

Sildenafil oral como tratamiento de un neonato con hipertensión pulmonar persistente

Sr. Editor:

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPP) sigue presentando una importante morbimortalidad pese a los recientes avances terapéuticos (óxido nítrico inhalado [ONi], oxi-

genación por membrana extracorpórea [ECMO], etc.)¹⁻³. Este mal pronóstico ha propiciado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, como el sildenafil (Viagra®, Laboratorios Pfizer, Nueva York), inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) y vasodilatador pulmonar relativamente selectivo⁴⁻⁸.

Se presenta un recién nacido varón, pretérmino de 34 semanas. Nació mediante cesárea electiva (cesárea anterior y oligoamnios por bolsa con fisura de 8 días), con Apgar 9/10. La somatometría y la exploración física al nacimiento son normales para la edad gestacional. Como antecedentes familiares su madre presentaba sacroileítis bilateral HLA-B27(+) y uveítis anterior ANA(+) y recibió tratamiento con diclofenaco sódico oral durante la gestación.

En las primeras horas de vida inicia dificultad respiratoria progresiva hasta precisar ventilación mecánica. No presentó datos clínicos, analíticos ni bacteriológicos de infección. Mostraba un patrón radiológico compatible con membrana hialina grado I-II, por lo que recibió surfactante (3 dosis). Presentó un empeoramiento clínico y gasométrico progresivo, inestabilidad hemodinámica y acidosis, por lo que precisó sedoanalgesia y relajación muscular, apoyo inotrópico, bicarbonato y, desde las 33 h de vida, ventilación de alta frecuencia (VAF).

Ecocardiográficamente se estima una presión sistólica pulmonar de 65 mmHg, flujo invertido derecha-izquierda a través del conducto y gradiente sistólico ventriculoauricular derechos de 60 mmHg, compatibles con persistencia de circulación fetal o HTPP.

Se administró sulfato de magnesio (0,2 mEq/kg, una dosis) sin mejoría. Ante la crítica situación sin respuesta a las medidas aplicadas, la no disponibilidad de ONi por circunstancias técnicas y la dependencia del paciente de VAF que imposibilitaba su traslado a otro centro, se administró sildenafil por sonda nasogástrica (2 mg/kg cada 6 h), con consentimiento familiar informado y autorización para uso compasivo del fármaco. A los 20 min de la administración del sildenafil (fig. 1) se inició una marcada, progresiva y sostenida mejoría de la oxigenación; 12 h después habían desaparecido los signos ecocardiográficos de HTPP, y se inició entonces una pauta de descenso hasta suspenderlo en 4 días. A las 58 h de vida se retiró la VAF y la ventilación mecánica el décimo día.

A las 36 h de vida (previo al inicio del sildenafil) apareció insuficiencia renal aguda parenquimatosa con diuresis conservada, observándose signos ecográficos de hidronefrosis bilateral (diagnosticado posteriormente de válvulas de uretra posterior que se corrigieron quirúrgicamente). A los 15 días de vida se detectó hipotiroidismo primario (ecografía y gammagrafía tiroideas normales) y se inició tratamiento sustitutivo. Fue dada de alta a los 37 días de vida sin otras incidencias significativas.

Con la aparición de HTPP se han relacionado múltiples factores: aspiración meconial^{5,9,10}, hipoxia perinatal¹⁰, neumonía¹⁰, etc., incluida la exposición prenatal a antiinflamatorios no esteroideos (por inhibición de la ciclooxigenasa¹⁰). En nuestro paciente el tratamiento materno con diclofenaco podría haber favorecido la aparición de HTPP.

Desde el comienzo de su utilización en 1991⁹, el ONi se consideró el único vasodilatador pulmonar selectivo efectivo y tratamiento de elección de la HTPP⁷. Mejoró la oxigenación³ y disminuyó la necesidad de ECMO^{1-3,9}, pero no redujo significativamente la mortalidad¹⁻³, no todos los pacientes responden⁸, tiene acción transitoria por rápida unión a la hemoglobina^{1,7}, puede ocasionar yatrogenia, (metahemoglobinemia^{1,9}, edema pulmonar^{1,6}, hemorragia intracraneal^{2,9}, etc.) y causar efecto rebote al retirarlo⁹.

Otros vasodilatadores tienen limitada utilidad por su acción no selectiva pulmonar que conlleva efectos colaterales sistémicos^{4-6,9}. Los antagonistas del receptor de endotelina-1 (bosep-

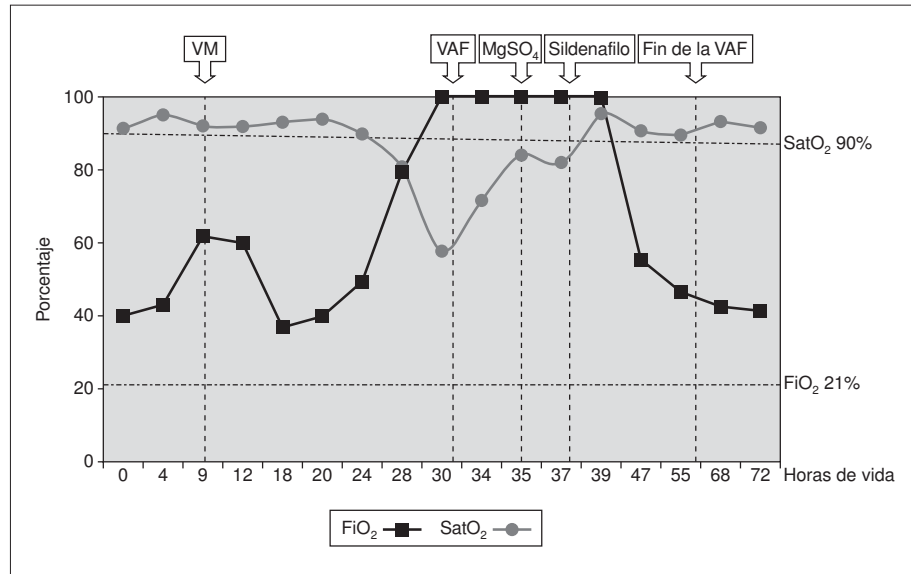


Figura 1. Evolución de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) y saturación transcutánea de oxígeno ($SatO_2$) en las primeras 72 h de vida. Las líneas punteadas verticales indican el momento de inicio de la ventilación mecánica (VM), ventilación de alta frecuencia (VAF), sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y sildenafil.

tán^{4,6} y sitaxseptan⁶) podrían ser útiles, aunque están todavía en fase de experimentación⁶.

El sildenafil actúa inhibiendo la PDE-5^{5,8} (que degrada el monofosfato cíclico (GMPc)⁷ responsable de la relajación del músculo liso y vasodilatación^{4,5,9} en pulmón y cuerpos cavernosos), siendo activo por vía oral^{4,6}. Se empleó inicialmente en la disfunción eréctil⁷, y posteriormente demostró tener una acción vasodilatadora pulmonar potente y selectiva^{4,8}. La dosis pediátrica, aunque no claramente establecida, suele ser 2 mg/kg/dosis^{4,6} (empleada en nuestro paciente) y, pese a su vida media de aproximadamente 4 h⁸, en la práctica puede administrarse cada 6 h^{4,6}. El efecto vascular pulmonar es habitualmente rápido, apareciendo a los 15-30 min⁷, como sucede en nuestro caso.

El sildenafil en monoterapia^{4,6,8} parece disminuir la presión arterial pulmonar^{4,8} y mejorar el gasto cardíaco^{4,5,7}. Es útil en la hipertensión pulmonar, con independencia del origen^{4,6,7}, mejorando tanto la sintomatología como los hallazgos ecocardiográficos⁴. Empleado con ONi aumenta y prolonga los efectos de éste^{4,5,7,8} y previene el efecto rebote observado ocasionalmente al suspenderlo^{4,5,8}.

La acción sistémica del sildenafil es escasa⁵. No se ha descrito la aparición de hipotensión⁶⁻⁸ y su uso se asocia sólo a efectos secundarios leves⁶ (náuseas⁶, enrojecimiento facial⁶, etc.). El único inconveniente referido es su poco predecible absorción enteral en pacientes críticos⁵.

Por todo lo expuesto, el sildenafil se perfila como una opción terapéutica para la HTPP, tanto en monoterapia (lo que podría ser una alternativa para centros sin disponibilidad de ONi), como asociado al ONi, con el que ejerce efectos sinérgicos. Debemos recalcar, sin embargo, la escasa experiencia existente y la necesidad de ensayos clínicos adecuadamente diseñados antes de recomendar su uso generalizado.

**N. Fernández González^a, A. Rodríguez Fernández^a,
J. Jerez Rojas^b, S.M. Parrondo Garrido^a
y L. Martínez Mengual^a**

Servicios de ^aPediatría y ^bFarmacia. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

Correspondencia: Dra. N. Fernández González.
Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes.
Cabueñes, s/n. 33203 Gijón. España.
Correo electrónico: nuriafer@ozu.es

BIBLIOGRAFÍA

- Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2001;28:609-27.
- Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate MW, Huckaby JL, Pérez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342:469-74.
- Gianetti J, Bevilacqua S, De Caterina R. Inhaled nitric oxide: More than a selective pulmonary vasodilator. *Eur J Clin Invest* 2002;32:628-35.
- García Martínez E, Ibarra De la Rosa I, Pérez Navero JL, Tejero Mateo I, Expósito Montes JF, Suárez de Lezo y Cruz Conde J. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *An Esp Pediatr* 2003;59:110-3.
- Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 1098-102.
- Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2003;88:827-8.
- Michalakakis 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 hypertension: Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105:2398-403.
- Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec WG, Zapol WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677-80.
- Rite García S, Ruiz Moreno JA, Sánchez Jimeno J, Molin Chica MI, Marco Tello S, Rite Montañes S. Óxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1999;51:181-5.
- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:512-23.