

# Tratamiento con sildenafil en una niña con hipertensión pulmonar: El caso de una preescolar

(Sildenafil treatment in a child with pulmonary hypertension: The case of a toddler)

Antonio E González Font,\* Martín Aguilar Apodaca,\* Rocío Rodríguez Méndez\*

## RESUMEN

El propósito de este reporte es describir la experiencia clínica y el seguimiento relacionado con la respuesta al tratamiento de una niña con hipertensión arterial pulmonar (HTP); al nacer tuvo varias anomalías congénitas del corazón (comunicación interauricular y persistencia del conducto arterioso) y hernia diafragmática de Bochdalek. A los dos días de nacida fue llevada a cirugía para corrección de la hernia y a los seis meses de edad se le corrigieron las malformaciones cardíacas. A los 22 meses de edad se le hizo el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HTP) sin respuesta al tratamiento convencional, por lo que se le inició tratamiento con sildenafil a 2 mg/kg/dosis cada seis horas, obteniendo una buena respuesta. Un año después de iniciado el tratamiento ha mostrado una progresiva mejoría clínica y ecocardiográfica. A los tres años se halla asintomática.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar, ecocardiograma, sildenafil, tratamiento.

## SUMMARY

The purpose of this report is to describe the clinical experience and the following related treatment of the response to the girl to the for heart pulmonary hypertension (HPT). She was born with congenital heart diseases (interauricular communication and arterious conduit persistence) and a Bochdalek's diaphragmatic hernia. Two days after she born had a surgery for the correction of hernia and when she had six month age had other surgery in order to correct the heart malformations. At 22 months age diagnosis of heart pulmonary hypertension (HPT) was done and sildenafil treatment was started at 2 mg/kg/dose every six hours with a good response. A year after with this treatment she had a progressive clinical respond and there was an echocardiographic improvement. At the three years of age she is asymptomatic.

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension, pediatrics, echocardiogram, sildenafil.

Hasta años recientes el tratamiento usual de la hipertensión pulmonar (HTP), con digoxina, furosemide y bloqueadores de los canales de calcio, mejoraba la sintomatología de los pacientes pero no daba los resultados deseables, ni ofrecía una mayor sobrevida a largo plazo;<sup>1-4</sup> sin embargo, desde hace tres lustros empezaron a aparecer nuevos medicamentos para corregir la disfunción endotelial,<sup>5-8</sup> entre éstos el sildenafil, antagonista selectivo de la fosfodiesterasa 5 que degrada el 3'5-AMP cíclico<sup>7,9</sup> y tiene un doble efecto en el lecho vascular pulmonar: como vasodilatador y antiproliferativo, lo que aumenta la concentración tisular disponible de óxido nítrico, mejorando los síntomas de HTP y facilitando la regresión de las alteraciones anatómicas y hemodinámicas.<sup>6-10</sup> Es por

esto que el empleo del sildenafil se ha incorporado a los medicamentos de uso frecuente en neonatos con HFP. El caso que aquí se describe ejemplifica sus bondades.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

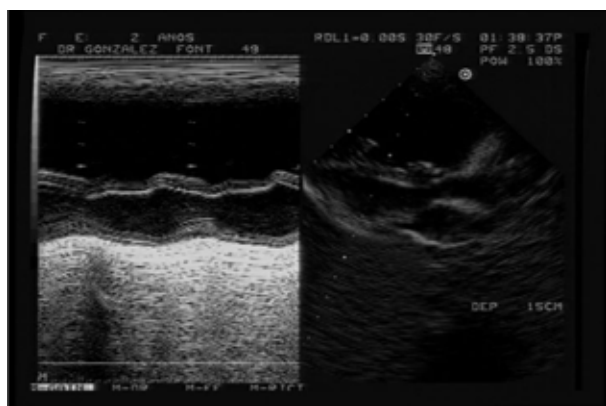
Niña de 5 años de edad con antecedentes de haber nacido a término con cardiopatía congénita y hernia diafragmática de Bochdalek. A los dos días de vida se le intervino para corregir la hernia del diafragma, su evolución fue satisfactoria y egresó después de una semana de hospitalización. Fue dada de alta asintomática, con buena mecánica respiratoria y con tratamiento a base de digoxina, furosemida y captopril por la persistencia del conducto arterioso, la comunicación interauricular (PCA y CIA) e hipertensión pulmonar (HTP).

\* Hospital General de Durango.

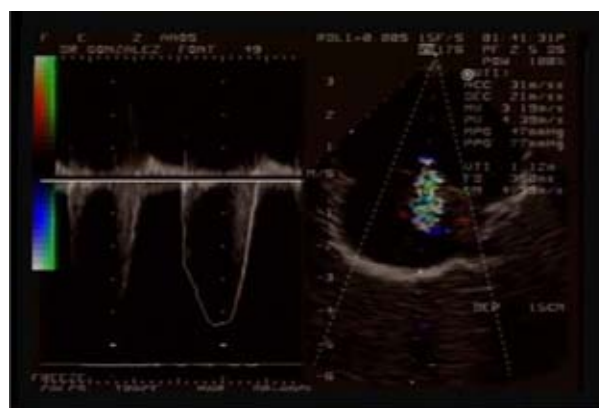
A los seis meses de edad es sometida a cirugía para la corrección de sus anomalías cardíacas en el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Es dada de alta, asintomática pero con trazos ecocardiográficos que indican la presencia de HTP, por lo que se mantiene el tratamiento y se le adiciona nifedipino.

Acude a consulta cuando tenía 22 meses de edad con manifestaciones de hipertensión pulmonar severa, a pesar del tratamiento que ha recibido desde los 6 meses de edad. Se aprecia retardo ponderal y de estatura, con cianosis central, dificultad respiratoria, fatiga fácil y sumamente irritable. Al examen físico se aprecia abombamiento precordial, latido epigástrico palpable, con segundo ruido intenso y soplo sistólico III/VI regurgitante en el foco tricuspídeo y hepatomegalia de 4 cm. Con estos hallazgos se decide hospitalizarla iniciando tratamiento con sildenafil oral, a dosis de 1 mg/kg/dosis, incrementándola a 2 mg/kg/dosis a las 72 horas. Se le mantiene hospitalizada durante 5 días y en ese lapso se le suspende el nifedipino y captopril. Egresó con estos medicamentos y se le da seguimiento en la consulta externa cada 15 días y cada mes, y finalmente, de manera trimestral.

Volviendo a los estudios hechos a su ingreso al hospital, se le hace un ecocardiograma bidimensional con Doppler pulsado continuo y a color (con equipo Ultramar 7A® y transductor de 3.5 MHz) en el cual se aprecia una importante dilatación de ventrículo derecho (VD), el ventrículo izquierdo (VI) poco desarrollado (*Figura 1*) e insuficiencia tricuspídea severa con gradiente sistólico de 77 mmHg (*Figura 2*). Posteriormente se le repitieron estos estudios cada tres meses para ver su evolución. La evolución fue lenta pero en sentido satisfactorio, sin necesidad de ser internada nuevamente; aún se le mantiene



**Figura 1.** Ecocardiograma modo M y bidimensional, al inicio del tratamiento, mostrando el ventrículo derecho dilatado y el izquierdo poco desarrollado.



**Figura 2.** Ecocardiograma Doppler color al inicio del tratamiento, con gradiente tricuspídeo de 77 mmHg.

con sildenafil, ajustando la dosis de acuerdo a su incremento ponderal.

A los 3 años de iniciar el tratamiento la paciente se revaloró, encontrándosele asintomática y con notable mejoría en su desarrollo ponderal y de su estatura: ambos adecuados a su edad; no presentaba cianosis, su capacidad funcional había mejorado en forma notable, pues era capaz de correr, subir escaleras y no mostraba signos de dificultad respiratoria, ni fatiga.

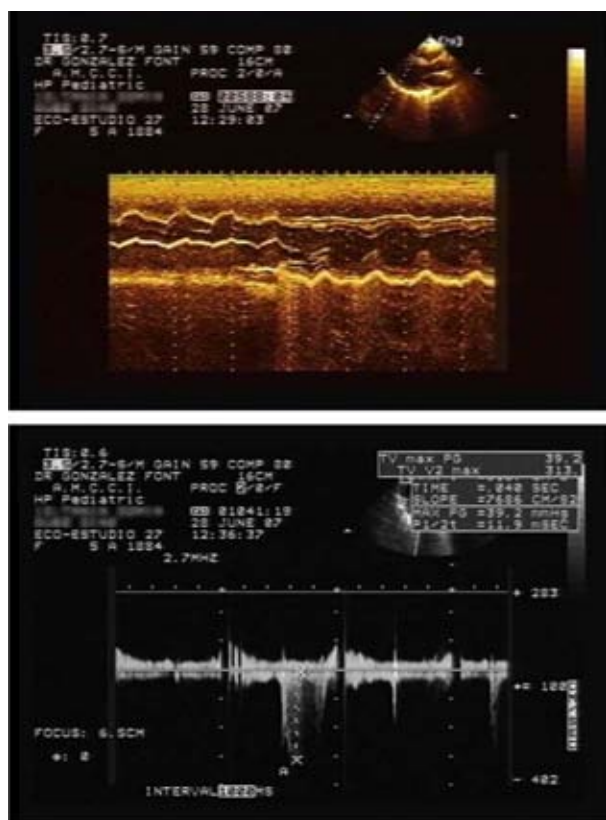
A la exploración ya no se aprecia el abombamiento precordial, el latido epigástrico, ni la hepatomegalia: aunque el segundo ruido se mantiene aún «intenso» y persiste el soplo; ambos han perdido intensidad.

En esta ocasión se le hizo nuevo ecocardiograma bidimensional con el mismo equipo, registrando disminución de la insuficiencia tricuspídea con reducción del gradiente sistólico hasta 39 mmHg (*Figura 3*).

## DISCUSIÓN

La HTP es una entidad poco frecuente en los niños, pero se reporta cuando tienen afecciones como la hernia diafragmática: por interferir en el desarrollo de la circulación pulmonar del pulmón ipsilateral, lo que predispone a los niños a tener este padecimiento. Es por eso que si un niño tiene este antecedente y además nace con una cardiopatía congénita que incrementa el flujo pulmonar (que por sí solo es un factor que incide en la presión pulmonar), es lícito pensar en la posibilidad de que desarrolle un problema de HTP,<sup>1-4</sup> como ocurrió en esta niña.

Como en otras enfermedades, las manifestaciones clínicas de la HTP varían en los niños, pero cuando el trastorno es severo predominan los siguientes signos: cianosis, dificultad respiratoria, cansancio fácil y pobre



**Figura 3.** Arriba. Ecocardiograma modo M y bidimensional a los tres años de tratamiento: Ventrículo derecho y ventrículo izquierdo prácticamente normales. Abajo. Ecocardiograma Doppler color a los tres años de tratamiento: gradiente tricuspídeo de 39 mmHg.

ganancia de peso; en el examen clínico los signos más frecuentes y notorios son la presencia de un segundo ruido único fácilmente audible y de un soplo sistólico regurgitante, debido a la insuficiencia tricuspídea. En ocasiones, las manifestaciones pueden situarse en un umbral subclínico y los pacientes debutar con un episodio de insuficiencia ventricular derecha, síncope e incluso muerte súbita.<sup>1-4</sup>

Las alternativas de diagnóstico de la HTP son diversas. Entre los procedimientos considerados como no invasivos, están: el ecocardiograma bidimensional con Doppler, que ha mostrado ser el más útil y práctico,<sup>3,11</sup> cuya ventaja adicional es que permite plantear el diagnóstico etiológico del padecimiento; es, sin duda, un instrumento valioso, no sólo para el diagnóstico sino también para dar con más precisión un pronóstico a los padres, como en esta niña. Si bien es cierto que el cateterismo cardiaco se considera, por algunos, como el estándar de oro para el diagnóstico y para la etiología de la HTP,<sup>1-4</sup> los riesgos

y el costo que implican estos procedimientos impiden usarlo de manera sistemática.

En cuanto al tratamiento, el empleo rutinario de digtálicos, diuréticos, anticoagulantes y antagonistas del calcio, en el tratamiento de la HTP, ha sido desplazado ante las bondades de medicamentos como nifedipina y el diltiacem, que se emplean en los enfermos que muestran una prueba positiva de reactividad vascular pulmonar aguda (lo que representa 30% de los niños con HTP).<sup>1-6</sup> No obstante, la evolución a mediano y largo plazo ha sido poco satisfactoria.

En cambio, la ventaja que tiene el sildenafil es debido a que actúa bloqueando sustancias, como la endotelina y tromboxano A2, que tiene un efecto vasoconstrictor y que predisponen a remodelación vascular; al mismo tiempo, este medicamento favorece un incremento de óxido nítrico, con su consiguiente efecto vasodilatador y antiproliferativo.<sup>1-8</sup> Es conveniente también señalar que el sildenafil bloquea la fosfodiesterasa 5, por lo que es de mayor utilidad en la corrección de HTP. Por ésta y otras razones se ha empleado en niños<sup>6,7,11-17</sup> aun en la etapa neonatal.<sup>10</sup>

Con base a las experiencias obtenidas en el manejo de la HTP por diversos autores ya citados y dado el serio deterioro clínico que mostraba la niña de este estudio y por sus alteraciones ecocardiográficas, se decidió iniciar su tratamiento con sildenafil, con esperanza de lograr que pudiese mejorar su condición física y pudiese mejorar su pronóstico. Fue así que se inició con sildenafil a la dosis de 1 mg/kg de peso/dosis cada 6 horas; al no observar la respuesta deseada se aumentó la dosis hasta lograr una respuesta clínica positiva, acorde con lo reportado por otros autores.<sup>6,7,11-17</sup> La mejoría se dio en forma progresiva, sin necesidad de ser hospitalizada. Mejoró de manera evidente su capacidad funcional y aunque ésta no se cuantificó, no podía desplazarse sin dar muestras de manifestaciones de fatiga e insuficiencia respiratoria; después del tratamiento podía subir escaleras sin dar muestra de fatiga. Sin embargo, cabe hacer mención de que la alteración en los trazos ecocardiográficos empezaron a mostrar cambios positivos dos años después de iniciado el tratamiento, lo que va de acuerdo con el restablecimiento de las anomalías anatómicas producidas por esta enfermedad, como ha sido señalado en otros estudios.<sup>13-18</sup>

## Referencias

1. Rashid A, Ivy D. Severe pediatric pulmonary hypertension: New Management Strategies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 92-98.
2. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Reese H et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe

- persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatric Research* 1996; 39(4) Supplement 2: 222.
3. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Moss and Adams. *Heart disease in infants, children and adolescents*. Seventh Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, 2008: 1322.
4. Doyle RL. Early diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Medscape Pulmonary Medicine* 2005; 9(1).
5. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004; 110: 660-5.
6. Ivy DD, Griebel JL, Kinsella JP, Abman SH. Acute hemodynamic effects of pulsed delivery of low flow nasal nitric oxide in children with pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1998; 133(3): 453-6.
7. Hill N. Therapeutic options for the treatment of pulmonary hypertension. *Medscape Pulmonary Medicine* 2005; 9(2).
8. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 664-70.
9. Khun K, Wickersham N, Robbins I, Byrne D. Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. *Exp Lungs Res* 2004; 30(2): 135-45.
10. Fernández N, Rodríguez A, Jerez J, Parrondo SM, Martínez L. Sildenafil oral como tratamiento de un neonato con hipertensión pulmonar persistente. *Ann Pediatr* 2004; 61(6): 567-8.
11. Karatza AA, Busch A, Magee AG. Reversal of shunting in pulmonary hypertension after treatment with oral sildenafil. *Cardiol Young* 2002; 12(6): 561-2.
12. Lepore JL, 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(6): 677-80.
13. Karatza AA, Busch A, Magee AG. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 100(2): 267-73.
14. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81(9): 1157-61.
15. Gohfrani HA, Wiedermann 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(9337): 895-900.
16. Rosenzweig EB, Barst RJ. Clinical managements of patients with pulmonary hypertension. In: Moss and Adams. *Heart disease in infants, children and adolescent*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1355-68.
17. Galie N, Gohfrani H, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148-57.
18. Michelakis E, Tymchack 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.

Correspondencia:

Dr. Antonio E. González Font  
Clínica AMCCI. Pereyra Núm. 404 Ote.  
Col. Centro. Durango, Dgo. 34000.  
Teléfono: 618 8132840  
Fax: 618 8272719  
E-mail: aegfont49@gmail.com