



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
FUNDACIÓN CLINICA MEDICA SUR A.C

## EXPERIENCIA DEL USO DE SILDENAFIL ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR NEONATAL

### TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
**SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:  
**JORGE ANDRES CHACON REY**

TUTOR DE TESIS:  
**DR. JOSE ALBERTO HERNANDEZ MARTINEZ**

**Médica  
Sur**<sup>®</sup>

Excelencia médica, calidez humana MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pagina
1. Resumen.....	1
2. Antecedentes.....	2
3. Justificación.....	9
4. Objetivos.....	9
5. Diseño del Estudio.....	10
6. Materiales y Metodos.....	10
7. Resultados.....	10
8. Discusión.....	15
9. Conclusiones.....	16
10. Bibliografía.....	17

## **Experiencia del Uso de Sildenafil Oral para el Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Neonatal**

**Autores:** Jorge Andrés Chacón Rey, Claudia De la Vega Duran, José Alberto Hernández Martínez

**Antecedentes:** La hipertensión pulmonar del recién nacido (HPN) se define como el aumento o la incapacidad para la disminución de la resistencia vascular pulmonar. La incidencia a nivel mundial es de 1.9 casos por cada 1000 recién nacidos vivos, con rangos que van de 0.43 a 6.82 por cada 1000 nacidos vivos. La mortalidad alcanza el 20% con una morbilidad cercana al 50%. El tratamiento óptimo para éste padecimiento aún es controversial, sin embargo, el uso de Oxido Nítrico (ON) en asociación con diversas modalidades de ventilación mecánica han logrado disminuir la necesidad de utilizar oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO). Otra de las alternativas que han surgido para el manejo de HPN son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, especialmente el Sildenafil, el cual de forma selectiva disminuye las resistencias vasculares a nivel pulmonar y cuya utilidad por vía intravenosa esta descrita en varios reportes de la literatura mundial. Su uso por vía oral en el periodo neonatal es aceptado pero no se cuenta con suficientes reportes en la literatura que lo respalden.

**Objetivo:** Describir la experiencia en el uso de Sildenafil oral, en la población neonatal para el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal.

**Diseño:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

**Materiales y métodos:** Se incluyo a pacientes en edad neonatal atendidos en el servicio de Neonatología en los que se estableció el diagnóstico ecocardiográfico de hipertensión arterial pulmonar y hubieran recibido manejo con Sildenafil vía oral, en el periodo comprendido entre enero del 2006 a diciembre del 2007. La dosis inicial de sildenafil, en todos los pacientes, fue de 0.3mg/kg/dosis, llegando a dosis finales de 2mg/kg/dosis cada 6 horas.

**Resultados:** En el periodo analizado fueron revisados 10 expedientes de pacientes con diagnóstico de HPN. La edad gestacional fue en promedio de 35.4 semanas de gestación (rango: 28 - 40sdg), Seis fue RN de pretérmino y 4 de término, siendo 8 de género masculino y 2 de femenino, con vía de nacimiento por cesárea en 9, con peso de 2365gr (rango: 1140gr-3150gr) y un tiempo de estancia intrahospitalaria de 29.7 días (4-105 días). Se utilizó ventilación mecánica en 3 pacientes y en ninguno fue administrado ON. El valor de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) fue de 50.6 mmHg con rango de 38 a 62 mmHg y el ecocardiograma de control realizado, entre la primera y segunda semana posterior al inicio del Sildenafil, demostró la disminución en los valores de PSAP a 31.8 mmHg (rango: 18 a 48 mmHg).

**Conclusiones:** El sildenafil por vía oral es un medicamento de utilidad en el manejo de pacientes con Hipertensión Pulmonar Neonatal, situación evidenciada por la disminución en la PSAP determinada mediante ecocardiografía bidimensional Doppler color. La respuesta al manejo es similar en pacientes de término y pretermino. No se observaron efectos secundarios o adversos en los pacientes que se trataron con sildenafil.

## 1. ANTECEDENTES

La Circulación Pulmonar juega un papel vital en las funciones propias del sistema cardiovascular, tanto en el intercambio gaseoso, como en el transporte de oxígeno.<sup>1</sup> Esta circulación se encuentra inmersa en la matriz de parénquima pulmonar y su localización central hace que sea sensible a lesiones propias del desarrollo, así como a padecimientos adquiridos por el sistema cardiovascular, así como por el sistema respiratorio.<sup>2-4</sup>

Como parte de esta importante interacción en la que se ve sumergida la circulación pulmonar, su estudio y cuidado no ha sido del dominio exclusivo de una disciplina medica y por el contrario hace parte de todas las ramas de la medicina.<sup>2,4-6</sup>

La alteración de mayor gravedad y cronicidad de la circulación pulmonar es la Hipertensión Pulmonar (HTP), patología descrita desde hace mas de 2 siglos y que a pesar de los múltiples avances para su prevención, detección, clasificación, diagnostico y tratamiento, aun no se logra un control adecuado de este padecimiento, siendo causal de múltiples complicaciones, llegando incluso a pesar de las estrategias terapéuticas usadas en la actualidad a la muerte.<sup>4-7</sup>

La primera descripción de esta patología vino en 1891 por parte de un Medico Alemán Ernst von Romberg quien describió como hallazgo histopatológico la presencia de esclerosis de las arterias pulmonares, en cadáveres de personas adultas, quienes cursaron con cuadros caracterizados por dificultad respiratoria y cianosis; en 1901 un Medico Argentino Abel Ayerza describió esta misma entidad como “cardiacos negros”, agregando a la entidad la presencia de policitemia a lo ya mencionado años antes por Von Romberg, se denomino a la entidad Síndrome de Ayerza y se considero como probable etiología a una infección por espiroquetas (Vasculitis Sifilítica), esto secundado por el incremento visto de esta patología durante esos años, idea y estudios que se continuaron desde 1913 por un discípulo del Dr. Ayerza, el también Argentino Dr. Arillaga. La teoría de Vasculitis Sifilítica se mantuvo durante 2-3 décadas hasta 1940, cuando el Dr. Oscar Brenner, Medico Ingles, descarto la presencia de Espiroquetas (sífilis) en estudios histopatológicos de 100 pacientes que fallecieron con sintomatología similar. Así mismo, menciono que las manifestaciones clínicas descritas por el Dr. Ayerza correspondían al cuadro clínico típico de falla cardiaca secundaria a una patología pulmonar, y correlaciono los datos histopatológicos encontrados con la presencia de enfermedad pulmonar crónica, aterosclerosis pulmonar e hipertrofia ventricular derecha, a pesar de los resultados fallo al dejar estos tres sin conexión y actuando como una patología diferente de etiología desconocida. En esta misma década se inicio la experimentación en gatos y en humanos para determinar aspectos funcionales de la vasculatura pulmonar y se realizaron utilizando una mezcla baja en oxigeno generando así hipoxia, obteniendo como resultado la presencia de vasoconstricción pulmonar.<sup>1, 5,6</sup> En la década de los 50's David Dresdale, Michtom, Schultz, realizaron el primer cateterismo cardiaco y describieron la entidad clínica “Vasculopatía Hipertensiva de Circulación Pulmonar”, la cual se caracterizaba por vasoconstricción de la vasculatura pulmonar, incremento en las presiones

arteriales pulmonares y respuesta a un agente vasodilatador (Tolazolina). Al no tener causa aparente para tales manifestaciones clínicas se llamo "Hipertensión Pulmonar Primaria" y si por el contrario, la causa estaba identificada o sospechada se denominaba "Hipertensión Pulmonar Secundaria".

Dicha observación acerca de la Tolazolina y de la respuesta vascular pulmonar a esta no fue del todo convincente ya que es un vasodilatador no selectivo, es decir afecta a la circulación sistémica y a la circulación pulmonar, generando vasodilatación, y se considero la respuesta vascular pulmonar como secundaria a la respuesta vascular sistémica.<sup>1, 5,7</sup>

Por esta razón en la década del 60 y buscando aclarar aun mas la fisiología y el valor hemodinámico de la vasculatura pulmonar, el Dr. Paul Word, realizo pruebas usando Acetilcolina (vasodilatador pulmonar selectivo) en pacientes adultos, expuestos a hipoxia así como en aquellos con diagnostico de estenosis mitral con HTP secundaria demostrando una adecuada respuesta hemodinámica, generando vasodilatación de forma exclusiva en la circulación pulmonar y sin presencia de complicaciones.<sup>1, 5</sup>

La primera publicación en pacientes pediátricos y en edad neonatal se dio en 1969, Gersony describió un grupo de recién nacidos de término, sin patología cardiaca estructural, quienes presentaban cianosis poco tiempo después del nacimiento, sin presencia o con apenas datos clínicos de dificultad respiratoria. Todos estos pacientes tenían presiones pulmonares suprasistemicas y evidencia de cortocircuitos de derecha a izquierda a través de foramen oval o del conducto arterioso. No se reporta en esta publicación evolución, sobrevida o complicaciones a corto o a largo plazo.<sup>1, 4, 8,9</sup>

En la década siguiente se encuentra por parte de Wagenwoort la marca patognomónica de esta entidad y la denominan "Arteriopatía Plexogenica", en su estudio realizado en 156 cadáveres de adultos, que cursaron con hipoxia progresiva y cianosis sin evidencia de cardiopatía.<sup>1, 4</sup>

Actualmente se define la HTP de forma funcional como la cifra de presión arterial pulmonar media mayor de 25mmhg en reposo o mayor a 30mmhg en situaciones de estrés o durante el ejercicio, o por cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 40mmhg, o basándose en una medición de velocidad doppler de flujos por ecocardiograma que fuera mayor de 2.5m/seg. en la regurgitación tricuspidea, con presencia además de estos datos de cortocircuito de derecha a izquierda a través de foramen oval o de conducto arterioso; siendo estos valores en muchas ocasiones dependientes de las cifras de presiones sistémicas, por lo que también se considera que la cifras normales se encuentran en 1/5 de los valores de las cifras de presión sistólica. Todos estos valores y mediciones han sido tomados de población adulta y extrapolada a la población pediátrica y neonatal, donde se aceptan los mismos valores y la misma clasificación, generada en el último Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en el 2003.<sup>1, 6, 7, 8, 10,11</sup>

Tabla I. Clasificación de la hipertensión pulmonar.\*

- 
1. *Hipertensión pulmonar arterial*
    - Hipertensión pulmonar primaria
      - Esporádica
      - Familiar
    - Asociada a:
      - Enfermedades del tejido conectivo
      - Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha
      - Hipertensión portal
      - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
      - Fármacos/toxinas
        - Anorexígenos
        - Aceite tóxico
      - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
  2. *Hipertensión pulmonar venosa*
    - Cardiopatía auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón
    - Valvulopatías del lado izquierdo del corazón
    - Compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales
      - Mediastinitis fibrosante
      - Adenopatías/tumores
    - Enfermedad venooclusiva pulmonar
  3. *Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia*
    - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
    - Neumopatías intersticiales
    - Síndrome de apnea durante el sueño
    - Hipoventilación alveolar
    - Exposición crónica a grandes alturas
    - Enfermedad pulmonar del neonato
    - Displasias pulmonares
  4. *Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica*
    - Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
    - Obstrucción de las arterias pulmonares distales
      - Embolismo pulmonar (trombos, tumor, huevos y/o parásitos, material extraño)
      - Trombosis *in situ*
      - Enfermedad de células falciformes
  5. *Hipertensión pulmonar debida a enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar*
    - Enfermedades inflamatorias:
      - Esquistosomiasis
      - Sarcoidosis
    - Hemangiomas capilares pulmonares
- 

\* Adaptada del *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension-1998* auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (Rich, 1998).

Además de estos valores, en la edad neonatal se define a la HTP como el incremento o la falla en la disminución en las resistencias vasculares pulmonares con el resultante cortocircuito de derecha a izquierda y la hipoxemia severa resultante;<sup>12</sup> siendo estos datos las claves de esta patología en la población neonatal acompañado de la presencia de corazón estructuralmente sano y ausencia de hemoglobinopatías, asociándose de forma frecuente a alteraciones a nivel de parénquima pulmonar como pueden ser Síndrome de Aspiración de Meconio, Neumonía, Sepsis, Hipoplasia Pulmonar, mala adaptación neonatal, pero también es frecuente que no haya evidencia del evento que desencadenó la lesión y generó la HTP.<sup>11-14</sup>

Esta patología ocurre en la población neonatal con una incidencia de 1.5-1.9 casos por cada 1000 recién nacidos vivos, pero que puede variar según centros y las revisiones realizadas (0.4 – 6.8 por cada 1000 nacidos vivos) a nivel mundial. Con una mortalidad que antes del siglo XXI se acercaba al 50% de los casos, a partir del inicio del siglo XXI esta mortalidad disminuyó hasta



casi el 5-30%, considerando esta disminución tanto en la incidencia como en la mortalidad, de forma secundaria a una menor incidencia en los casos de Síndrome de Aspiración de Meconio.<sup>13-16</sup>

La HTP puede presentarse asociada a enfermedades parenquimatosas pulmonares o asociada a una variedad muy amplia de patologías de tipo pulmonar. Ocurre mas comúnmente con el síndrome de aspiración de meconio en el 50% de los casos, seguido por neumonía/sepsis en 20% de los casos, síndrome de dificultad respiratoria 5%, y como consecuencia de otras causas otro 5% ( asfixia, diabetes materna, policitemia, hernia diafragmática), el 20% restante es secundario a Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, cuya incidencia es de 1-2 casos por cada millón de nacidos vivos y su mortalidad es cercana al 70% en los primeros meses de vida.<sup>1,4,6,11,13-16</sup>

La adaptación neonatal cardiovascular, requiere de un dramático cambio en la circulación pulmonar, la cual debe dejar de ser una circulación caracterizada por altas presiones in Útero, a una circulación de baja presión, tan solo minutos después del nacimiento. Esta caída en las Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP) permite un incremento en el flujo sanguíneo a este nivel, asegurando así que los pulmones puedan asumir su rol de intercambio gaseoso. Esta disminución en las RVP se ve facilitada por diversos factores dentro de los que se encuentra: la creación de una interfase aire-liquido a nivel alveolar, el incremento en la tensión de oxígeno y la respiración. Además de estos estímulos físicos, las RVP son moduladas y reguladas por la producción de sustancias vasoactivas, especialmente la liberación de sustancias vasodilatadoras tales como el Oxido Nítrico (ON) y la prostaciclina (Pgl2) y por sustancias vasoconstrictoras Endotelinas (ET)<sup>12-14,16-18</sup>

Las resistencias vasculares pulmonares elevadas en la edad fetal son a consecuencia de las bajas presiones de oxígeno (PO<sub>2</sub>), bajos niveles de Prostaglandina (PGI<sub>2</sub>) y de Oxido Nítrico (ON), así como a la presencia de sustancias vasoconstrictoras como la Endotelina (ET). Al nacer y posterior a la primera respiración, se produce incremento en la tensión de oxígeno (PO<sub>2</sub>), a su vez, estas primeras respiraciones facilitan la síntesis y la liberación de PGI<sub>2</sub>, la cual es esencial para la disminución inicial de la RVP, pero no participa en el mantenimiento de las mismas una vez que estas han disminuido.

El ON se produce de forma endógena por las células endoteliales, por acción de la ON sintetasa la cual actúa sobre la Arginina, la producción de ON esta condicionada por los niveles de PO<sub>2</sub>, siendo esta una relación directamente proporcional a los niveles de PO<sub>2</sub>. Este ON difunde por las células del músculo liso vascular, donde genera vasodilatación por estimulación de la guanilato ciclasa y a su vez incremento en guanosina monofosfato cíclico (GMPc).<sup>1, 3, 4,18</sup>

La ET y otros vasoconstrictores, disminuyen sus niveles al nacimiento, favoreciendo de esta manera y en conjunto con los factores antes mencionados a una adecuada adaptación cardiovascular, con disminución y mantenimiento de las RVP en niveles bajos y fisiológicamente normales. Una vez logrado este cambio en las RVP y en los flujos, se puede considerar que se ha pasado de tener circulación fetal a la circulación del adulto, con una presión pulmonar resultante posterior al nacimiento y a los primeros días de vida de

aproximadamente 50% del valor medido al nacer o incluso del valor in útero.<sup>1, 3, 4, 11,17-19</sup>

La HTP es el resultado de una alteración o limitación para llevar a cabo los procesos fisiológicos requeridos para alcanzar una adaptación neonatal de forma satisfactoria desde el punto de vista hemodinámico y ventilatorio.<sup>1,4,13</sup> Uno de los procesos resultantes de esta inadecuada adaptación es la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido, que como se mencionó anteriormente puede deberse a diversas patologías y situaciones que se pueden presentar en la edad prenatal (uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por parte de la madre, neumonías in útero, asfixia, sufrimiento fetal), así como procesos propios de la época post-natal (Síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de adaptación pulmonar, sepsis, neumonía) y secundaria a otras entidades como policitemia, hipoplasia pulmonar, cardiopatías congénitas entre otras.<sup>1,4,13-20</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico la HTP se puede presentar con vascularización normal o anormal (Número de arteriolas pulmonares adecuado o disminuido) o bien con musculatura lisa vascular incrementada o normal. Es así como en Recién Nacidos (RN) que presentan al nacer una lesión aguda o bien depresión cardiorrespiratoria al nacimiento, y que requiere de algún tipo de maniobra de reanimación especial puede cursar con HTP, por maladaptación. Otros RN que pueden llegar a sufrir de hipoxia de forma crónica, con sufrimiento fetal e incluso restricción en el crecimiento intrauterino, estos presentan un incremento en la musculatura lisa vascular y por consiguiente HTP secundaria a esto.<sup>4, 12,17-23</sup>

Desde el punto de vista fisiobiológico se presenta como resultado de un desbalance entre las sustancias vasodilatadoras (O<sub>2</sub>, ON, PGI<sub>2</sub>) y las sustancias vasoconstrictoras (ET, otras), que llevan a un incremento en la vasoconstricción con un impedimento para la disminución inicial y adecuada de las resistencias vasculares pulmonares y por consiguiente a la presencia de hipoxemia e hipoxia tisular secundaria. Previamente a esta entidad se le conocía como "Circulación fetal persistente" nombre dado por los datos clínicos y fisiológicos, caracterizados por hipoxemia, presencia de corto circuitos de derecha a izquierda, sin presencia de cardiopatía congénita, pero por la ausencia de placenta es un término que se retiró y se ha dejado en desuso.<sup>8-14,16-25</sup>

La presentación clínica de la HTP se puede hacer evidente desde el nacimiento e incluso se puede presentar en los primeros días de vida, dependiendo esto de la causa o del padecimiento causal. Siendo en casos de asfixia perinatal de presentación casi inmediata post-natal, a diferencia de casos secundarios a un proceso séptico natal donde las manifestaciones clínicas se puede tardar un poco más en ser evidentes; el diagnóstico se debe sospechar y considerar en cualquier recién nacido con cianosis, en especial si esta cianosis se acompaña de hipoxemia, la cual no se puede correlacionar o se encuentra fuera de proporciones en relación a las alteraciones tanto clínicas (Polipnea, Retracciones, Quejido, Aleteo Nasal, Tiros Intercostales, Fatiga a la alimentación) como radiológicas de patología pulmonar. La cianosis es

persistente al aire ambiente y la hipoxemia a pesar de recibir oxígeno al 100% se mantiene, aunque puede presentar mejoría de la misma.<sup>1-4,13-20,22-25</sup>

Como pruebas diagnósticas clínicas, que se pueden realizar de forma sencilla y rutinaria en el área de cunero fisiológico y que no requiere de preparación alguna para el paciente esta la medición pre (miembro superior derecho) y post ductal (miembros pélvicos) de la saturación transcutánea, siendo la saturación preductal mayor en relación a la postductal aproximadamente 10%, así como la medición en gasometría arterial de Presión Arterial de Oxígeno, esperando por lo menos una diferencia de 20mmhg entre las dos mediciones, siendo mayor en la preductal en relación a la postductal, con esto se confirmaría la presencia de cortocircuito de derecha-izquierda.<sup>1,2,4-6,14,18</sup> Así también la prueba de hiperoxia (aporte de oxígeno al 100%, con medición de Pao<sub>2</sub>) puede ayudar a aclarar y descartar de forma indirecta la presencia de cardiopatía congénita cianótica y favorecer el diagnóstico de HTP. En aquellos con cardiopatía cianótica el incremento de Pao<sub>2</sub> posterior a la prueba no sobrepasa los 40mmhg, mientras que los valores que se alcanzan en pacientes con HTP pueden incluso superar los 100mmhg. (Exceptuando a los pacientes con sepsis o con hipoplasia pulmonar)<sup>1,4-6,20-24</sup>

Los estudios de imagen como las radiografías de tórax pueden ser normales, o mostrar cardiomegalia importante con disminución del flujo a nivel pulmonar o bien evidenciar datos de la patología pulmonar o sistémica desencadenante de la HTP. El ecocardiograma que en estos pacientes es el estudio de elección para diagnóstico y para seguimiento se debe realizar de forma temprana, logrando así confirmar el diagnóstico, además facilita la exclusión de cardiopatías congénitas o defectos estructurales cardíacos; también nos permite determinar la función ventricular, así como las velocidades de flujo a través del conducto arterioso. La medición directa de la presión pulmonar por medio de cateterismo cardíaco no se debe realizar en estos pacientes críticos por el gran riesgo de descompensación así como el incremento en la morbi y mortalidad asociado a ello.<sup>22-25</sup>

Desde la primera descripción de esta entidad, hasta la actualidad se han modificado de forma drástica las estrategias terapéuticas; teniendo en cuenta que son pacientes extremadamente lábiles y por consiguiente que ante cualquier estímulo se puedan manifestar con hipoxemia y deterioro clínico, por esta razón se ha dado importancia a evitar la manipulación y la estimulación innecesaria a estos pacientes, como consecuencia la fisioterapia pulmonar, la aspiración de secreciones, son acciones y procedimientos que están contraindicados y solo se deben llevar a cabo en casos realmente necesarios y de la forma más sutil posible.<sup>1,4-6,14,19-25</sup>

Como principio general se debe iniciar el tratamiento buscando solucionar la causa que lleve a una inadecuada disminución en las resistencias vasculares pulmonares y por ende la causa de la HTP.<sup>1, 2, 12,14-17,21-25</sup> Así, debemos evitar la presencia de hipoxia, acidosis e hipotensión ya que todos estos son factores que incrementan y favorecen aun más la vasoconstricción pulmonar. Los pacientes con sospecha de sepsis requieren de inicio esquemas antibióticos agresivos, con adecuada expansión de volumen circulante y en caso de ser requerido el uso de soporte y apoyo inotrópico. En casos donde la HTP es

desencadenada por aspiración de meconio, se busca la adecuada expansión pulmonar y el uso de forma temprana de Surfactante Pulmonar.<sup>8-10,14-25</sup>

Se deben brindar cuidados propios de un recién nacido que requiere manejo en la terapia intensiva dentro de los que se incluyen acceso venoso central, vía arterial para monitorización de estado hemodinámico de forma invasiva, así como para acceso a sangre arterial para control de oxemias, monitorización de signos vitales así como de trazo electrocardiográfico, saturación transcutánea de oxígeno de forma pre y post ductal, control térmico adecuado, aporte de líquidos y de electrolitos mínimos requeridos para mantener el estado hidroelectrolítico y metabólico adecuado.<sup>8-18</sup>

La ventilación es otro factor de gran importancia que debe modificarse para limitar y disminuir la presencia de hipoxia y de daño pulmonar, para lo cual se han descrito diversos tipos de estrategias ventilatorias, siendo todas estas encaminadas a disminuir el Co<sub>2</sub> (30-35mmhg) y de esta forma incrementar el pH, hasta valores de alcalosis y así lograr vasodilatar el lecho vascular pulmonar, pero es una estrategia que se debe llevar con reserva, ya que estados de hipocarbia persistente se han asociado a vasoconstricción a nivel cerebral y a depresión de la función miocárdica.<sup>16-20,22-25</sup>

Dentro de las estrategias ventilatorias, la ventilación de alta frecuencia, es una forma efectiva y segura, al disminuir las presiones pico ventilatorias y maximizar el reclutamiento y la expansión pulmonar, así también es importante para lograr disminución y control en valores de Co<sub>2</sub>.

El apoyo inotrópico es requerido en cerca del total de los pacientes con esta entidad, esto por la presencia de bajo gasto cardíaco por disfunción ventricular en especial de cavidades izquierdas que resulta de no ser tratada en hipoxia tisular.<sup>12-16,25</sup>

A pesar de haber evolucionado en los últimos 10-15 años las estrategias terapéuticas para el control y resolución de la HTP la mortalidad se mantiene en rangos del 10-20%. La Ventilación con Membrana Extracorpórea (ECMO), ha demostrado ser de gran utilidad para el control, pero a su vez se han generado terapias “alternativas” como la Ventilación de Alta Frecuencia, uso de Surfactante y el Oxido Nítrico Inhalado (ONi) para buscar disminuir la necesidad de ECMO, pero estas estrategias alternativas han mostrado en el mejor de los casos un porcentaje de falla de hasta 30%, siendo este el caso específico del ONi. Además del porcentaje de falla que no es despreciable se debe sumar y tener en cuenta el alto costo de este tipo de terapias, así como la incapacidad o la falta de tecnología suficiente para llevar estas estrategias de tratamiento a todas las regiones y poblaciones, incrementando esto la mortalidad y morbilidad (alteraciones en neurodesarrollo y alteraciones auditivas).<sup>6,14,24,25</sup>

Por estas razones durante los últimos años, se han buscado de forma intencionada, vasodilatadores pulmonares selectivos y efectivos con pocos o ningún efecto adverso.

Dentro de estos vasodilatadores se encuentra el Sildenafil, primer inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (FDE5)<sup>17, 18,24-41</sup>, medicamento que inicialmente fue creado como anti-anginoso y para tratamiento de la disfunción eréctil en adultos<sup>26, 28, 37, 38,41</sup>, recientemente se ha visto que tiene actividad también a nivel de lecho

vascular pulmonar generando vasodilatación de forma selectiva sin afectar la vasculatura sistémica, ya que se han encontrado concentraciones altas de FDE5 a nivel pulmonar. Siendo administrado durante los últimos 5-6 años a nivel mundial de forma oral a la población neonatal como parte de las estrategias de tratamiento para la HTP, sin contar de forma reciente con estudios aleatorizados que confirmen su utilidad y seguridad.<sup>17, 18, 26, 27, 30, 33, 37,40</sup>

El Sildenafil produce vasodilatación incrementando el guanosin-monofosfato ciclico (GMPc), inhibiendo la función de la FDE5, la cual se encarga de la degradación del GMPc a GMP. LA FDE5 es un importante regulador de la vasodilatación inducida por el ON en edad postnatal a nivel pulmonar, pero con su inhibición se logra la misma vasodilatación pulmonar aun en ausencia de endotelio funcional y a su vez potencia la respuesta al ON exógeno. Múltiples estudios en población neonatal han mostrado su efecto en la vasodilatación de las arterias pulmonares y en permitir el descenso de las resistencias vasculares pulmonares, así también como para prevenir el rebote al retiro del ONi y para reducir la duración de la ventilación mecánica.<sup>13, 14, 17, 18, 24,25-29</sup>

Hasta la fecha solo existe un estudio clínico aleatorizado, con una muestra pequeña de pacientes donde se confirmó la efectividad y la buena tolerancia al medicamento y la facilidad para la administración con pocos efectos adversos en la población neonatal. Siendo esta terapia utilizada como única al no contar con los recursos para dar los esquemas terapéuticos ya conocidos (ECMO, ONi, Ventilación alta frecuencia). Las dosis utilizadas seguridad y efectividad fueron entre 1-2mg/kg por dosis cada 6 horas, con disminución en requerimientos de ventilación mecánica, así como con mejoría en índices de oxigenación y en sobrevida en la población neonatal afectada.<sup>30</sup>

vascular pulmonar generando vasodilatación de forma selectiva sin afectar la vasculatura sistémica, ya que se han encontrado concentraciones altas de FDE5 a nivel pulmonar. Siendo administrado durante los últimos 5-6 años a nivel mundial de forma oral a la población neonatal como parte de las estrategias de tratamiento para la HTP, sin contar de forma reciente con estudios aleatorizados que confirmen su utilidad y seguridad.<sup>17, 18, 26, 27, 30, 33, 37,40</sup>

El Sildenafil produce vasodilatación incrementando el guanosin-monofosfato cíclico (GMPc), inhibiendo la función de la FDE5, la cual se encarga de la degradación del GMPc a GMP. LA FDE5 es un importante regulador de la vasodilatación inducida por el ON en edad postnatal a nivel pulmonar, pero con su inhibición se logra la misma vasodilatación pulmonar aun en ausencia de endotelio funcional y a su vez potencia la respuesta al ON exógeno. Múltiples estudios en población neonatal han mostrado su efecto en la vasodilatación de las arterias pulmonares y en permitir el descenso de las resistencias vasculares pulmonares, así también como para prevenir el rebote al retiro del ONi y para reducir la duración de la ventilación mecánica.<sup>13, 14, 17, 18, 24,25-29</sup>

Hasta la fecha solo existe un estudio clínico aleatorizado, con una muestra pequeña de pacientes donde se confirmó la efectividad y la buena tolerancia al medicamento y la facilidad para la administración con pocos efectos adversos en la población neonatal. Siendo esta terapia utilizada como única al no contar con los recursos para dar los esquemas terapéuticos ya conocidos (ECMO, ONi, Ventilación alta frecuencia). Las dosis utilizadas seguridad y efectividad fueron entre 1-2mg/kg por dosis cada 6 horas, con disminución en requerimientos de ventilación mecánica, así como con mejoría en índices de oxigenación y en sobrevida en la población neonatal afectada.<sup>30</sup>

## **2. JUSTIFICACION**

La incidencia de la Hipertensión Pulmonar Neonatal, varía de forma importante según los reportes mundiales desde 0.43 casos por cada 1000 hasta cerca de 7 casos por cada 1000 recién nacidos vivos. En nuestra institución la incidencia se encuentra alrededor de 4 a 6 casos por cada 1000 recién nacidos vivos afectando a RN tanto pretermino como de término.

Una de las estrategias terapéuticas de fácil acceso y de bajo costo en relación a los esquemas de tratamiento considerados como óptimos (ECMO, ONi, Ventilación de alta Frecuencia), es el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil), el cual cuenta con reportes favorables con respecto a su uso y respuesta terapéutica pero son con administración endovenosa. En nuestro país y en Suramérica no se cuenta con esta presentación, así que su uso ha sido de forma oral con resultados alentadores y también favorables, a pesar de no contarse con suficientes reportes que lo respalden.

## **3. OBJETIVO**

Describir la experiencia en el uso de Sildenafil oral, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal, en pacientes atendidos en el Hospital Medica Sur de enero de 2006 a diciembre de 2007.

#### **4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

#### **5. MATERIALES Y METODOS**

**5.1 Revisión de la Literatura:** Se realizó una revisión sistemática de todos los artículos científicos indexados, utilizando los términos Hipertensión Pulmonar Neonatal y Sildenafil, de los últimos 10 años.

**5.2 Universo:** Pacientes Neonatales atendidos en Hospital Medica Sur en el periodo comprendido de enero de 2006 a diciembre de 2007 con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar de Recién Nacido.

**5.3 Criterios de Inclusión:** Se incluyeron a todos los pacientes en edad neonatal con diagnóstico Ecocardiográfico de hipertensión arterial pulmonar y que hayan recibido manejo con Sildenafil vía oral, en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2006 a diciembre de 2007.

**5.4 Criterios de Exclusión:** Todos aquellos con diagnóstico de HTP con cardiopatía congénita asociada o con diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria o malformaciones congénitas asociadas. Así mismo todo aquel paciente que no recibió Sildenafil vía oral.

**5.5 Tamaño de la Muestra:** Será determinada por periodo de tiempo de enero de 2006 a diciembre de 2007.

## **6. RESULTADOS**

En Nuestro estudio, se lograron analizar un total de 10 registros de recién nacidos atendidos en Hospital Medica Sur, los cuales se representan en la tabla 2. Llama la atención la atención la mayoría de pacientes masculinos así mismo, como mayor presencia de recién Nacidos de pretermino en relación a los de término.



**Tabla 2. Datos demográficos de la población estudiada**

Caso	Edad Gest.	Vía de Nac.	APGAR	Peso	Talla
1	37.1	Cesárea	09...09	2810	48
2	40	Cesárea	08...09	3150	50
3	37	Cesárea	08...09	2630	45.5
4	38	Cesárea	08...09	2460	48
5	36	Cesárea	09...09	2880	50
6	31	Cesárea	07...08	1140	37.5
7	36	Cesárea	08...09	2990	48
8	36	Cesárea	05...07	2360	46
9	26	Cesárea	07...NV	1180	37
10	35	Parto	09...09	2050	42
Promedio	35.4			2365	45.2
Rango	28-40			1140-3150	37.5-50

En la tabla 3 se muestran las fechas de inicio de Sildenafil así como su relación con las fechas de realización de los Ecocardiogramas, tanto el inicial como el de control posterior al inicio del tratamiento y las dosis mínimas de inicio y la dosis máxima que se alcanzó durante la hospitalización.

**Tabla 3. Día de inicio de Sildenafil, dosis y Ecocardiograma de control**

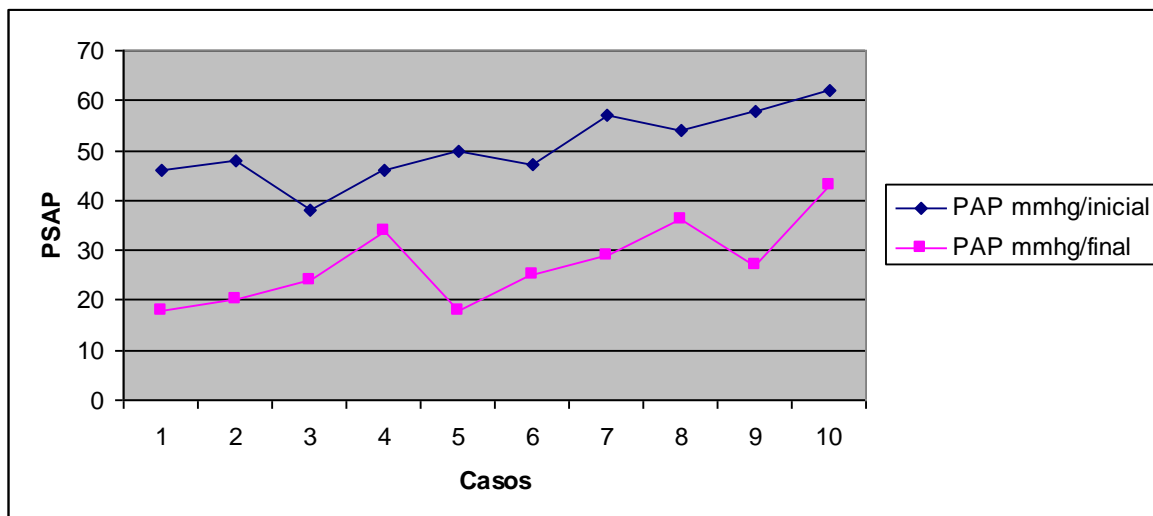
Caso	Eco-días de Vida	Sildenafil día inicio	Sildenafil dosis mgkgd	Eco. control /días	Eco. Post inicio de sildenafil
1	8	9	0.3 a 0.6	12	3 día
2	3	3	0.3 a 0.5	6	3 día
3	2	2	0.3 a 0.5	6	4 día
4	1	10	0.3 a 2.0	15	5 día
5	2	6	0.3 a 1.0	10	4 día
6	2	7	0.3 a 1.5	17	10 día
7	1	1	0.3 a 0.7	3	3 día
8	1	1	0.3 a 2.0	3	3 día
9	6	6	0.3 a 0.5	9	3 día
10	2	2	0.3 a 0.5	4	4 día

En la tabla 4 se muestra los valores medidos por Ecocardiograma de la presión arterial pulmonar, previo al inicio de Sildenafil y los valores de control, que se tomaron entre la primera y segunda semana después al inicio del mismo. Se demuestra una disminución importante en los valores de cada uno de los pacientes, mostrándose en promedio una disminución de 23.2mmhg.

**Tabla 4. Valores de Presión Arterial Pulmonar. Pre y Post Sildenafil**

Caso	PAP M <sup>a</sup> /inicial	PAP M <sup>a</sup> /final
1	46	18
2	48	20
3	38	24
4	46	34
5	50	18
6	47	25
7	57	29
8	54	36
9	58	27
10	62	43
Promedio	50.6	31.8
Rango	38-62	18-48

**Grafico 1. Valores Pre y Post Sildenafil de Presión Arterial Pulmonar**

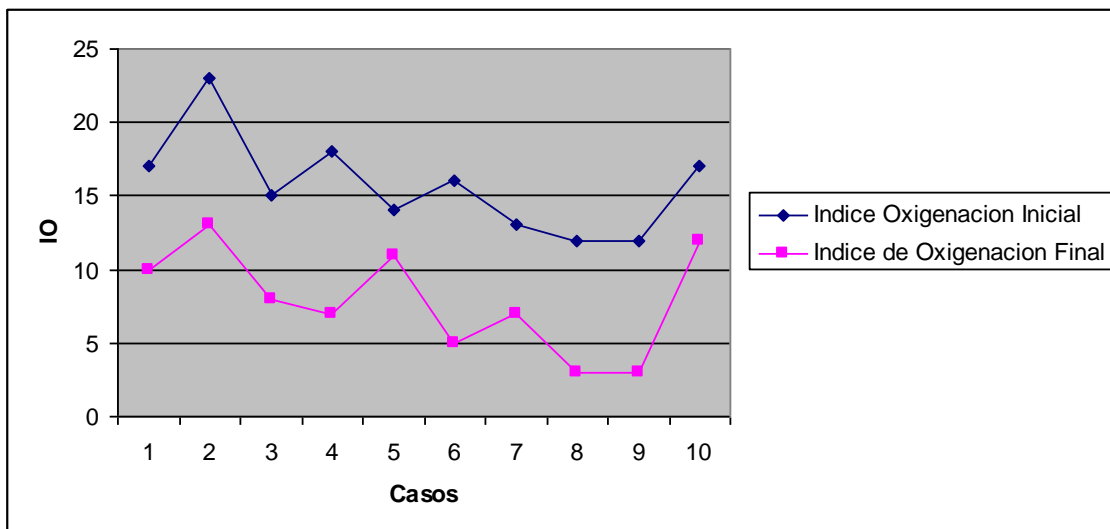


En la tabla 5, se muestra los valores de Índice de Oxigenación ( $F_{iO_2} \times \text{presión Media de la vía Aérea} \times 100 / \text{presión arterial de Oxígeno}$ ), previo al inicio de Sildenafil y posterior a su inicio (en los días 3-5 de tratamiento). Mostrando que así como disminuye el valor por Ecocardiograma de la presión de la arteria pulmonar, también se hace evidente la disminución de datos mas objetivos como el índice de oxigenación, lo que demuestra mejoría en la oxigenación y menores requerimientos de oxígeno y de presiones a nivel pulmonar por parte de la asistencia ventilatoria.

**Tabla 5. Valores de Índice de Oxigenación Pre y Post Sildenafil**

Caso	Índice Oxigenación Inicial	Índice de Oxigenación Final
1	17	10
2	23	13
3	15	8
4	18	7
5	14	11
6	16	5
7	13	7
8	12	3
9	12	3
10	17	12
Promedio	15.7	7.9
Rango	12-23	3-13

**Gráfico 2. Valores de Índice de Oxigenación Pre y Post Sildenafil**



Tanto la grafica 1 como la grafica 2 muestran la mejoría y disminución en los rangos de PASP y de IO respectivamente en todos los casos estudiados y que recibieron manejo con Sildenafil vía Oral.

De los casos estudiados, 3 de ellos requirieron manejo con Ventilación Mecánica (casos 2-6-9), de los cuales 2 con ventilación mecánica convencional (casos 2-6) y uno con Ventilación de Alta frecuencia, quien además recibió ONi (caso 9). El tiempo promedio de ventilación asistida fue de 5 días, y el ONi se utilizo durante 42 hrs., con dosis máxima de 20ppm.

Así mismo desde el punto de vista cardiovascular, 6 pacientes requirieron apoyo aminergico, todos ellos recibieron Milrinona (inhibidor de la Fosfodiesterasa III) con dosis máximas de 0.50mcgkgmin, y se dio durante 7 días en promedio.

El Sildenafil se administro vía oral a todos los pacientes posterior a su preparación, por sonda orogástrica, sin complicaciones, diluido en agua bidestilada estéril. El inicio del tratamiento con Sildenafil se llevo a cabo en promedio entre el 4-5 días de vida (rango 1-10 días), con dosis iniciales de 0.3mgkg dosis cada 6 horas, incrementándose de ser requerido cada 24-48 horas hasta alcanzar el efecto deseado, siendo la dosis máxima alcanzada en 2 pacientes la de 2mgkgdosis.

Todos nuestros pacientes fueron egresados de la Terapia Intensiva Neonatal aun recibiendo Sildenafil Oral, y seguidos en la consulta externa por parte de Cardiólogo Pediatra para su disminución y seguimiento. Además no se registraron complicaciones secundarias al uso de Sildenafil, el tiempo de estancia de nuestros pacientes fue en promedio de 25.4 días (Rango 7-86 días) siendo los 2 casos de prematuros extremos los que requirieron el mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.

## 7. DISCUSION

Nuestro estudio, realizado de forma retrospectiva y observacional, reunió un total de 10 pacientes con diagnóstico clínico y confirmado por Ecocardiograma de Hipertensión Pulmonar Neonatal, siendo todos los pacientes nacidos en el Hospital Medica Sur, y atendidos por personal medico de la Unidad de Neonatología del mismo hospital.

Del total de pacientes, 4 de ellos fueron recién nacidos de termino (37-41.6 semanas de gestación), 4 recién nacidos pretermino tardíos (34-36.6 semanas de gestación) y 1 prematuro (31 semanas de gestación) y 1 prematuro extremo (26 semanas). Todos ellos recibieron después del diagnóstico confirmado de HTP, recibieron Sildenafil oral, con mejoría de los valores de Presión Arterial Sistólica Pulmonar (PASP) por ecocardiograma y con mejoría en los IO. Todo esto sin hipotensión sistémica o eventos adversos notificables.

Como se ha visto la HTP neonatal, se puede presentar como un amplio espectro clínico de severidad y con complicaciones múltiples que incluyen incluso la muerte.<sup>1, 2, 4, 5,8-11,14-17, 24, 25,30</sup>

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el Sildenafil oral puede asociarse con mejoría clínica y paraclínica (ecocardiograma, gasometría arterial), tanto en pacientes que recibieron ventilación de alta frecuencia y ONi, así como en aquellos que se manejaron de manera conservadora.

Nuestra sobrevida fue de 100%, teniendo en cuenta incluso la presencia de pacientes de bajo peso y de peso extremadamente bajo al nacer, mismos de quienes no se cuenta en la literatura con reportes, ni de presencia de HTP y mucho menos de esquemas de manejo en esta población con adecuada respuesta y sin presencia de complicaciones, aunque también la muestra y la población estudiada fue poca.

El descenso en los valores de PSAP medidos pre y post Sildenafil fue en promedio de 23.2 mmHg, presentándose descensos en todos los pacientes sin diferencia de dosis administrada, ni terapia adyuvante, con medición por ecocardiografía entre la primera y segunda semana de tratamiento.

Así mismo se observo disminución en los valores de IO en promedio de 6.1, con disminución en todos los pacientes, en controles realizados al quinto día de tratamiento con Sildenafil oral.

En este estudio no se busco evaluar el efecto del Sildenafil oral sobre el uso de ONi, ni su utilidad para el destete del mismo, como se ha demostrado en otras publicaciones con el uso de Sildenafil endovenoso.

## 8. CONCLUSIONES

- El Sildenafil administrado por vía oral es de gran utilidad para el manejo de pacientes con Hipertensión Pulmonar en la edad Neonatal.
- El uso de Sildenafil favorece la reducción de las Resistencias Vasculares Pulmonares.
- El Uso adecuado de Sildenafil por vía oral disminuye la Presión sistólica de la Arteria Pulmonar.
- El índice de Oxigenación también muestra disminución en sus valores, asociado esto al uso de Sildenafil.
- La respuesta observada es similar en pacientes de término, así como en preterminos tardíos y en preterminos.
- No se observaron efectos secundarios, o adversos en los pacientes analizados.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E, Zipes D, Libby P y Cols. Heart Disease. Ed 6, Saunders Mexico 2001 Pp 45-82, 1908-1936.
2. Rudolph C, Rudolph A, Hostetter M y Cols. Rudolph's Pediatrics. Ed 21, McGraw-Hill. Mexico 2003 Pp 183-184, 1840-1841.
3. Moore K y Cols. Embriologia Clinica. Ed 6, McGraw-Hill Mexico 1999.
4. Long WA. Fetal and Neonatal Cardiology. WB Saunders 1989. Pp 627-655.
5. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting Geneva. 1975: 7-45.
6. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Clin Chest Med 2007;28:1-22.
7. Simonneau G, Galie N, Rubin L. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004; 43:5-12.
8. Berger S, Konduri GG. Pulmonary Hypertension in Children: The Twenty-First Century. Pediatr Clin N Am 2006; 53:961-987.
9. Widlitz A, Barst R. Pulmonary artery hypertension in children. Eur Respir J 2003;21:155-176.
10. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-223.
11. Taeusch HW, Ballard RA y Cols. Avery's Diseases of the Newborn. Ed 7, Saunders Mexico 1998 Pp 541-575, 711-764.
12. Cassalet G, Patarroyo MC y Cols. Manual de Cuidado Intensivo Cardiovascular Pediatrico. Editorial Distribuna 2006. Pp 135-142.
13. Spitzer AR y Cols. Intensive Care of the Fetus and the Neonate. Ed 2. Elsevier Pp 577-586.
14. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. Paediatric Respiratory Reviews 2005; 6:111-116.
15. Walsh-Sukis MC, Tyson JE, Wright LL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105: 14-20.
16. Fox WW, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. J Pediatr 1983;103: 505-514.
17. Boden G, Bennett C. The management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Current Paediatrics 2004; 14: 290-297.
18. Hoehn T. Therapy of pulmonary hypertension in neonates and infants. Pharmacology & Therapeutics 2007; 114: 318-326.
19. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. Arch Dis Child 2005;90: 92-98.
20. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. J Am Coll Cardiol 1995;25:466-74.
21. Barst RJ. Pulmonary hypertension: Past, present and future. Annals of Thoracic Medicine 2008;3:1-4.
22. Rubenfire M, Bayram M. Pulmonary Hypertension in the Critical Care Setting: Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Crit Care Clin 2007;23:801-834.
23. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:40s-47s.

24. Rubin L. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:7s-10s.
25. Ganesh Kondury G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004;591-611.
26. Abrams D, Schulze-Neick I. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:1-2.
27. Sola A, Baquero H. Oral Sildenafil in Neonatal Medicine " Tested in adults also used in neonates" *An Pediatr* 2007;66:167-176.
28. Ghofrani HA, Osterloh IH. Sildenafil: From angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:689-702.
29. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002;56:453-459.
30. Baquero H, Soliz A, Neira Freddy. Oral Sildenafil in Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A pilot Randomized Blinded Study. *Pediatrics* 2006;117:1077-1083.
31. 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;165:1098-1102.
32. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK. Clinical efficacy of sildenafil in primary hypertension: a randomized placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-1159.
33. Michelakis E, Tymchak W. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-2403.
34. Mikhail GW, Prasad SK, Li W. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid term effects. *Eur Heart J* 2004;25:431-436.
35. Garcia Martinez E; Ibarra I, Perez Navero JL. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *An Pediatr* 2003;59:110-113.
36. Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2003;88:827-828.
37. Humpl T, Reyes JT, Holtby H. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3274-3280.
38. Filan PM, McDougall PN. Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paedia and Child Health* 2006;42:219-220.
39. Ladha F, Bonnet S, Eaton F, Hashimoto K. Sildenafil improves alveolar growth and pulmonary hypertension in hyperoxia-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:750-756.
40. Michelakis ED, Tymchak W. Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-2069.
41. Michelakis ED, Tymchak W. Sildenafil: from the bench to the bedside. *Canadian Medical Association Journal* 2000;163:1171-1175.