

# Sildenafil: ¿una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente?

DRES. ANNA BONINO<sup>1</sup>, MARIO MORAES<sup>2</sup>, MARTA MARTINOTTI<sup>3</sup>, RAÚL BUSTOS<sup>4</sup>

## Resumen

*La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es una causa importante de elevada morbilidad y mortalidad en el período neonatal.*

*El óxido nítrico inhalado continúa siendo, en la actualidad, un excelente recurso terapéutico y de elección para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Sin embargo, al no contar con este recurso en la mayoría de los centros neonatales de nuestro país, muchas veces se realizan traslados de pacientes extremadamente riesgosos por la gravedad de su enfermedad, lo que conduce a demoras terapéuticas y altos costos de salud.*

*En búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, y en base a muy recientes experiencias presentadas en la Society of Pediatrics Research en mayo de 2004, se analizó la experiencia realizada en un centro neonatal intensivo privado de nuestro país.*

*Se presenta un caso clínico de un recién nacido grave, con hipertensión pulmonar severa, secundaria a un síndrome de aspiración meconial. Se realizó tratamiento con sildenafil vía oral, un vasodilatador pulmonar que actúa a través de la inhibición de la fosfodiesterasa 5. Se logró descenso rápido de parámetros ventilatorios, con mantenimiento de la presión arterial sistémica y posterior extubación. Se otorgó el alta hospitalaria a los 25 días de vida, con ecocardiograma normal.*

**Palabras clave:** RECIÉN NACIDO  
HIPERTENSIÓN PULMONAR-terapia  
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA  
-uso terapéutico

## Summary

*Persistent pulmonary hypertension of the newborn, is a major cause, of high morbidity and mortality in the neonatal period.*

*Nowadays the inhaled nitric oxide continues to be an excellent therapeutic resource, and it is the first option in treating the persistent pulmonary hypertension of the newborn.*

*However upon not counting with this resource in the majority of the neonatal centers of our country, transfers of extremely hazardous patients are often carried out by the severity of its pathology, what leads to therapeutic delays and high health costs.*

*In search for new therapeutic alternatives, and on the basis of very recent experiences presented in the Society of Pediatrics Research March 2004; the experience carried out in a private Intensive Neonatal Center of our country is analyzed.*

*A serious clinical case of a newborn is presented, with severe pulmonary hypertension, secondary to a syndrome of meconium aspiration. Treatment is carried out with sildenafil oral route, pulmonary vasodilator through the inhibition of the fosfodiesterasa 5. Rapid decline of ventilation parameters is achieved, with maintenance of the systemic blood pressure and later extubation. Hospital discharge is granted at 25 days of life with normal echocardiogram.*

**Key words:** NEWBORN, INFANT  
HYPERTENSION, PULMONARY-therapy  
PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS-  
therapeutic use

1. Residente de Pediatría. Hospital Policial

2. Asistente de la Cátedra de Neonatología. Clínica Prof. Dr. Raúl Bustos.

3. Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Pediatra CINP.

4. Profesor de Neonatología. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Centro Intensivo Neonatal y Pediátrico de Médica Uruguaya (CINP). Av. Ocho de Octubre 2492. Montevideo. Uruguay.

Fecha recibido: 17 de setiembre 2004.

Fecha aprobado: 16 de junio de 2005.

## Introducción

La hipertensión pulmonar persistente (HPP) del recién nacido es consecuencia de un fallo en la circulación pulmonar neonatal en alcanzar o mantener una disminución de la resistencia vascular pulmonar tras el nacimiento, que permita obtener una adecuada relación ventilación/perfusión<sup>(1)</sup>. Es una enfermedad neonatal de los recién nacidos de término, que han presentado sufrimiento fetal intraparto, retardo del crecimiento intrauterino, líquido amniótico meconial, hernia diafragmática o asfíxia al nacer.

El ecocardiograma con Doppler confirma la hipertensión pulmonar y evidencia la existencia del cortocircuito a través del agujero oval y de un conducto arterioso permeable, que permite el pasaje de sangre venosa hacia la circulación general favoreciendo la hipoxemia severa<sup>(2)</sup>.

Si bien sabemos que el ecocardiograma es un arma fundamental para el diagnóstico y seguimiento de la HPP, se destaca el papel de la clínica y la oximetría de pulso para el reconocimiento precoz y seguimiento evolutivo de esta enfermedad, así como para la evaluación de la respuesta terapéutica realizada.

Muchos vasodilatadores se han usado para el tratamiento de la HPP. La mayor limitación de estos fármacos vasodilatadores (como bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueadores del calcio y prostaciclina), es que su efecto vasodilatador no se limita a la circulación pulmonar, si no que producen también vasodilatación periférica y por ende hipotensión arterial, manteniendo niveles de *shunt* parecidos a los previos al tratamiento<sup>(3)</sup>. Por lo tanto, el vasodilatador ideal para el tratamiento de la HPP debe disminuir la resistencia vascular pulmonar sin tener efectos sobre la circulación sistémica.

En los últimos años, el óxido nítrico (ON) inhalado ha demostrado ser un vasodilatador pulmonar específico y se utiliza de primer elección en el tratamiento de la HPP neonatal<sup>(12)</sup>. En la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, se ha propuesto el uso de sildenafil como vasodilatador pulmonar selectivo<sup>(4)</sup>.

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima (cuerpo cavernoso y pulmón)<sup>(5,8)</sup>. En base a experiencias muy recientes en cardiología infantil y una comunicación realizada en la última reunión de la Society of Pediatrics Research (2004), donde se comunicó la utilización, con éxito, del sildenafil vía oral para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos con un índice de oxigenación mayor de 25. He-

mos utilizado esta medicación en el caso clínico que se relata a continuación<sup>(6)</sup>.

## Caso clínico

Madre de 18 años, procedente de San José, sana, primigesta, nulípara, embarazo bien controlado, bien tolerado. Rotura espontánea de membranas, líquido amniótico meconial espeso. Se realiza cesárea de urgencia. Fecha de nacimiento: 3 de julio de 2004.

Recién nacido de sexo femenino, 42 semanas de edad gestacional, peso al nacer 3.740 g. Se aspira meconio de vía aérea, Apgar 2/7. A los 30 minutos de vida instala un síndrome dificultad respiratorio dado por Silverman 6 (aleteo nasal, retracción esternal, quejido), con agravamiento clínico progresivo. A las 24 horas de vida se traslada a la ciudad de Montevideo.

Ingresa a CTI ventilada con ambú, con cianosis de labios, hipoperfusión periférica, polipnea de 80 rpm, tórax en tonel, mala entrada de aire bilateral, ruidos cardíacos alejados, pulsos femorales simétricos. Piel, cordón umbilical y uñas impregnadas en meconio.

La radiología de tórax muestra infiltrados gruesos bilaterales con áreas de hiperaireación. Se realiza gasometría arterial: pH 7,18, BE -9,2, PCO<sub>2</sub> 55,4, PO<sub>2</sub> 25,8.

Se conecta a asistencia ventilatoria mecánica con FIO<sub>2</sub> 1, FR 60, PIM 30, PEEP 5, presión de la vía aérea media PVAM 14, tiempo inspiratorio 0,44.

Se inicia hidratación parenteral con aporte de glucosa y calcio. Soporte térmico. Apoyo inotrópico con dopamina y dobutamina. Se realiza alcalinización con suero bicarbonatado. Antibioticoterapia de primera línea. Clínicamente se mantiene hemodinámicamente inestable, con una oximetría de pulso 80-85%.

La evaluación ecocardiográfica al ingreso muestra una hipertensión pulmonar severa de 67 mmHg, ductus arterioso mediano con flujo bidireccional, comunicación interauricular pequeña de tipo ostium secundum.

A las 72 horas del ingreso y con un índice de oxigenación de 26, se inicia tratamiento con sildenafil vía oral, en dosis de 2 mg/kg por sonda orogástrica, con intervalos de 6 horas, en total ocho dosis. A las 6 horas de iniciado este tratamiento comienzan a descender los parámetros ventilatorios, con posterior extubación programada.

La reevaluación ecocardiográfica luego de ocho dosis de sildenafil evidenció una hipertensión pulmonar leve a moderada de 45 mmHg, ductus cerrado.

Desde el punto de vista digestivo, se inició alimentación parenteral total a los cinco días de vida. Se pasó a la vía enteral a los nueve días de vida, con aumento progresivo y buena tolerancia.

**Tabla 1.** Parámetros utilizados para en la monitorización del tratamiento con sildenafil. La primera dosis se administro en el tiempo 0, hasta completar 8 dosis, en el tiempo 42.

Horas	-6	0	6	12	18	24	30	36	42	48
IO	28,0	26,0	12,6	8,3	6,6	5,9	5,0	4,7	4,5	4,0
FIO <sub>2</sub>	100	100	85	75	60	55	50	50	45	40
PMVA	14	13	10	10	10	10	10	9	9	9
PaO <sub>2</sub>	50	50	67	90	90	92	99	95	90	90
PA	82/59	88/57	88/57	89/6	60/43	62/48	74/44	71/51	78/40	80/47

FIO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; IO: índice de oxigenación; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PMVA: presión media de vía aérea; PA: presión arterial sistémica

En lo neurológico, a las 24 horas del ingreso presentó episodio de hipertonía de los cuatro miembros, se inició fenobarbital. No reiteró movimientos anormales durante la internación. Electroencefalograma normal. Ecografía transfontanelar normal.

Desde el punto de vista infeccioso, se mantuvo sin distermias. Leucocitosis normales.

PCR negativas. Hemocultivos negativos.

Se otorgó el alta a los 25 días de vida, con ecocardiograma con normalización de su hipertensión pulmonar.

## Resultados

En la primer columna de la tabla 1 se observa que se requerían altos parámetros ventilatorios (FIO<sub>2</sub> y PMVA), cuando se inició el tratamiento con sildenafil.

Luego de la primera dosis de sildenafil se logró un aumento del 34% de la PaO<sub>2</sub>, que llegó a un 80% luego de la siguiente dosis.

Este aumento progresivo y mantenido de la PaO<sub>2</sub> permitió el descenso concomitante de los requerimientos de FIO<sub>2</sub>.

En la tabla 1 también se destaca que no se presentaron caídas importantes de la presión arterial sistémica. Las cifras más bajas se manifestaron entre la cuarta y quinta dosis administrada.

En la figura 1 se observa el rápido descenso del índice de oxigenación, que ya comienza a ser evidente luego de la primer dosis del sildenafil.

Luego de la segunda dosis se había logrado una caída de más del 50% del IO.

Los trazados de FIO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub> muestran el mismo comportamiento inversamente proporcional entre si; en relación al tiempo de administración del fármaco.

## Discusión

En el recién nacido que se presenta, se trataría de una hipertensión pulmonar persistente severa, consecuencia

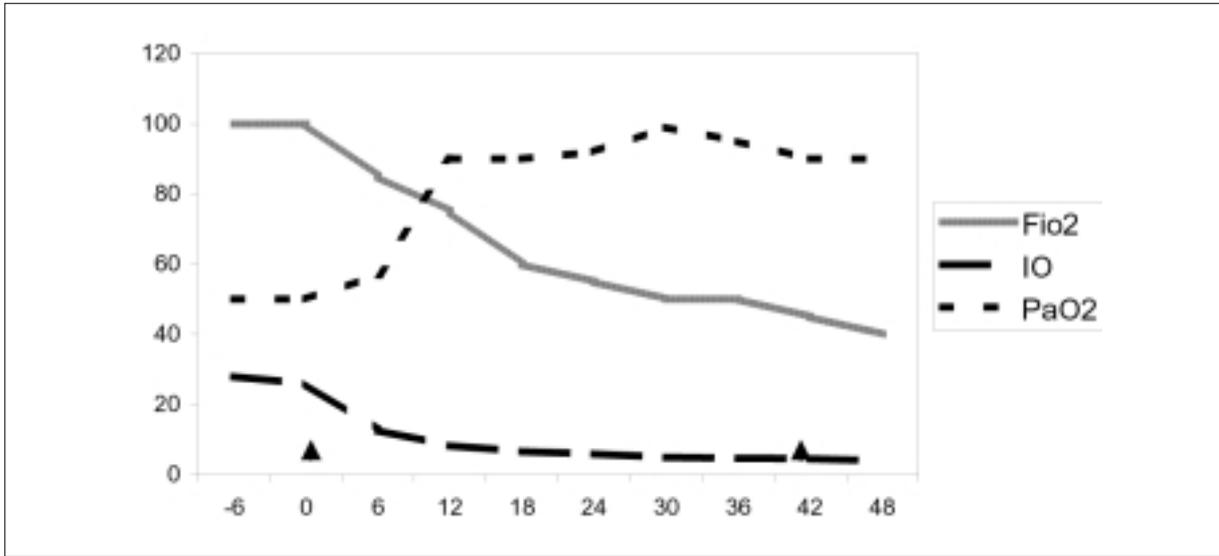
de un síndrome de aspiración meconial; en el que se produce una obstrucción aguda de la vía aérea, con disminución de la distensibilidad del tejido pulmonar y daño en el parénquima pulmonar. Esto conduce a un atrapamiento aéreo, con aumento de la capacidad residual funcional y de las resistencias pulmonares<sup>(1,7)</sup>. Se altera la estabilidad del alvéolo y del intersticio pulmonar, comprometiendo la relación ventilación/perfusión, lo que favorece aún más la hipoxemia severa.

El proceso patogénico de la hipertensión pulmonar persistente tiene lugar, a tres niveles del vaso pulmonar. En la luz vascular, se produce una diátesis pretrombótica; en el endotelio, se genera un desequilibrio entre sustancias vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (tromboxano A2 y endotelina 1), a favor de éstas últimas. Finalmente en las células musculares, se produce un aumento del calcio intracelular por alteración de los canales iónicos.

En la actualidad se disponen de análogos de la prostaciclina, antagonistas de la endotelina 1, liberadores y potenciadores del ON endógeno, entre los que se encuentra el sildenafil<sup>(4)</sup>. El ON es uno de los moduladores endógenos más importantes del tono microvascular. Es liberado desde el endotelio vascular y estimula la síntesis de AMPc y GMPc, de la célula muscular induciendo así su relajación. Su efecto es antagonizado por las fosfodiesterasas (PDE), encargadas de la degradación de AMPc y GMPc.

El sildenafil es un inhibidor de la PDE 5, una enzima muy abundante en el músculo liso del tejido pulmonar y de los cuerpos cavernosos que actúa degradando el GMPc, logrando así la vasodilatación pulmonar (figura 2)<sup>(4,7)</sup>.

En cuanto a la farmacocinética del sildenafil, presenta una absorción rápida a nivel digestivo. Su principal metabolito N-desmetilo circula unido a proteínas plasmáticas en un 96%. Se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático citocromo P450; con una vida



**Figura 1.** Evolución de FIO<sub>2</sub>, IO y PaO<sub>2</sub> durante el tratamiento con sildenafil.

▲ marca el inicio y finalización del tratamiento.

FIO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; IO: índice de oxigenación; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno

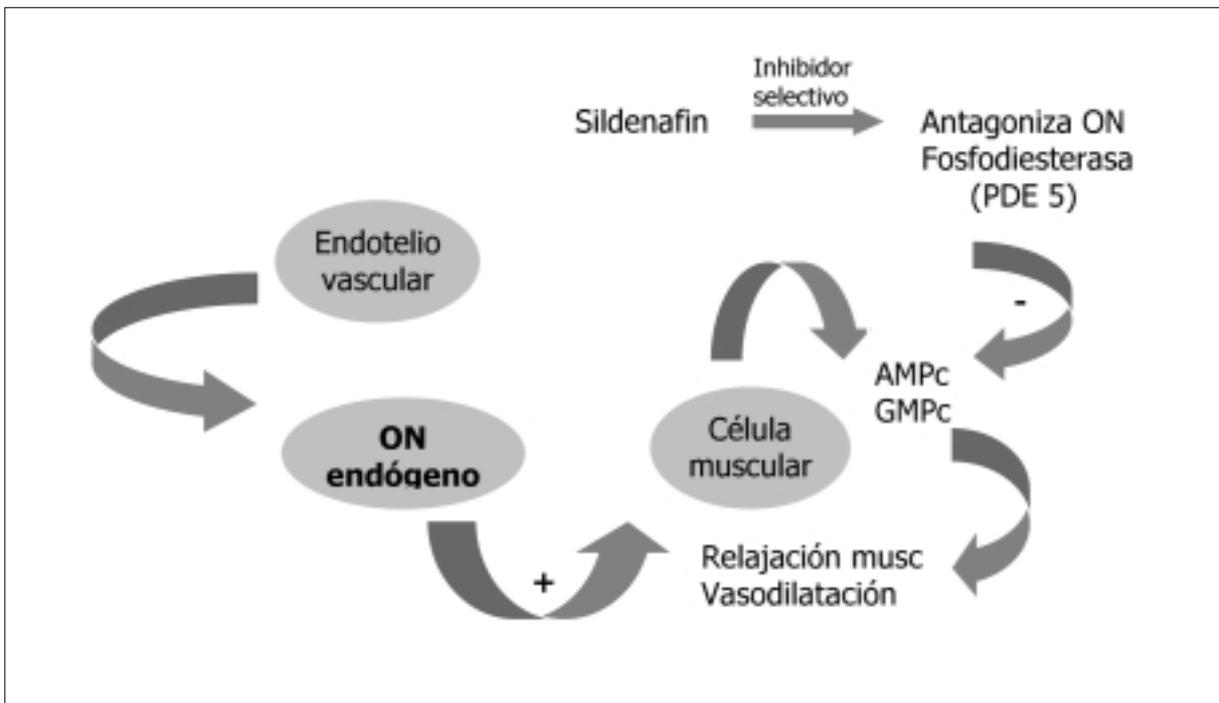


Figura 2. Mecanismo de acción de vasodilatadores.

media aproximada de 4 horas. El sildenafil se excreta en un 80% por heces y un 13% por la orina.

Se ha utilizado el índice de oxigenación (IO) y la PaO<sub>2</sub> como indicadores de oxigenación y ventilación, para evaluar la gravedad y respuesta al tratamiento<sup>(9)</sup>. El IO es el producto de la presión media de la vía aérea por

la fracción inspirada de oxígeno sobre la presión arterial de oxígeno:  $IO = (PMVA \times FIO_2) / PaO_2$ .

Es un indicador que tiene en cuenta los parámetros ventilatorios conjuntamente con la FIO<sub>2</sub>.

En el recién nacido de nuestro caso, se comprobó una excelente respuesta al tratamiento, con franco descenso

del IO. Este hallazgo fue evidente en las primeras 6 horas de iniciado el sildenafil, con un segundo descenso importante con la segunda dosis. Posteriormente, el descenso progresivo se hizo más lento hasta culminar las 38 horas, durante las que se realizó el tratamiento.

El aumento de la PaO<sub>2</sub> luego de las 12 horas de iniciado el sildenafil, permitió el rápido descenso de la FIO<sub>2</sub>.

La especificidad sobre el territorio vascular pulmonar, es una de las ventajas del uso del sildenafil, ya que no se producen episodios de hipotensión sistémica<sup>(4,7)</sup>. Los controles de PA que se obtuvieron en el caso clínico presentado no tuvieron cambios significativos.

Es fundamental mencionar que en este caso clínico se evitó el traslado de un paciente extremadamente grave para la realización de ON, en centros especializados que disponen del mismo para su realización.

El sildenafil se perfila como una nueva alternativa terapéutica, de bajo costo, fácil accesibilidad, buena biodisponibilidad vía oral, con escasos efectos secundarios y posibilidades de combinación con otros fármacos que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar<sup>(10,11)</sup>. Queda mucho por esclarecer sobre el uso de esta nueva herramienta terapéutica, dada la escasa experiencia existente. Quedan interrogantes a resolver, como el comportamiento farmacocinético de este fármaco en pacientes críticos, así como posibles efectos secundarios.

### Citas bibliográficas

1. **Wert SE.** Trastornos respiratorios agudos. En: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5 ed. Buenos Aires : Médica Panamericana, 2001: 485-510.
2. **Stoll BJ, Kliegman RM.** Enfermedades del aparato respiratorio. En: Behrman RE Kliegman RM, Jenson HB. Nelson. Tratado de Pediatría. 17 ed. Madrid: Elsevier, 2004: 573-9.
3. **Grippo M, Kreutzer C, Sardella A.** Hipertensión Pulmonar. En: Macri CN, Teper AM. Enfermedades Respiratorias Pediátricas. México: McGraw-Hill/Interamericana, 2003: 549-61.
4. **Martínez Badás P, Castañón López L, Iglesias A, Fernández Calvo F, García Arias ML, San Martín Sastre L, et al.** Tratamiento con óxido nítrico inhalado en hipoxemia neonatal. Bol Pediatr 2000; 40: 3-7 E.
5. **García Martínez I, Ibarra de la Rosa JL, Pérez Navero I, Tejero Mateo JF, Espósito Montes J, Suárez de Lezo, et al.** Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. An Esp Pediatr 2003; 59(1): 110-3.
6. **Baquero H, Neira F, Venegas V, Sola A, Soliz A.** Oral sildenafil for infants with persistent pulmonary hipertensión of the newborn: a pilot randomized blinded study. Soc Pediatr Res 2004; 90: 977-80.
7. **Sola A.** Patologías con Hipoflujo Pulmonar. En: Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana, 2001: 995-1023.
8. **Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S.** Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hipertension: comparison with inhaled nitric oxide. Circulation 2002; 105(20): 2398-403.
9. **Díaz Castro R.** Hipertensión pulmonar en niños. En: Reyes MA, Aristizábal Duque G, Leal Quevedo FJ. Neumología pediátrica. 4 ed. Colombia: Médica Internacional, 2001: 525-36.
10. **Itoh T, Nagoya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H.** A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hipertension in rats. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169(1): 34-8.
11. **Shekerdemian LS, Ravin HB, Penny DJ.** Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. Pediatr Res 2004; 55: 413-8.

**Correspondencia:** Dra. Anna Bonino. Av. Américo Ricaldoni 2529/201. Montevideo, Uruguay  
E-mail: annabonino@hotmail.com.