hipoxemia refractaria. El estudio muestra que el sildenafil oral puede ser benéfico para mejorar la oxigenación en tales neonatos y puede servir como base para planear la iniciación de un estudio clínico de sildenafil oral en neonatos con hipoxemia refractaria grave.

**Justificación para el análisis:** el tratamiento apropiado de la HTPPN es aún controversial. El óxido nítrico inhalado (ONI) es actualmente la terapia estándar; es el único vasodilatador selectivo disponible, y se ha encontrado que reduce la incidencia de enfermedad pulmonar crónica, disminuye la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y se ha informado respuesta favorable en 70% de los neonatos con HTPPN tratados con él.<sup>7</sup> La terapia ECMO es la última medida para los pacientes graves que no responden a ningún tratamiento; con ella se ha demostrado disminución en el daño neurológico, en la incidencia de enfermedad

pulmonar crónica y en la duración de la terapia con oxígeno.<sup>7</sup> Sin embargo, la terapia ECMO es invasiva, con alta mortalidad y no está disponible en Colombia. Otros tratamientos para la HTPPN, aún no aprobados, incluyen las prostaglandinas vasodilatadoras como la prostaciclina o PGE1, los precursores del óxido nítrico, la L-arginina e inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil. Este último es un medicamento utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil y que tiene efectos cardiovasculares adversos, ampliamente conocidos. No se ha estudiado a cabalidad su uso en pacientes pediátricos y es apremiante la necesidad de encontrar un tratamiento efectivo para la HTPPN que esté fácilmente disponible incluso en países del tercer mundo.

## Análisis del artículo

### 1. ¿Son válidos los resultados de este estudio?

- a. ¿Fueron asignados los pacientes aleatoriamente a los grupos de tratamiento y placebo?

Respuesta: sí. Se hizo aleatorización simple por asignación de números en sobres presellados.

- b. ¿Fue oculta la lista de aleatorización?

Respuesta: sí. Ningún miembro del equipo conocía el grupo al que había sido asignado cada paciente.

### 2. ¿Fue completo el seguimiento de los pacientes?

- No hubo pérdidas, todos los pacientes incluidos en el ensayo se tuvieron en cuenta para el análisis final.
- El tamaño de la muestra inicialmente calculada fue de 25 neonatos para cada grupo (placebo y tratamiento, para un total de 50), pero solo se incluyeron en el estudio 7 niños en el grupo de tratamiento y 6 en el de placebo, o sea, que no se alcanzó dicha muestra.

### 3. ¿Fue suficientemente largo el seguimiento?

- El seguimiento se llevó a cabo hasta alcanzar 8 dosis de tratamiento, o hasta lograr un índice de oxigenación menor de 20, o hasta 42 horas después de la primera dosis.
- No hubo evaluación a largo plazo de los efectos del tratamiento.

### 4. ¿Fueron suficientes las variables analizadas?

- Se analizaron las siguientes variables: mejoría del índice de oxigenación, tolerancia gástrica al medicamento, factibilidad de la administración oral, variaciones de la saturación de oxígeno, de la presión arterial de oxígeno y de la presión arterial media y supervivencia.

El sildenafil es un medicamento asociado a múltiples efectos adversos entre los cuales la *Food and Drug Administration* ha incluido los siguientes: cefalea (16%), enrojecimiento facial (10%), dispepsia, vómito y gastritis (7%), congestión nasal (4%), alteraciones visuales (3%), diarrea (3%), convulsiones (2%), brote cutáneo (2%), hipotensión (2%), isquemia miocárdica (2%) y muchos otros encontrados en menos del 2% de los pacientes, principalmente efectos cardiovasculares como angina, bloqueo AV, arritmias, etc.<sup>8</sup> En el estudio no se analizaron los eventos adversos derivados del tratamiento.

### 5. ¿Se analizaron todos los pacientes en los grupos en que fueron aleatorizados?

- Respuesta: sí. Los pacientes no se cambiaron del grupo inicial y todos se incluyeron en el análisis, el cual se hizo por intención de tratar, aunque ello no quedó explícito en el artículo.

### 6. ¿Desconocían los pacientes y los médicos el tratamiento?

- Respuesta: sí. La farmacia hacía los preparados orales en recipientes iguales para el placebo y el medicamento y les asignaba un código

secreto de identificación; la administración del placebo o el medicamento se asignó aleatoriamente, fue enmascarada y los clínicos de cabecera no conocían el grupo asignado; se dio la misma cantidad de medicamento que de placebo según el protocolo establecido.

### 7. ¿Se trataron los grupos equitativamente aparte de la terapia experimental?

- Respuesta: sí. Se trataron todos los neonatos según los protocolos de la unidad de cuidados intensivos neonatales para los neonatos con HTPPN.
- No se especifican otros tratamientos como antibióticos o nutrición.

### 8. ¿Eran los grupos similares al comienzo del ensayo?

- Respuesta: sí. Las características de base de los pacientes eran similares sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no se analizaron otros factores importantes como la corioamnionitis materna, las infecciones neonatales por estreptococos del grupo B como neumonía o sepsis, el cierre prematuro del ductus arterioso persistente y la hipoxia perinatal<sup>9</sup> reconocidos como de riesgo para HTPPN grave refractaria al tratamiento.

### 9. ¿Cumplió el trabajo con los criterios éticos para la investigación en humanos?

- Varios principios éticos son importantes para tener en cuenta en la elaboración de estudios clínicos que impliquen investigación en humanos. El principio de Justicia<sup>10</sup> el cual dice que los investigadores no pueden ser considerados responsables de las condiciones injustas del lugar en que se realiza la investigación, pero deben abstenerse de prácticas que pudieran aumentar la injusticia o contribuir a nuevas desigualdades; este principio pudo ser vulnerado en el estudio porque, como ya está probado científicamente, el óxido nítrico es

el tratamiento de elección que ha demostrado ser benéfico en los pacientes con HTPPN; por lo tanto, todo tratamiento debería compararse con él para evaluar su efectividad sin privar al grupo placebo del beneficio del tratamiento adecuado. El numeral 11<sup>10</sup> de las pautas éticas de investigación apoya este principio en cuanto aclara que el placebo debe usarse cuando NO existe una intervención efectiva comprobada, o cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada a lo sumo sometería al paciente a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de los síntomas.

#### 10. ¿Cuál es la magnitud del efecto del tratamiento?

- Las variables de resultado:
  - Índice de oxigenación: el resultado obtenido fue que el sildenafil, comparado con el placebo, produce un cambio significativo en el IO ( $p = 0,03$ ).
  - Tolerancia gástrica y factibilidad en la administración: "La administración intragástrica de la solución fue fácil, y las dosis fueron igualmente bien toleradas en el grupo placebo". No se muestran resultados numéricos al respecto.
- Otras variables de interés:
  - Saturación de oxígeno: el resultado obtenido fue que el sildenafil mejora la saturación basal de oxígeno (antes del sildenafil) ( $p = 0,03$ ), y que además existe diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0,03$ ).
  - Mortalidad: murieron 5 de 6 (83%) pacientes en el grupo placebo y 1 de 7 (15%) murió en el grupo de tratamiento ( $p < 0,02$ ).

El índice en el evento control (IEC) fue de 0,83 y en el evento experimental (IEE), de 0,15; el cálculo de la reducción relativa del riesgo (RRR) es del 81%, lo que significa

que el tratamiento reduce el riesgo de muerte en un 81%. El Número Necesario a Tratar (NNT) es de 1,47, lo que significa que es necesario tratar 1,47 pacientes para evitar una muerte.

#### 11. ¿Cuán exacta fue esta estimación del efecto del tratamiento?

- No se publican en el artículo los intervalos de confianza ni los datos para calcularla.

#### 12. ¿Son los resultados de este estudio aplicables a nuestros pacientes?

- a. ¿Son nuestros pacientes tan diferentes de los del estudio para que sus resultados no puedan aplicarse?

Respuesta: nuestros pacientes son similares a los incluidos en el estudio.

- b. ¿Es el tratamiento factible en Colombia?

Respuesta: el sildenafil está aprobado en Colombia por el INVIMA únicamente para uso en disfunción eréctil. No existe suficiente evidencia sobre su utilidad y seguridad en neonatos. La infraestructura para aplicarlo, de acuerdo con lo presentado en el estudio, podría adecuarse en diferentes instituciones hospitalarias si los resultados de su empleo fueran mejores y menos perjudiciales que las terapias con eficacia comprobada.

- c. ¿Cuáles son los beneficios y daños potenciales de la terapia para nuestros pacientes?

Respuesta: no pueden predecirse debido a la escasa información presentada sobre los efectos adversos del medicamento.

- d. ¿Cuáles son las expectativas para nuestros pacientes con HTPPN sobre el desenlace que se intenta prevenir y el tratamiento que se ofrece con sildenafil?

Respuesta: es insuficiente la evidencia aportada por el estudio para predecir el beneficio que obtendrían los pacientes con HTPPN al ser tratados con sildenafil oral.

## Conclusión

La HTPPN es un síndrome complejo con múltiples causas; su incidencia es de 0,43-6,8 por 1.000 nacidos vivos, en neonatos de término o cerca del término, con una tasa de mortalidad de 10 a 20%; los sobrevivientes tienen una alta tasa de morbilidad principalmente por alteraciones del neurodesarrollo (46%), retraso cognitivo (30%), pérdida de la audición (19%) y alta tasa de reingresos al hospital (22%).<sup>11</sup> Si bien el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad continúa siendo controversial, se ha demostrado que el óxido nítrico es efectivo y por lo tanto se lo considera como el tratamiento de elección; por ello se deben hacer esfuerzos encaminados a que esté disponible en todas las UCIN del país y comparar con él los resultados de los estudios dedicados a encontrar nuevos tratamientos efectivos para esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Anton FH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.
2. Greenland P, Lloyd-Jones D. Critical lessons from the ENHANCE trial. *JAMA* 2008; 299: 953-955.
3. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials. Are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-613.
4. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effects of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
5. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Predictions of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.
6. Baquero H, Soliz A, Neira F, Vanegas ME, Solá A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077-1083.
7. Konduri G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2004; 31: 591-611.
8. Food and Drug Administration. 2005: 20-895/S-021 LAB-0221-2.4, NDA 20-895/S-021. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Rockville MD, USA. June 2005.
9. Haworth SG. The pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Neonatol* 1997; 2: 13-23.
10. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. CIOMS-OMS, Ginebra 2002. Disponibles en: <http://www.bioetica.ops-oms.org/E/docs/CIOMS.pdf> Consultado el 15 de mayo de 2008.
11. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14-20.

