

Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

HERNANDO BAQUERO

Neonatología. Hospital Universidad del Norte. Clínica Materno Infantil Santa Mónica. Barranquilla. Colombia.
hbaquero@uninorte.edu.co



Roger Ballabrea

Puntos clave

- A pesar de los múltiples y prolongados esfuerzos por encontrar un tratamiento 100% seguro y eficaz para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), esta condición sigue causando la muerte de muchos recién nacidos en el mundo, especialmente en aquellos sitios donde por razones diversas no se encuentra disponible la terapia probada para el óxido nítrico inhalado.
- La HPPRN es una condición propia del período neonatal que afecta a 1,9 de cada 1.000 recién nacidos vivos y cuya mortalidad puede ser muy alta, del 30%, cuando se asocia a hernia diafrágica congénita.
- El sildenafil, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 responsable de degradar el guanosinmonofosfato cíclico, ha mostrado ser efectivo en modelos animales y reportes de casos para la reducción del índice de oxigenación y la mejoría de la PaO_2 en recién nacidos afectados por HPPRN.
- En la actualidad, no existen reportes de seguridad del uso del sildenafil por vía oral en el período neonatal, por lo que su uso se debe limitar a protocolos de investigación.
- Sigue pendiente la realización de un gran estudio multicéntrico que evalúe la efectividad y la seguridad del sildenafil en el tratamiento de la HPPRN.

Los recién nacidos que presentan fallo respiratorio hipoxémico o hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) están en riesgo de desarrollar numerosas complicaciones, incluida la muerte. La incidencia de esta condición es de 1,9 (0,43-6,82) por cada 1.000 nacidos vivos y su mortalidad varía dependiendo de la causa subyacente y la disponibilidad de terapia especializada.

El tratamiento inicial de estos pacientes incluye la corrección de los factores que pueden favorecer la vasoconstricción, como la hipotermia, la hipoglicemia, la hipocalcemia, la anemia y la hipovolemia.

El patrón de oro actual para el tratamiento de la HPPRN es el óxido nítrico inhalado (ONi). Este gas, por su selectividad, rápida y potente acción, tiene todas las características de un vasodilatador pulmonar ideal. Desafortunadamente, el ONi no siempre se encuentra disponible en países en vías de desarrollo y hasta en un 30% de los pacientes se han reportado fallos terapéuticos que llevan a la necesidad de usar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) donde esté disponible.

La terapia con ECMO es efectiva sólo en el 50% de los pacientes (rescate) y su uso se asocia a complicaciones graves, como hemorragias intracraneanas e isquemia cerebral.

El uso, por vía endovenoso o inhalado, de terapias vasodilatadoras pulmonares no selectivas ha mostrado ser mucho menos efectivo que el ONi y tener mayores efectos adversos a nivel sistémico.

Durante mucho tiempo, la investigación terapéutica se ha orientado a encontrar vasodilatadores selectivos pulmonares con poco o ningún efecto sobre la circulación sistémica. La terapia con sildenafil, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5, ha demostrado ser una terapia oral efectiva y segura para la hipertensión pulmonar del adulto.

Desde hace poco tiempo, y aunque no está aprobado en recién nacidos, se ha reportado su uso "piadoso" para el tratamiento de la HPPRN en regiones donde el ONi no está disponible. Los resultados publicados a la fecha son esperanzadores.

Ensayos clínicos sobre el uso del sildenafil en el recién nacido

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 por vía oral muy efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en adultos¹.

El sildenafil (Viagra®) también se ha administrado a recién nacidos por vía oral durante los últimos 6 años como un terapia potencial para la HPPRN en aquellos sitios donde el ONi no está disponible como tratamiento estándar para esta condición². Esto se ha hecho sin que este fármaco haya sido completa y sistemáticamente evaluado. Hasta a fecha, las diferentes publicaciones se han centrado en reportes anecdóticos de casos aislados, pequeñas series y un par de estudios controlados donde se compara su efecto contra placebo.

Encontrar un vasodilatador pulmonar selectivo y efectivo, con pocos o ningún efecto secundario para el tratamiento de la HPPRN, ha sido difícil en las 3 décadas pasadas. Los reportes del uso del

sildenafil sugieren que este fármaco puede ser benéfico para el tratamiento de la HPPN grave y que se está usando, cada vez con más frecuencia, en la práctica neonatal.

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.

En este estudio se incluyó a recién nacidos a término y prematuros tardíos ($\geq 35,5$ semanas de gestación) con fallo respiratorio hipoxémico severo rebelde a tratamiento, que requerían ventilación mecánica y tenían un índice de oxigenación (IO) ≥ 40 . Todos estos recién nacidos tenían una HPPRN confirmada por ecocardiograma (cortocircuito de derecha a izquierda y presión arterial pulmonar estimada ≥ 40 mmHg)³.

Es un estudio piloto, aleatorizado, doble ciego, controlado, con prueba de concepto, en una única unidad de cuidados intensivos neonatales de Barranquilla (Colombia). En este centro no se disponía de ONi, ventilación de alta frecuencia ni ECMO.

El objetivo fue evaluar la efectividad en la mejoría de la oxigenación del uso del sildenafil por vía oral en recién nacidos a término y prematuros tardíos con HPPRN.

La intervención fue enmascarada para el personal encargado de la atención clínica de los pacientes; el grupo intervenido recibió sildenafil y el grupo control placebo por vía oral. En el grupo tratado se administró sildenafil macerado y diluido en gel de galactosa por el farmacéutico. En el grupo placebo, sólo se administró el gel de galactosa. La concentración final de la preparación con el sildenafil fue de 2 mg/ml de solución. La aleatorización se realizó por números previamente asignados y el farmacéutico preparó las dos soluciones en el mismo tipo de recipientes, rotulados para su posterior identificación.

Según el protocolo de intervención, la primera dosis administrada de placebo o medicamento fue de 0,5 ml/kg de peso (equivalente para el grupo tratado a 1 mg/kg de sildenafil) en los siguientes 30 min de la aleatorización, continuándola cada 6 h. Si no había mejoría del IO y la presión arterial se mantenía estable, la dosis se aumentó a 1 ml/kg de peso (equivalente para el grupo tratado a 2 mg/kg de sildenafil). El tratamiento se suspendió cuando el IO disminuyó de 20 o cuando se completaron 8 dosis del medicamento sin mejoría clínica.

Un total de 22 pacientes cumplieron criterios de inclusión, 2 pacientes murieron antes de ser aleatorizados y 7 pacientes no aceptaron o no se pudo tomar el consentimiento informado. Un total de 13 pacientes fueron incluidos (7 en el grupo de tratamiento y 6 en el grupo placebo). El estudio se terminó de forma anticipada por el comité de ética institucional ante la muerte de 6 de los 13 pacientes incluidos.

Para el grupo tratado, la relación por sexo fue de 4 varones por 3 mujeres, con un promedio de edad gestacional $\pm$ desviación estándar (DE) de $38,4 \pm 2,6$ semanas; el peso promedio $\pm$ DE al nacimiento de 2.803 ± 617 g, el IO promedio $\pm$ DE al ingreso fue de $56 \pm 16,8$. Para el grupo control, la relación por sexo fue de 3 varones por 3 mujeres, con un promedio de edad gestacional $\pm$ DE de $37,2 \pm 1,9$ semanas. El peso promedio $\pm$ DE al nacimiento fue de 2.710 ± 554 g, el IO promedio al ingreso de $46 \pm 9,5$.

No hubo diferencias estadísticamente significativas para estos parámetros entre los dos grupos del estudio.

Todos los pacientes se encontraban en ventilación mecánica convencional con fracción inspirada de oxígeno del 100% y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros ventilatorios usados ni en los valores del equilibrio ácido básico reportado.

La saturación arterial de oxígeno (SaO_2) mejoró con respecto a línea de base a las 12 h de iniciado el tratamiento ($p < 0,03$). A las 24 y 36 h la diferencia en la mejoría de la SaO_2 fue estadísticamente significativa ($p < 0,03$) entre el grupo tratado y el grupo placebo.

Si bien el IO en su valor absoluto, comparado con la línea de base, mostró una disminución desde la administración de la primera dosis del fármaco en el grupo tratado con sildenafil, la diferencia en la reducción con el grupo placebo sólo fue estadísticamente significativa después de las 24 h de iniciado el estudio (4 dosis) y permaneció así hasta el final de la intervención. Sin embargo, la muerte de varios pacientes en el grupo control pudo haber introducido un sesgo en esta comparación.

Cuando se compararon los IO para los dos grupos, desde la segunda hora de haber iniciado el estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

La presión arterial no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio ni al inicio, ni durante el desarrollo del protocolo. Estos datos fueron reportados en forma gráfica, por lo que los números absolutos no pueden analizarse.

En este estudio no se reportaron cambios en la presión pulmonar estimada por ecocardiograma ni se determinaron valores de gasto cardíaco, índice de resistencia vascular pulmonar o índice de resistencia vascular sistémica.

Sin ser un objetivo de este estudio, se reportó una tendencia protectora de mortalidad en el grupo tratado con sildenafil, donde sobrevivieron 6 de 7 pacientes, mientras que en el grupo control fallecieron 5 de 6 sujetos (riesgo relativo [RR] = 0,17; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,03-1,09; RD = -0,69; IC del 95%, -1,09, -0,30). Una vez más, se debe señalar que el número de pacientes fue reducido.

En 2 pacientes del grupo tratado en que cuales se suspendió el sildenafil por IO < 20 no se evidenció fenómeno de rebote. En ninguno de los pacientes sobrevivientes se encontró hemorragia intraventricular de grado III o IV. Por tratarse de recién nacidos a término y prematuros tardíos sin riesgo de retinopatía de la prematuridad, esta condición no se examinó.

Herrea J, Castillo R, Concha E, Soliz A. Oral sildenafil treatment as an alternative to inhaled NO therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. E-PAS. 2006;59:3724-3.

Este estudio sólo está publicado en forma de resumen, por lo que la información disponible de él es bastante limitada⁴.

Se incluyó a 24 recién nacidos a término con HPPRN e IO > 25. En el grupo número uno, 13 pacientes tratados con sildenafil por vía oral, administrado por sonda orogástrica a dosis de 2 mg/kg

de peso, y en el grupo dos, 11 recién nacidos tratados con placebo (no se menciona cuál o la forma).

El estudio se realizó en un solo centro en México en que no contaban con ONi para el tratamiento de esta patología. Su objetivo fue comparar la eficacia del tratamiento convencional con la terapia con sildenafil por vía oral para el manejo de la HPPRN.

No se encontraron datos del método de aleatorización, garantía del ciego para el personal tratante, ni datos de la línea de base para estado hemodinámico.

La duración total de la intervención fue de 72 h y el fármaco del estudio se administró cada 6 h.

El IO comenzó a disminuir desde la primera hora de la administración del fármaco; sin embargo, los datos se presentan en forma de gráficos, lo que no permite abstraer los datos absolutos para mejor comparación. La PaO_2 aumentó en el grupo tratado con sildenafil y la diferencia fue estadísticamente significativa a las 72 h ($p < 0,01$) cuando se comparó con el grupo control. Se muestran solamente los valores de p para las diferencias de PaCO_2 y PaO_2 entre los grupos del estudio.

No se reportan datos de mortalidad durante ni después del estudio, ni de presencia de hemorragia intraventricular.

Discusión

Se tratan de dos estudios clínicos con un número limitado de pacientes. El estudio de Herrera está publicado sólo en forma de resumen, por lo que aporta muy poca información para su análisis. Con las limitaciones anotadas, principalmente dadas por el pequeño número de pacientes incluidos, se puede sugerir que el tratamiento con sildenafil oral para el tratamiento de la HPPRN es una terapia efectiva para disminuir el IO y mejorar la PaO_2 sin alterar en forma significativa la presión arterial.

Si bien, Baquero et al⁵, en un resumen posterior, reportan el seguimiento a 18 meses de 4 de los 6 pacientes tratados sin alteraciones en el neurodesarrollo, medido con escala de Gessel, resonancia magnética nuclear, electroencefalograma y potenciales evocados, la seguridad del uso de este fármaco en el período neonatal para el tratamiento de la HPPRN aún no está garantizada, por lo que su uso sólo está autorizado en el desarrollo de estudios clínicos, previa obtención del consentimiento informado, y más aun cuando existe una terapia probada y segura como es el ONi.

Bibliografía



1. Sola A, Baquero H. Oral sildenafil in neonatal medicine: "tested in adults also used in neonatos". An Pediatr (Barc). 2007;66:167-76.
2. Lewin S. Viagra neonatal experimentation -the Pandora's box! Indian Pediatrics. 2002;39:894-5.
3. 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.
4. Herrea J, Castillo R, Concha E, Soliz A. Oral sildenafil treatment as an alternative to inhaled NO therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. E-PAS. 2006;59:3724-3.
5. Baquero H, Neira F, Venegas ME, Sola A, Soliz A. Outcome at 18 months of age after sildenafil therapy for refractory neonatal hypoxemia. E-PAS. 2005;57:2119.