

Sildenafil oral en medicina neonatal “Investigado para adultos, usado también por neonatos”

A. Sola^a y H. Baquero^b

^aMid Atlantic Neonatology Associates and Morristown Memorial Hospital. Morristown NJ.

^bServicio de Neonatología. Universidad del Norte. Barranquilla. Colombia.

INTRODUCCIÓN

El primer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), el sildenafil, ha evolucionado en menos de 20 años de ser un medicamento con uso potencial antianginoso a ser un medicamento oral de gran demanda para la disfunción eréctil (Viagra[®]), y más recientemente, con un nombre comercial diferente (Revatio[®]) a ser una terapia oral, muy efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en adultos. Ghofrani et al¹ describen los factores claves en el desarrollo del sildenafil para estas diferentes condiciones médicas y discuten los avances de la ciencia y la medicina clínica que han acompañado esta evolución. El sildenafil (Viagra[®]) también ha sido administrado a recién nacidos por vía oral durante los últimos 2 a 4 años como un terapia potencial para la hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) sin haber sido completa y sistemáticamente evaluado, ya que el único estudio aleatorizado en neonatos se publicó sólo muy recientemente. Encontrar un vasodilatador pulmonar selectivo y efectivo con pocos o ningún efecto secundario para el tratamiento de la HPPN ha sido esquivo en las pasadas 3 décadas. Nuestro objetivo en esta revisión es mostrar el estado del arte del sildenafil oral en la medicina neonatal, basado en la literatura especializada disponible y el uso clínico. Las comunicaciones publicadas hasta la fecha revisadas a continuación, junto con las presentaciones de resúmenes de congresos y las comunicaciones personales (anotadas en el apéndice), sugieren que el sildenafil puede ser benéfico para el tratamiento de la HPPN grave y que es usado cada vez con más frecuencia en la práctica neonatal. En este manuscrito resumimos la literatura médica revisada por pares de los beneficios potenciales del uso del sildenafil en neonatos y

en modelos neonatales, sugerimos cómo y cuándo usarlo clínicamente en recién nacidos, revisamos los efectos adversos descritos y potenciales, hacemos algunas consideraciones éticas y terminamos con un resumen que incluye consideraciones para el futuro.

LITERATURA MÉDICA PUBLICADA DISPONIBLE EN REVISTAS CON REVISIÓN POR PARES DE LOS EFECTOS POTENCIALES DEL SILDENAFILO EN MODELOS NEONATALES Y EN NEONATOS

El sildenafil es un inhibidor de la PDE-5 que ha mostrado ser selectivo en la disminución de la resistencia vascular pulmonar tanto en modelos animales como en adultos humanos²⁻⁵. Los nucleótidos cíclicos llamados segundos mensajeros monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y adenosín monofosfato cíclico (AMPc), descubiertos hace 40 años, desempeñan un papel central en la transmisión de señales intracelulares y en la relajación de la musculatura lisa vascular. El sildenafil produce vasodilatación por el aumento del GMPc secundario a la inhibición de la fosfodiesterasa involucrada en su degradación de GMPc a GMP^{6,7}. Un estudio en modelo neonatal mostró un efecto de vasodilatación en las arterias pulmonares⁸ además de una disminución en la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar^{2,9}. La PDE-5 es uno de los reguladores claves de la vasodilatación posnatal de las arterias pulmonares inducida por óxido nítrico; la inhibición de la PDE-5 puede producir vasodilatación aún en ausencia de endotelio funcional y puede potenciar la respuesta vasorrelajante al óxido nítrico exógeno y al nitroprusiato; este efecto benéfico también se ha mostrado en adultos humanos^{3-5,10,11}. Un estudio aleatorizado de diseño cruzado en adultos mostró

Correspondencia: Dr. A. Sola.

Division of Neonatology, Morristown Memorial Hospital,
100 Madison Ave. Morristown, NJ. 07960.
Correo electrónico: augustosolano@gmail.com

Recibido en noviembre de 2006.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2006.

que el sildenafil oral mejora significativamente la tolerancia al ejercicio, el índice cardíaco y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria³. En otro estudio aleatorizado el sildenafil produjo principalmente vasodilatación pulmonar y mejora del intercambio gaseoso en pacientes con fibrosis pulmonar grave e hipertensión pulmonar secundaria¹¹.

En recién nacidos y niños el sildenafil ha sido considerado un medicamento promisorio para el tratamiento de la HPPN, sin embargo sólo han sido publicadas comunicaciones de casos aislados o series de unos pocos de ellos¹²⁻¹⁹, tres muy recientemente²⁰⁻²². Nuestro grupo ha publicado el único estudio aleatorizado, enmascarado, prospectivo comunicado a la fecha²³.

La incidencia de hipoxemia refractaria neonatal y/o HPPN en recién nacidos a término o cercanos a él varía en las diferentes comunicaciones entre 0,43 a 6,8 por cada 1.000 nacidos vivos. El tratamiento de la HPPN ha evolucionado en los últimos 10 a 15 años pero la mortalidad presentada permanece entre un 10 a 20% o incluso algo mayor²³⁻²⁶. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) ha mostrado ser de utilidad en el tratamiento de esta condición, sin embargo su uso no está libre de efectos adversos serios y varias "terapias alternativas" tales como la ventilación de alta frecuencia (HFV), el surfactante y el óxido nítrico inhalado (iNO) han sido usadas a modo de rescate con diferentes porcentajes de éxito en la disminución de la frecuencia de la utilización de ECMO²⁶. El uso de iNO como opción terapéutica en neonatos a término o casi a término con hipoxemia refractaria ha sido revisado en detalle por Kinsella y Abman²⁷. El 30% de los casos que no responden al tratamiento con iNO han apoyado la evidencia de que no existe un único tratamiento mágico para esta condición. Además de las terapias anteriormente anotadas, la prostaciclina inhalada también se ha presentado como tratamiento efectivo²⁸. Ahora bien, la ECMO, el iNO y la prostaciclina son terapias costosas y no están disponibles en muchas regiones del mundo donde la mortalidad por HPPN es mucho más elevada que en los países industrializados, donde algunos de los que sobreviven tienen alta morbilidad dada por trastornos del neurodesarrollo, compromiso auditivo, retardo cognitivo, pérdida de la audición y un alto índice de rehospitalización²⁴⁻²⁶.

La revisión de las comunicaciones no controladas publicadas del uso del sildenafil oral tanto en adultos como en neonatos^{25,29-31}, y los resúmenes de congresos (Sociedad de Pediatría Americana, Sociedad Iberoamericana de Neonatología) demuestran que el sildenafil oral se está usando por todo el mundo sin un protocolo claro ni con una guía clínica precisa. Por ejemplo, en esta revista, se presenta en 2003 su uso en un neonato de 34 semanas de edad gestacional y en 2004 en otro nacido a término^{12,13}. Un niño con hernia diafragmática congénita (HDC) y rebote de hipertensión pulmonar crónica fue

presentado desde Estados Unidos¹⁵, 2 casos de HPPN fueron comunicados desde Sudáfrica¹⁷, un paciente con displasia espondiloepifisaria congénita con hipoplasia pulmonar y HPPN fue exitosamente tratado en Australia¹⁸, 4 niños con hipoplasia pulmonar, tono vascular pulmonar anormal e hipertensión pulmonar crónica secundaria a HDC y malformación adenomatosa quística del pulmón fueron tratados en Estados Unidos con sildenafil²¹, 2 casos de presentación neonatal de anomalía de Ebstein recibieron sildenafil como terapia de ayuda en el destete de prostaglandinas²². Recientemente, 29 recién nacidos y niños fueron descritos en Australia²⁰ concluyendo los autores que una simple dosis de 0,4 mg/kg de sildenafil oral previene el rebote después del retiro del iNO y reduce la duración de la ventilación mecánica; ellos sugieren considerar la profilaxis con sildenafil para el destete de iNO²⁰. En muchas comunicaciones de casos el sildenafil se usa solo, pero Filan et al¹⁶ presentan su uso combinado con prostaglandina (PGE-1) intravenosa después de la reparación de una HDC; otros autores lo presentan combinado con iNO^{9,19-21,29}. Por otro lado, en un modelo animal de hipertensión pulmonar con enfermedad parenquimatosa, cuando se administra sildenafil intravenoso en dosis de más de 0,5 a 2 mg/kg cada 2 h junto con iNO⁹ se produce una gran vasodilatación pulmonar acompañada de un inaceptable deterioro de la oxigenación y de gran vasodilatación sistémica. Sin embargo, en un caso de hipertensión pulmonar neonatal secundario a compromiso de la alveolarización y arteriopatía pulmonar plexiforme¹⁹, el tratamiento con sildenafil oral en unión del iNO produjo una recuperación de la crisis hipertensiva pulmonar. La terapia a largo plazo con sildenafil se asoció en este caso a una completa resolución de la hipertensión pulmonar¹⁹.

Otros autores han probado de usar el sildenafil en forma nebulizada tanto en animales como *in vitro*^{32,33}. En un modelo animal de hipertensión pulmonar neonatal aguda el sildenafil, tanto por vía oral como por vía intravenosa o en forma nebulizada, mostró ser un vasodilatador selectivo pulmonar sin efecto sobre la presión arterial sistémica, potenciando además el efecto del iNO³². La nebulización de 10 a 30 mg de sildenafil disminuye la presión de la arteria pulmonar en el 21 a 26%. Cuando los 10 mg de sildenafil fueron inhalados respirando simultáneamente 2 a 5 ppm de iNO, la presión de la arteria pulmonar disminuye en un 35 a 43%. El aumento del efecto vasodilatador de iNO por el sildenafil nebulizado parece ser producido por la estabilización del GMPc. El sildenafil inhalado no compromete la oxigenación, no incrementa el cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda, ni compromete la capacidad de iNO para reducir este cortocircuito³². Al igual que la administración enteral de sildenafil, la administración nebulizada no prolonga la duración de la vasodilatación pulmonar producida por el iNO. El sildenafil nebulizado no produjo

ninguna lesión evidente en el examen microscópico del tejido pulmonar. Más recientemente, el sildenafil nebulizado ha mostrado ser efectivo en un modelo *in vitro*³³. Estos autores, usando técnicas *in vitro* y creando un modelo matemático para predecir la masa inspirada del aerosol, intentaron estimar el depósito pulmonar del fármaco con los nebulizadores comúnmente usados. Ellos hallaron que el fármaco sí puede ser nebulizado pero que el depósito pulmonar del mismo varía dependiendo del nebulizador utilizado³³.

Adicionalmente, otras publicaciones anteriores, entre 1999 y 2002, habían sugerido los beneficios potenciales del sildenafil oral³⁴⁻³⁶ como vasodilatador pulmonar selectivo, mostrándolo tan efectivo como el iNO. En cerdos recién nacidos con hipertensión pulmonar aguda inducida por análogos intravenosos de tromboxano³⁴, las dosis acumulativas del sildenafil oral (12,5, 25 y 50 mg) disminuyeron progresivamente la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, actuando por lo tanto como vasodilatador pulmonar. La presión arterial sistólica disminuyó sólo en un 12% después de la máxima dosis acumulativa. La infusión de L-NAME (un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico) inhibe la vasodilatación pulmonar inducida por sildenafil, indicando que este efecto es dependiente de la vía del óxido nítrico³⁴.

Ya para entonces el sildenafil oral también había sido descrito como efectivo en la disminución de los efectos secundarios del retiro del iNO en 3 niños con hipertensión pulmonar secundaria a cirugía correctiva de cardiopatías congénitas³⁵. La dosis administrada fue la mitad de la dosis ajustada para un adulto (50 mg para un varón de 70 kg). El sildenafil (1 mg por la sonda nasogástrica) produjo un aumento de las concentraciones de GMPc en los 90 min siguientes a su administración, lo cual se asoció con una disminución de la presión arterial pulmonar y el consecuente destete del iNO. No se notaron efectos adversos sobre la presión arterial sistémica. Erickson et al³⁶ presentaron el uso de sildenafil oral para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria neonatal y pediátrica (tanto primaria como secundaria). Un total de 5 de los 24 pacientes presentados eran neonatos y los demás niños pequeños (edad media de 7 semanas, rango de 2 a 28 semanas; peso medio 4,1 kg, rango de 2,1 a 4,5 kg), todos tenían hipertensión pulmonar persistente suprasistémica después del retiro gradual del iNO, aún a pesar de la alcalinización y el soporte inotrópico. El sildenafil permitió el retiro del iNO en todos los pacientes sin producir inestabilidad hemodinámica en las siguientes 4 a 6 h de su administración. Cuatro de los pacientes fueron extubados en las siguientes 48 h de haber suspendido la administración de iNO³⁶.

En dos estudios controlados aleatorizados grandes, de publicación reciente, pero no realizados en neonatos, el uso del sildenafil mejoró la capacidad de tolerancia al ejercicio y la hemodinamia en pacientes adultos con hi-

perensión arterial pulmonar sintomática³⁷ y mejoró significativamente los síntomas, la tolerancia al ejercicio y los parámetros hemodinámicos de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave³⁸. Lo anterior llevó a que la Food and Drug Administration (FDA) aprobara el sildenafil (ahora con otro nombre comercial: Revatio®) como tratamiento único o combinado para la hipertensión arterial pulmonar del adulto.

Poco se conoce acerca del uso del sildenafil en adultos con apneas y en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a lesión pulmonar grave. En pacientes adultos con apnea obstructiva grave del sueño, una dosis simple de 50 mg al tiempo de dormir empeora los trastornos respiratorios y las desaturaciones³⁹. En pacientes con estado terminales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática el sildenafil disminuyó la resistencia vascular pulmonar sugiriéndose como una alternativa terapéutica⁴⁰. Sin embargo, en un estudio en cerdos recién nacidos, el sildenafil mostró ser perjudicial para los animales con lesión pulmonar⁴¹. El sildenafil intravenoso en este estudio prospectivo de dosis acumulativa-respuesta, con incremento de la dosis de 0,4, a 1, y a 3 mg/kg redujo la presión media de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en un 30%⁴¹. Este efecto fue alcanzado en los animales sin lesión pulmonar con la menor dosis, sin cambios subsecuentes para las dosis mayores. Pero en los animales con lesión pulmonar experimental, el sildenafil produjo en forma dosis-dependiente un empeoramiento del índice de oxigenación. En estos animales el sildenafil intravenoso disminuyó la resistencia vascular sistémica en dosis bajas, mientras que esto sólo ocurrió en los animales sin lesión pulmonar cuando se usaban las dosis altas. Los autores concluyen que el sildenafil intravenoso es un potente vasodilatador pulmonar, que debe ser administrado con precaución ante la presencia de lesión pulmonar debido a un aumento del índice de oxigenación (dosis-dependiente) y a la posible vasodilatación sistémica concomitante aún con dosis bajas⁴¹.

Por su mecanismo de acción, el sildenafil puede no tener un papel importante como terapia de rescate para el fallo del iNO en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa grave. En un estudio en perros⁴², donde se administró iNO (40 ppm), sildenafil intravenoso (0,1 mg/kg/h) y nitroprusiato de sodio (5 µg/kg/min) se comunicó que el iNO fue más efectivo que los otros 2 fármacos para disminuir la vasoconstricción pulmonar hipóxica y que el sildenafil no mostró más selectividad por la circulación pulmonar que el nitroprusiato de sodio. En este estudio el iNO no afectó la presión arterial sistémica, mientras que el sildenafil y el nitroprusiato de sodio la disminuyeron en forma similar⁴².

La farmacocinética del sildenafil necesita ser mejor estudiada en neonatos; en dos estudios publicados muy recientemente^{43,44}, cerdos con hipertensión pulmonar fue-

ron aleatorizados a recibir sildenafil intravenoso en dosis de 0,06, 0,2 o 2,0 mg/kg/h⁴³; en ellos ni la circulación regional ni el metabolismo aeróbico fueron afectados y la presión pulmonar se redujo de una manera dosis-dependiente diferente a lo sucedido en el estudio en perros anteriormente descrito⁴². El sildenafil intravenoso no produjo cambios significativos en la presión arterial sistémica a la dosis de 0,06 y 0,2 mg/kg/h, pero sí una disminución significativa de la misma a la dosis de 2,0 mg/kg/h⁴³. La selectividad pulmonar (relación entre presión pulmonar/presión sistémica) fue mejor en el grupo tratado con 0,2 mg/kg/h⁴³, resultado también diferente a lo publicado en el estudio con modelos caninos tratados con 0,1 mg/kg/h⁴². En ratones recién nacidos⁴⁴ a quienes les administraban dosis altas de sildenafil intravenoso (10, 30 y 50 mg/kg) o de sildenafil oral (10, 30 y 100 mg/kg), se evidenció que después del primer paso intestinal se tenía aproximadamente el 71 % de la dosis oral y que el efecto del primer paso hepático después de la absorción en la vena porta disminuía aproximadamente a 49% la dosis oral. El sildenafil es principalmente eliminado por vía hepática, por lo tanto su eliminación puede verse disminuida en recién nacidos con disfunción hepática y en aquellos que reciben ciertos tipos de antibióticos y agentes antimicóticos; esto no ha sido comunicado para adultos. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio de la farmacocinética de este medicamento en recién nacidos humanos; sabemos que se ha estado trabajando en uno y esperamos esperanzados que los resultados puedan estar disponibles para nosotros los clínicos en un futuro cercano.

Terminamos esta sección recalando que hasta la fecha solamente un estudio aleatorizado piloto, de "prueba de concepto" con una muestra pequeña, ha sido publicado en relación a sildenafil oral en HPPN²³. En este estudio nosotros mostramos la viabilidad del uso y la eficacia del sildenafil oral a dosis de 1 mg/kg/dosis (máximo 2 mg/kg/dosis) cada 6 h para el tratamiento de HPPN grave en niños a término o cercano a él donde las terapias de rescate y las alternativas tales como la ventilación de alta frecuencia, el surfactante, el iNO y la ECMO tienen disponibilidad limitada o son inasequibles. Los niños de los dos grupos del estudio (placebo y sildenafil) estaban gravemente enfermos, con fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) de 1,0 e índice de oxigenación mayor de 40. Los parámetros ventilatorios al ingreso del estudio eran similares para ambos grupos (valores medios en cmH₂O: presión pico inspiratoria [PIP] 33 frente a 34; presión positiva teleespiratoria [PEEP] 4,2 frente a 4,8; presión media de la vía aérea 19 frente a 18; índice de oxigenación 56 frente a 44, y presión parcial arterial de oxígeno [PaO₂] [torr] de 34,2 [± 12,5] y 42,7 [± 11,3], respectivamente). Los resultados obtenidos son muy esperanzadores, encontrándose una mejora significativa del índice de oxigenación y de la supervivencia²³. Nuestro

grupo concluye que el sildenafil oral fue administrado fácilmente, fue bien tolerado y fue efectivo en el tratamiento de la HPPN grave. También, subrayamos la necesidad de realizar un estudio controlado con una muestra mayor que evalúe la seguridad, la eficacia y el resultado a largo plazo del tratamiento con sildenafil sistémico en recién nacidos en aquellas áreas con y sin la disponibilidad masiva de terapias alternativas como el iNO y/o ECMO²³.

Basados en la revisión de las publicaciones indexadas, en los resúmenes de congresos y en las comunicaciones personales enumeradas en el apéndice pareciera estar claro que el sildenafil oral produce algún beneficio en algunos de los recién nacidos con HPPN grave e hipoxemia refractaria.

¿EN QUIÉNES, CUÁNDO Y CÓMO USAR EL SILDENAFILO?

Basados en los escasos artículos de alta calidad existentes en la literatura especializada y en los efectos nocivos potenciales descritos más adelante, los puntos de vista éticos y clínicos deben ser incorporados en el procedimiento de la toma de decisión de si un recién nacido es o no un candidato potencial para este tratamiento. Antes de usar el sildenafil oral debemos recordar que todavía hay muchas cosas desconocidas. Por ejemplo: ¿Cuál es la dosis apropiada? ¿Cuánto de la dosis administrada por vía oral se absorbe? ¿Cuáles son las concentraciones eficaces del medicamento? ¿Cuál es su farmacocinética? ¿Es realmente seguro? Por éstas y otras preguntas aún sin respuesta, como clínicos debemos admitir que este fármaco aún no está listo para ser utilizado "habitualmente" en pacientes recién nacidos. Si tenemos en cuenta que la HPPN es una condición con un amplio espectro de gravedad, los pacientes pretérmino menores de 35-36 semanas de gestación con cuadros leves o moderados no deben ser tratados con este fármaco hasta que otros estudios documenten la eficacia y seguridad a largo plazo del mismo. Por otra parte, es importante que en cada centro donde el sildenafil sea utilizado en casos seleccionados se tenga la información exacta sobre sus cifras de mortalidad en recién nacidos a término y cercanos a él con HPPN clasificados según la causa subyacente y la gravedad de la misma en los meses o años previos a la introducción del fármaco. Sugerimos incluso que estos datos sean comparados con la literatura médica existente y de ser necesario el manejo general y la ventilación (convencional y/o HFV) sean optimizados en busca de mejores resultados.

¿A quiénes tratar?

Los pacientes en quienes se debe considerar la administración del sildenafil oral deben ser los recién nacidos a término o casi a término con HPPN grave e índice de oxigenación elevado (es decir: > 25, 30 o 40), en quienes la mortalidad es elevada (al menos por encima del 30%

e incluso del 40% en algunas unidades de cuidados intensivos neonatales). Otros candidatos que pueden ser considerados para ser tratados son aquellos pacientes en tratamiento con iNO a los cuales no se les ha podido suspender la administración de este gas. La decisión se debe tomar aún con más cuidado, revisando los “pro y los contras”, en aquellos casos de hipertensión pulmonar asociada a neumonía, enfermedad cardíaca o displasia broncopulmonar grave.

¿Cuándo tratar?

Esta es una pregunta difícil, no resuelta aún por los estudios disponibles. El tratamiento podría ser considerado cuando con cierta gravedad de la enfermedad (descrita antes) no hay signos persistentes de mejoría y se predice una elevada mortalidad. La clave está en la oportunidad del tratamiento ya que como clínicos no deseamos exponer a niños innecesariamente a una terapia no probada. Si hiciésemos esto, muchos pacientes mejorarían, seguramente no por el sildenafil, pero nuestras convicciones de los ‘efectos positivos’ se harían más y más fuertes. Por otra parte, tampoco deseamos utilizarlo demasiado tarde

cuando sus efectos terapéuticos positivos potenciales ya no se consigan.

¿Qué dosis usar?

Esta pregunta tampoco ha sido claramente contestada aún. En la tabla 1 y antes en el texto, mostramos la variabilidad de las dosis usadas por los diversos autores en sus comunicaciones (0,3 mg/kg/dosis cada 12 h; 1 mg/kg/dosis cada 6 h; 2 mg/kg/dosis cada 6 h; 0,4, 1 y 3 mg/kg/dosis). Hasta que otra evidencia adicional esté disponible, nosotros sugerimos iniciar el tratamiento con el sildenafil intragástrico en dosis de 1 mg/kg cada 6 h tratando de evitar usar dosis más altas. Podría ser que algunos pacientes responderían a la mitad o aún a menos de esta dosis, pero otros sólo responderán a dosis de 2 mg/kg o incluso a dosis mayores. Hoy no sabemos la recomendación exacta, por lo tanto es suficiente decir que 2 mg/kg/dosis no parece asociarse con hipotensión arterial sistémica en recién nacidos humanos, pero que en niños con lesión grave del pulmón la respuesta puede ser diferente empeorando su hipoxemia y su hipotensión cuando usamos las dosis más altas.

TABLA 1. Resumen de la literatura médica publicada a la fecha donde recién nacidos han sido tratados con sildenafil oral

Autor y referencia	Tipo de comunicación	Dosis	Resumen de hallazgos
García Martínez et al ¹²	Comunicación de caso	2 mg/kg cada 6 h	Paciente de 4 meses de edad con hipertensión pulmonar secundaria a estenosis mitral congénita
Fernández González et al ¹³	Caso neonatal	2 mg/kg cada 6 h	Recién nacido de 34 semanas de edad gestacional
Karatza et al ¹⁴	Comunicación de caso pediátrico	0,5 mg/kg cada 4 h	Paciente de 14 años con hipertensión pulmonar primaria
Keller et al ¹⁵	Comunicación de caso pediátrico	0,3 mg/kg cada 12 h	Mejoría del rebote en HPPN con HDC a las 7 semanas de edad
Filan et al ¹⁶	Descripción uso humano		Uso combinado con PGE-1 IV después de reparar una HDC
Simiyu et al ¹⁷			Dos casos comunicados desde África
Kecskes et al ¹⁸	Comunicación de caso		Un niño con displasia espondiloepifisaria congénita
Chaudhari et al ¹⁹	Comunicación de caso		HPPN secundaria a compromiso de la alveolarización y arteriopatía pulmonar plexiforme. Uso con iNO
Namachivayam et al ²⁰	Descripción uso humano	Dosis única efectiva	Para prevenir el rebote de hipertensión pulmonar después del retiro de iNO en 29 niños
Keller et al ²¹	Descripción uso humano	Variable	Cateterización cardíaca y respuesta a la terapia crónica en 4 pacientes
Pham et al ²²	Descripción uso humano		Dos niños con anomalía de Epstein
Baquero et al ²³	Estudio aleatorizado, enmascarado, prospectivo	1 mg/kg cada 6 h si no había mejoría aumentar a 2 mg/kg cada 6 h	Estudio piloto, 13 neonatos aleatorizados a placebo o sildenafil. Mejoría del índice de oxigenación y de la supervivencia
Atz et al ³⁵	Descripción uso humano	1 mg	Tres niños postoperados de corazón con destete satisfactorio de iNO
Erickson et al ³⁶	Descripción uso humano		24 pacientes (5 neonatos) con hipertensión pulmonar suprasistémica después del retiro gradual del iNO
Marsh et al ⁵⁰	Comunicación de caso		Retinopatía grave de la prematuridad en un paciente

HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal; HDC: hernia diafragmática congénita; PGE: prostaglandina E; iNO: óxido nítrico inhalado; IO: índice de oxigenación.

¿Por cuánto tiempo tratar?

Una vez más, esto no está bien definido a la luz de los conocimientos actuales. La recomendación aquí es observar la respuesta individual y suspender la medicación después de haber obtenido una respuesta y una mejoría clara (es decir: disminución del índice de oxigenación a menos de 20 o una disminución del 20 al 50% de valor inicial). El tratamiento también se debe interrumpir después de administrar 6 a 8 dosis sin obtener mejoría o en cualquier momento si se presenta hipotensión sistémica. Hasta que se tenga más evidencia, consideramos conveniente evitar el tratamiento neonatal prolongado innecesario tanto en recién nacidos que responden como en aquellos que no lo hacen.

¿Cómo administrar el sildenafil?

Por ahora el medicamento debe ser administrado en el estómago, por sonda nasogástrica u orogástrica, y no debe ser administrado como nebulización. Para asegurar una mejor dilución y una preparación estéril, ésta la debe hacer en lo posible el farmacéutico. Nosotros utilizamos la tableta de 50 mg de sildenafil diluida en 25 ml de Oral base[®] (gel de galactosa), para una concentración final de 2 mg/ml. (Si la solución es refrigerada ésta expira un mes después de la preparación.) También sabemos por nuestro propio uso y por comunicaciones personales alrededor del mundo que el agua destilada puede ser tan buena como el Oral base[®] para la dilución, sin embargo diluida de esta manera debe ser administrada muy pronto para evitar la rápida precipitación. En cualquiera de las dos formas, se desconoce cuánto se absorbe.

Para cada niño tratado con el sildenafil oral nosotros recomendamos la creación de un registro muy detallado de su condición, donde se anoten las diagnósticos subyacentes, la dosis administrada, la respuesta a la misma, su supervivencia y si es posible la evaluación cuidadosa en búsqueda de efectos nocivos incluyendo el seguimiento a largo plazo.

Resumiendo, los conceptos clínicos descritos a continuación son necesarios al considerar el uso de sildenafil oral para la HPPN grave:

1. Recién nacidos a término o cercanos a él con diagnóstico claro de HPPN según criterios claramente definidos (síndrome de aspiración de meconio; HDC idiopática). Considerar también su uso para el destete de iNO en casos refractarios y en displasia broncopulmonar muy grave con hipertensión pulmonar.

2. Se deben tener datos exactos acerca de la mortalidad local en HPPN, clasificados según diagnóstico y gravedad de la enfermedad.

3. La dosis aún es incierta pero 0,5 a 1 mg/kg/dosis cada 6 h pueden administrarse como dosis de inicio. Posteriormente y basado en respuesta, la dosis se puede aumentar a 2 mg/kg/dosis si es clínicamente necesario.

4. Se deben llevar registros exactos con las características y evolución de los niños tratados.

5. Realizar un examen cuidadoso en búsqueda de trastornos adversos frecuentes y raros (si es posible incluir datos del seguimiento a largo plazo).

6. No utilizar hasta que se realice algún estudio en recién nacido pretérmino con síndrome de distrés respiratorio e hipoxemia grave.

7. No utilizar si no se ha descartado enfermedad cardíaca congénita.

EFFECTOS ADVERSOS

Además de la hipotensión sistémica, existe evidencia de la asociación del uso de sildenafil con varios efectos secundarios sistémicos a nivel de los sistemas gastrointestinal, visual, nervioso central y cardiovascular. Resumimos los datos a continuación.

Los efectos secundarios demostrados del sildenafil a nivel hemodinámico incluyen el empeoramiento del índice de oxigenación, la hipotensión sistémica y la disfunción del miocardio en pacientes con HPPN. Como lo habíamos mencionado antes, los efectos del sildenafil en la función cardíaca, el intercambio gaseoso pulmonar y la hemodinamia sistémica especialmente en presencia de sepsis y patología pulmonar grave, necesitan ser más evaluados.

En ratas, el sildenafil administrado a dosis de 4 mg/kg de peso por vía intramuscular retrasó el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal de una comida líquida, disminuyendo también en forma transitoria en un 25% la presión arterial media⁴⁵. En pacientes con cirrosis e hipertensión portopulmonar el sildenafil puede exacerbar la hipertensión portal⁴⁶.

La mayor preocupación por su uso se ha expresado por el riesgo potencial de lesión retiniana irreversible ligado a la inhibición de la PDE-6⁴⁷⁻⁴⁹. Esta situación es realmente preocupante para los recién nacidos pretérmino ya que se ha comunicado la aparición de retinopatía grave de la prematuridad en un paciente pretérmino con HPPN tratado con acetato de sildenafil⁵⁰. Un estudio muy reciente demuestra por primera vez que el sildenafil es un muy potente estimulador del factor angiogénico, induciendo respuesta angiogénica en las células endoteliales de las arterias coronarias humanas a través de la expresión de la tioredoxín, la hemoxigenasa y el factor vascular endotelial de crecimiento⁵¹. Otros efectos deletéreos descritos sobre los ojos incluyen la reducción de la función retiniana⁴⁸, los cambios electroretinográficos agudos⁴⁹, y la ceguera que puede ocurrir por neuropatía óptica isquémica anterior no arterial⁵², por obstrucción de la arteria ciliarretinial o por obstrucción retiniana de la vena central⁵³. También se ha comunicado la vasodilatación de la venas retinianas mayores⁵⁴. En relación a la genotoxicidad y la citotoxicidad del sildenafil, Lemus et al⁵⁵ recientemente han publicado un estudio que tranquiliza

liza, al demostrar en un modelo de primate, que este fármaco no produce este tipo de toxicidad.

Es importante también anotar que varios estudios en modelos de animales adultos han mostrado que el sildenafil puede afectar el sistema nervioso central de diversas maneras. Volke et al⁵⁶ comunicaron que el aumento de la cascada de óxido nítrico-GMPc produce efectos similares a los ansiogénicos en ratones. En una serie publicada que agrupa comunicaciones de episodios adversos a nivel de sistema nervioso central en adultos que tomaron sildenafil y en que este ha sido considerado como el principal sospechoso de los mismos, se ha comunicado: trastornos emocionales y psicológicos, amnesia, pérdida de la conciencia, comportamiento agresivo y hemorragia intracerebral⁵⁷. En este estudio también se anota que los niveles de PDE-5, la síntesis de óxido nítrico, y la actividad de la guanililciclase son más altas en las áreas del cerebro responsables del comportamiento, del impulso sexual y de las emociones, posiblemente modulando la agresión y el comportamiento sexual en los ratones machos⁵⁷.

Recientemente se ha publicado que la inhibición de PDE-5 puede deprimir la actividad cortical y modificar en el GMPc extracelular⁵⁸. Los mecanismos potenciales de los efectos deletéreos del sildenafil en el sistema nervioso central parecen incluir a la inhibición de la PDE-5 en el cerebro, a la acumulación de GMPc, la disminución del óxido nítrico y/o efectos directos sobre la comunicación y modulación intercelular. A pesar de lo anterior, se ha sugerido que la inhibición de la PDE-5 mejora la memoria de reconocimiento de objetos. Este efecto se pudo explicar por las concentraciones crecientes de GMPc central. Se ha demostrado que el sildenafil induce hiperalgia por la activación de la vía del óxido nítrico-GMPc en el modelo neuropático de dolor de la rata⁵⁹. En adultos, los informes recientes asocian el sildenafil a un aumento de la reactividad cerebrovascular medida por Doppler transcraneal⁶⁰, ataques agudos de cefaleas⁶¹, y el accidente cerebrovascular (*stroke*)⁶². En resumen, los estudios básicos, animales y de adultos humanos sugieren unos efectos adversos que podrían ser potencialmente peores en el organismo, la retina y el sistema nervioso central en desarrollo, pero no hay ningún estudio publicado al respecto. Esto requiere investigación adicional. Nuestro estudio piloto²³ no fue diseñado para determinar y detectar todos los potenciales efectos nocivos del tratamiento, sin embargo debemos nuevamente comunicar que en él no se encontró ningún efecto sobre la presión arterial sistémica y que en forma de comunicaciones a congresos ya hemos divulgado las evaluaciones de desarrollo y las neuroimágenes sin alteraciones de los recién nacidos tratados al cumplir su segundo año de vida.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El fallo respiratorio hipoxémico agudo grave no afecta un gran número de recién nacidos alrededor del mundo,

pero aquellos que son afectados pueden morir en países desarrollados y aún más en países en vías de desarrollo por la disparidad en la calidad de los cuidados brindados en éstos. Entonces: ¿se debe luchar por conseguir la disponibilidad de iNO y ECMO en todos los países en vías de desarrollo? ¿Se pueden hacer estudios para otras terapias potencialmente efectivas sólo si el iNO y la ECMO están disponibles? ¿Podría un estudio no cumplir criterios científicos o estándares éticos si se compara el sildenafil con el tratamiento “usual, rutinario o estándar” en aquellos sitios donde no se dispone de HFV, de iNO ni de ECMO? Estas terapias intensivas y costosas se han estudiado en el mundo desarrollado e industrializado. En Latinoamérica el iNO sólo recientemente ha estado disponible en algunos centros de cuidados intensivos neonatales y la ECMO existe sólo en muy pocos centros y no en todos los países. Las terapias “eficaces” como la HFV, el iNO y la ECMO no son efectivas en algunos casos, son muy costosas y/o requieren una gran cantidad de profesionales altamente cualificados en su manejo, razones por las cuales no están disponibles para que muchos niños se puedan beneficiar de ellas. Por muchas otras razones no estarán disponibles en la mayor parte del mundo en vías de desarrollo en un futuro próximo. ¿Es entonces “suficiente” para realizar los estudios que los protocolos sean claros, éticos y aprobados por los comités de investigaciones locales, usando el mejor cuidado disponible? ¿Finalmente, no es “ético” hacer los estudios que puedan ayudar a probar o descartar terapias como el sildenafil para los pacientes enfermos de unas regiones donde no está, ni pronto estará, disponible la intervención “más eficaz conocida” para todos los niños que la necesiten?

Motivados en la frustración generada por el alto índice de mortalidad asociado a la HPPN grave, y basados en los estudios de casos, las series no controladas, los modelos animales y algunos estudios hechos en adultos, algunas personas del equipo asistencial neonatal comenzaron a suministrar sildenafil oral en diversas regiones del mundo a estos niños críticamente enfermos. La han usado como terapia de rescate o como terapia “compasiva” para esta condición, con solamente un estudio aleatorizado publicado con grupo control en la población neonatal²³. ¿Es “ético” que muchos niños reciban una terapia que no ha sido bien estudiada? Muchos fármacos son ampliamente utilizados para usos diferentes para los cuales fueron licenciados (uso por fuera de licencia) en forma muchas veces apropiadas. No muchas compañías farmacéuticas amplían los estudios de uso y de seguridad de sus medicamentos a los pacientes pediátricos y neonatales. Por lo tanto, la decisión de prescribir un fármaco para un uso diferente al que fue licenciado en estas poblaciones debe ser sustentada en la evidencia de su seguridad y eficacia o cuando sea posible en la opinión de grupos responsables de profesionales⁶³. Una vez más, cuál sería

la decisión éticamente aceptada: ¿utilizar una medicación para uso diferente al que fue licenciada en algunos casos específicos cuando la evidencia y la experiencia están sugiriendo fuertemente su eficacia y seguridad o siempre esperar hasta que los grandes estudios financiados prueben o refuten esas aparentes ventajas?

Afortunadamente con el sildenafil oral no hay preocupaciones éticas en el tema costes, ya que el único valor adicional al cuidado intensivo de usar el fármaco es el valor del medicamento (unos 40 a 100 dólares americanos dependiendo del país), lo cual es mínimo comparado con la mayoría si no con todos los costes de los cuidados intensivos neonatales. Entonces ¿no es “mejor” hacer estudios adicionales para intentar encontrar una respuesta final, que esperar que las condiciones económicas y geopolíticas de los países mejoren permitiendo entonces que todos los recién nacidos del mundo reciban las “mejores terapias eficaces” (costosas) que hayan sido probadas en diversas condiciones (con muchos más recursos económicos) y en poblaciones socioeconómicas diferentes?⁶⁴

La disparidad existente en cuanto a la disponibilidad de terapias altamente tecnificadas y costosas es generalizada en el cuidado intensivo neonatal. Hay muchas razones complejas para esto, incluyendo razones socioculturales y económicas. La inequidad del cuidado médico no existe sólo entre las diferentes naciones sino también dentro de las mismas, en donde la capacidad de pago de los pacientes hace “estándar” la desigualdad: ¿es esto “ético”? Mucho personal de salud asistencial de los países no desarrollados lee y conoce la literatura médica reciente con gran detalle, estando enterados por lo tanto de los avances y de las terapias “eficaces” (pero costosas) disponible en las naciones desarrolladas. La brecha entre el conocimiento y la práctica es mórbida y a veces mortal en algunos de estos sitios.

Nosotros creemos que se preserve un principio ético profesional fundamental cuando una persona responsable del cuidado médico hace lo mejor que él o ella sabe y puede, a pesar de las circunstancias adversas en el medio que los rodea. ¿No es ético entonces intentar buscar una terapia “local”, científica y ética, barata y eficaz para una condición que no afecta a un segmento grande de la población pero que se asocia a una alta mortalidad bajo las circunstancias anotadas? ¿Es “ético” que muchos niños mueran, sólo porque nacieron “en el país incorrecto”? Tales planteamientos se han analizado en otras situaciones, incluyendo estudios de terapia antirretroviral en países en vías de desarrollo⁶⁵.

Si se prueba objetivamente su utilidad, esta barata terapia puede convertirse en un estándar eficaz para el cuidado de todos los niños con HPPN grave en regiones del mundo desarrolladas y en desarrollo, evitando limitar la opción de tratar sólo a unos cuantos afortunados que tengan acceso a otras terapias mucho más costosas como

HFV, iNO y/o ECMO. Para asegurarse de que se protejan a todos los pacientes y de que los resultados, tanto como sea posible, sean cada vez mejor sin importar dónde se hacen los estudios ni dónde se hace la atención, nosotros consideramos ético intentar disminuir el abismo entre el conocimiento y la atención para todos los pacientes, incluyendo los niños con HPPN grave.

RESUMEN Y CONSIDERACIONES PARA EL FUTURO

Los datos a la fecha sugieren que los inhibidores de la PDE-5 son efectivos para el tratamiento de la HPPN y que su uso en esta condición se incrementa cada día. Es preciso anotar que aún se necesita conocer más su perfil de seguridad.

El sildenafil oral en niños nacidos a término o casi a término con HPPN grave mejora el índice de oxigenación y la saturación arterial de oxígeno sin causar hipotensión arterial sistémica o algún efecto adverso notable a dosis de 1 mg/kg/dosis e incluso 2 mg/kg/dosis cada 6 h por vía oral²³. El uso del sildenafil oral para el tratamiento de la HPPN se ha asociado con incremento en la tasa de supervivencia en áreas donde recursos con la HFV, el surfactante, el iNO y la ECMO son limitados o no están disponibles e incluso puede ser también útil aún cuando estas “últimas terapias” estén disponibles. El efecto benéfico o dañino del sildenafil oral o el intravenoso usado en unión con el iNO necesita ser investigado en neonatos; en adultos ya varios investigadores han usado la terapia combinada^{3,4,20}. El sildenafil ha demostrado eficacia clínica en el corto plazo en el tratamiento de varias formas de HPPN y en el futuro se podría encontrar útil usado conjuntamente con otros agentes en casos graves.

Ya que hay información preliminar de la viabilidad de la administración oral del sildenafil para los recién nacidos con HPPN grave y fallo respiratorio hipoxémico refractario, ésta debe servir como base para planear el inicio de estudios clínicos aleatorizados multicéntricos con tamaños de muestra más grandes o bien para establecer un registro colaborativo multicéntrico de uso del fármaco bajo un protocolo uniforme. Los estudios de farmacocinética son necesarios para determinar la dosis óptima y el modo de la administración del sildenafil en recién nacidos. Además, se necesita realizar un estudio controlado multicéntrico con adecuado tamaño de muestra para evaluar la seguridad, la eficacia y el resultado a largo plazo después del tratamiento con sildenafil sistémico de recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipoxémica neonatal grave y refractaria en áreas con y sin la disponibilidad extensa de terapias alternativas como iNO y/o ECMO. Otros ensayos clínicos se deben diseñar para determinar la eficacia del sildenafil como agente sinérgico del iNO en HPPN. Los parámetros que hay que medir en tales ensayos deben incluir la mejora en la oxigenación, la dosis eficaz del iNO, la duración del destete de iNO y

la incidencia de hipertensión pulmonar del rebote. Hasta que estos estudios se terminen y basados en los muchos efectos secundarios potenciales del sildenafil, recomendamos que los clínicos esperemos la evidencia definitiva de su eficacia y seguridad antes de prescribirlo rutinariamente en neonatología. En el futuro, muy seguramente otros mejores inhibidores selectivos de PDE pueden convertirse en opciones adicionales de tratamiento para los recién nacidos afectados con HPPN grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: From angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:689-702.
- 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.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-53.
- 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 hypertension: Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002;105:2398-403.
- Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, 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.
- Turko IV, Ballard SA, Francis SH, Corbin JD. Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (Type 5) by sildenafil and related compounds. *Mol Pharmacol.* 1999;56:124-30.
- Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract.* 2002;56:453-9.
- Moreno L, Losada B, Cogolludo A, Lodi F, Lugnier C, Villamor E, et al. Postnatal maturation of phosphodiesterase 5 (PDE5) in piglet pulmonary arteries: Activity, expression, effects of PDE5 inhibitors, and role of the nitric oxide/cyclic GMP pathway. *Pediatr Res.* 2004;56:563-70.
- Shekerdemian LS, Ravn 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.
- Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: Acute and mid-term effects. *Eur Heart J.* 2004;25:431-6.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:895-900.
- García ME, Ibarra del RI, Pérez Navero JL, Tejero MI, Expósito Montes JF, Suárez DL. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:110-3.
- Fernández GN, Rodríguez FA, Jerez RJ, Parrondo Garrido SM, Martínez ML. Oral sildenafil: A promising drug for persistent neonatal pulmonary hypertension. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:567-8.
- Karatzas AA, Narang I, Rosenthal M, Bush A, Magee AG. Treatment of primary pulmonary hypertension with oral sildenafil. *Respiration.* 2004;71:192-4.
- Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, Fineman JR, Hawgood S. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:184-7.
- Filan PM, McDougall PN, Shekerdemian LS. Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:219-20.
- Simiyu DE, Okello C, Nyakundi EG, Tawakal AH. Sildenafil in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Report of two cases. *East Afr Med J.* 2006;83:337-40.
- Kecskes Z, Kent A, Reynolds G. Treatment of pulmonary hypertension with sildenafil in a neonate with spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:579-82.
- Chaudhari M, Vogel M, Wright C, Smith J, Haworth SG. Sildenafil in neonatal pulmonary hypertension due to impaired alveolarisation and plexiform pulmonary arteriopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F527-F8.
- Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1042-7.
- Keller RL, Moore P, Teitel D, Hawgood S, McQuitty J, Fineman JR. Abnormal vascular tone in infants and children with lung hypoplasia: Findings from cardiac catheterization and the response to chronic therapy. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:589-94.
- Pham P, Hoyer A, Shaughnessy R, Law YM. A novel approach incorporating sildenafil in the management of symptomatic neonates with Ebstein's anomaly. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:614-7.
- Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006;117:1077-83.
- Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol.* 2001;28:609-27.
- Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:529-35.
- Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004;114:417-26.
- Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr.* 2000;136:717-26.
- Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;141:830-2.
- Saygili A, Canter B, Iriz E, Kula S, Tunaoglu FS, Olgunturk R, et al. Use of sildenafil with inhaled nitric oxide in the management of severe pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:775-6.
- Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, Channick R, Keogh AM, Gómez-Sánchez MA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 Suppl 12:68-72.
- Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child.* 2003;88:827-8.
- Ichinose F, Erana-García J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator

- in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med*. 2001;29:1000-5.
33. Katz SL, Adatia I, Louca E, Leung K, Humpl T, Reyes JT, et al. Nebulized therapies for childhood pulmonary hypertension: An *in vitro* model. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:666-73.
 34. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MW, Bloch KD, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 2000;92:1702-12.
 35. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology*. 1999;91:307-10.
 36. Erickson S, Reyes J, Bohn D, Adatia I. Sildenafil (viagra) in childhood and neonatal pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:402A.
 37. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
 38. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151:851-5.
 39. Roizenblatt S, Guilleminault C, Poyares D, Cintra F, Kauati A, Tufik S. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of sildenafil in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1763-7.
 40. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006;44:372-6.
 41. Ryhammer PK, Shekerdemian LS, Penny DJ, Ravn HB. Effect of intravenous sildenafil on pulmonary hemodynamics and gas exchange in the presence and absence of acute lung injury in piglets. *Pediatr Res*. 2006;59:762-6.
 42. Fesler P, Pagnamenta A, Rondelet B, Kerbaul F, Naeije R. Effects of sildenafil on hypoxic pulmonary vascular function in dogs. *J Appl Physiol*. 2006;101:1085-90.
 43. Haase E, Bigam DL, Cravetchi O, Cheung PY. Dose response of intravenous sildenafil on systemic and regional hemodynamics in hypoxic neonatal piglets. *Shock*. 2006;26:99-106.
 44. Shin HS, Bae SK, Lee MG. Pharmacokinetics of sildenafil after intravenous and oral administration in rats: Hepatic and intestinal first-pass effects. *Int J Pharm*. 2006;320:64-70.
 45. De Rosalmeida MC, Saraiva LD, Da G Jr, Ivo BB, Da Nobrega MV, Gondim FA, et al. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2064-8.
 46. Wang YW, Lin HC, Yang YY, Hou MC, Lee SD. Sildenafil decreased pulmonary arterial pressure but may have exacerbated portal hypertension in a patient with cirrhosis and portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol*. 2006;41:593-7.
 47. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:1397-404.
 48. Behn D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the gamma-subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:523-7.
 49. Balacco GC, Regine F, Vingolo EM, Rispoli E, Isidori A. Acute electroretinographic changes during sildenafil (Viagra) treatment for erectile dysfunction. *Doc Ophthalmol*. 2003;107:111-4.
 50. Marsh CS, Marden B, Newsom R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:306-7.
 51. Vidavalur R, Penumathsa SV, Zhan L, Thirunavukkarasu M, Maulik N. Sildenafil induces angiogenic response in human coronary arteriolar endothelial cells through the expression of thioredoxin, hemeoxygenase and vascular endothelial growth factor. *Vascul Pharmacol*. 2006;45:91-5.
 52. Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:733-4.
 53. Gedik S, Yilmaz G, Akova YA. Sildenafil-associated consecutive nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, cilioretinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion in a haemodialysis patient. *Eye*. 2007;21:129-30.
 54. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS, Liu C. Effect of viagra on retinal vein diameter in AMD patients. *Exp Eye Res*. 2006;83:128-32.
 55. Lemus-Varela ML, Sola A, Gómez-Meda BC, Zamora-Pérez AL, Ramos-Ibarra ML, Batista-González CM, et al. Oral sildenafil citrate lacks genotoxicity and cytotoxicity in a primate model: *Callithrix jacchus*. *J Perinatol*. 2006;26:423-7.
 56. Volke V, Wegener G, Vasar E. Augmentation of the NO-cGMP cascade induces angiogenic-like effect in mice. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54:653-60.
 57. Milman HA, Arnold SB. Neurologic, psychological, and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1129-34.
 58. Wang M, Urenjak J, Fedele E, Obrenovitch TP. Effects of phosphodiesterase inhibition on cortical spreading depression and associated changes in extracellular cyclic GMP. *Biochem Pharmacol*. 2004;67:1619-27.
 59. Patil CS, Padi SV, Singh VP, Kulkarni SK. Sildenafil induces hyperalgesia via activation of the NO-cGMP pathway in the rat neuropathic pain model. *Inflammopharmacology*. 2006;14:22-7.
 60. Brenner S. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: A transcranial Doppler study. *Neurology*. 2006;66:1455-6.
 61. De LF, Bruera O, Leston J, Ferreiro J. Cluster headache attack due to sildenafil intake. *Cephalalgia*. 2006;26:617-9.
 62. Habek M, Petravic D. Stroke – An adverse reaction to sildenafil. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:165-7.
 63. Oliver J, Webb DJ. Sildenafil for “blue babies”. Such unlicensed drug use might be justified as last resort. *BMJ*. 2002;325:1174.
 64. Baquero H, Sola A, Lantos J, Neira F. A reality out of sight 2006 [cited 2006 Oct 12] Available from <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/117/4/1077>
 65. Killen J, Grady C, Folkers GK, Fauci AS. Ethics of clinical research in the developing world. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:210-5.