

Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente

(Oral sildenafil as an alternative treatment in the persistent pulmonary hypertension in newborns)

Roberto Herrera Torres,* Patricia Concha González,* Jorge Holberto Castillo,* Rigel G Loera Gutiérrez,** Isaías Rodríguez Balderrama**

RESUMEN

Objetivo: Comparar la respuesta de niños recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPP) tratados con sildenafil oral y manejo rutinario vs sólo el manejo de rutina.

Material y métodos: Escogidos en forma aleatoria 13 neonatos con (HPP) recibieron sildenafil (Viagra®) vía oral además de ventilación: a razón de 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, y a otros 11 se les dio agua bidestilada cada 6 horas; estos últimos fueron manejados con gases y manejo convencional. Se monitorizó el índice de oxigenación, gases sanguíneos y presión media de la vía aérea.

Resultados: El grupo tratado con sildenafil mejoró la oxigenación a partir de las 24 h de tratamiento, disminuyendo el gradiente alvéolo-arterial y mejorando el índice de oxigenación, lo que permitió disminuir rápidamente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea disminuyendo el riesgo de neumotórax y mejorando la sobrevida.

Conclusión: La administración oral de sildenafil en recién nacidos con HPP es una buena alternativa en los hospitales que no cuentan con óxido nítrico y/o alta frecuencia oscilatoria.

Palabras clave: Sildenafil, hipertensión pulmonar persistente, recién nacido.

SUMMARY

Objective: To compare the conventional management of newborn children with persistent pulmonary hypertension (PPH) using sildenafil or not.

Material and methods: 13 neonates with (PPH) were chosen randomly, they received oral sildenafil (Viagra®): 2 mg/kg each 6 hours and ventilation. By the same way other 11 neonates were chosen, they received the same management but not sildenafil. Oxygenation index and medium airway pressure were monitored; was also obtained information about frequency of pneumothorax and the life prognosis.

Results: The neonates treated with sildenafil improved the oxygenation index since 24 h after the first doses, diminishing the alveolus-arterial gradient. It made possible decrease the ventilation parameters and the medium airway pressure. The frequency of pneumothorax and death was lower in the group of sildenafil.

Conclusion: The oral administration of sildenafil in newborns with PPH is a good alternative in the hospitals that don't count with oxidize nitric neither high oscillatory frequency.

Key words: Sildenafil, persistent lung hypertension, neonates.

La hipertensión pulmonar persistente (HPP) en los niños recién nacidos es consecuencia de una falla en la

circulación pulmonar o por una disminución de la resistencia vascular pulmonar al nacimiento, lo que impide mantener una adecuada relación ventilación/perfusión.^{1,2} Es una enfermedad observada en los recién nacidos de término, o casi a término, con una o varias de las siguientes eventualidades: retardo en el crecimiento in-

* Hospital para el Niño Poblano.

** Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

trauterino, sufrimiento fetal intraparto, aspiración de líquido amniótico meconial, hernia diafragmática o asfixia al nacer.³

La sospecha clínica de este problema se confirma mediante ecocardiograma con Doppler que muestra aumento de la presión de arteria pulmonar y la existencia de cortocircuito de derecha a izquierda, a través del agujero oval o el conducto arterioso; puede haber también datos de insuficiencia tricuspídea.⁴⁻⁷

La mayoría de los medicamentos vasodilatadores que se emplean en el tratamiento de esta enfermedad tienen el inconveniente que su efecto no se limita únicamente a la circulación pulmonar, sino que producen vasodilatación periférica y por ende, hipotensión arterial: manteniendo cortocircuitos semejantes a los que presentaban antes del tratamiento. Es por eso que el vasodilatador ideal en el tratamiento de la HPP es el que disminuye la resistencia vascular pulmonar sin mostrar efectos adversos en la circulación sistémica, como el óxido nítrico (ON). Su empleo inhalado en años recientes ha demostrado ser un vasodilatador pulmonar específico y se usa, como primera elección, en el tratamiento de niños con HPP.⁸⁻¹⁴

En la búsqueda de una nueva estrategia para el tratamiento de la HPP se ha propuesto el empleo como vasodilatador pulmonar al sildenafil (Viagra).²⁰⁻²⁹ Este medicamento es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE 5): que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPC) ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima, como en el cuerpo cavernoso y el pulmón.³⁰⁻³³ El objetivo de esta investigación fue emplear sildenafil en neonatos con hipertensión pulmonar persistente, atendidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales que carece de la posibilidad de emplear óxido nítrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los sujetos de estudio fueron 24 niños recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital entre mayo de 2004 y octubre de 2005. A todos se les había hecho el diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente: por tener dificultad respiratoria que requería de ventilación mecánica, con hipertensión pulmonar y un índice de oxigenación mayor de 25. De manera aleatoria y cegada, trece de ellos (Grupo A) recibieron por vía oral sildenafil (Viagra®): a razón de 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, y a 11 (Grupo B) se les dio agua bides-tilada 2 mL/kg/dosis cada 6 horas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Se eliminaron aquéllos con datos incompletos o traslado a otro hospital. Ambos grupos fueron manejados con ventila-

ción mecánica empleando un ventilador de flujo constante, limitado por presión, ciclado por tiempo y presión positiva, al final de la espiración. Ningún caso se manejó con alta frecuencia oscilatoria y/o óxido nítrico.

Se recabaron variables relacionadas con: peso (g), edad de gestación (semanas), días de vida, género y diagnósticos al ingreso. Las variables gasométricas consideradas en la evaluación clínica fueron: PaO₂, PaCO₂, pH y concentración de bicarbonato y bases. Otras variables medidas al inicio del estudio y a las 6, 24 y 72 horas fueron: gradiente-alvéolo arterial (DaAo2), índice de oxigenación y presión media de la vía aérea (PMVA). También se registraron los días de intubación y las complicaciones mayores: como neumotórax y la muerte. Para el análisis de los datos se empleó la estadística descriptiva y como pruebas de hipótesis se usó la prueba de t.

RESULTADOS

Al comparar ambos grupos de niños según su peso, edad de gestación, días de vida y comorbilidad no mostraron diferencias estadísticas (*Cuadro 1*) en: peso, edad gestacional, días de vida y género. En cuanto al resultado de la valoración gasométrica de los niños, la presión arterial de oxígeno mostró diferencias significativas en el grupo con sildenafil a partir de las 24 horas de iniciado el tratamiento y el índice de oxigenación también mostró ser mejor a las seis horas de haber empezado el experimento y en cuanto al PaCO₂ ambos grupos fueron similares. Es conveniente destacar que el gradiente alvéolo-arterial en el grupo A fue menor a las 72 h ($p < 0.01$) y que el índice de oxigenación del grupo A fue menor a las 6, 24 y 72 horas: las diferencias entre los dos grupos fueron significativas (*Cuadro 2*).

La presión media de la vía aérea en los niños del grupo B fue más alta en las mediciones hechas a 1, 6, 24 y 72 horas después de principiar el estudio: las diferencias entre sendos grupos fueron significativas. El grupo B tuvo más días de intubación ($p < 0.05$) y la comorbilidad fue semejante en ambos grupos. En cambio, en lo que atañe a las defunciones en el grupo A no hubo ninguna en tanto en el grupo B hubo tres (*Cuadro 3*).

DISCUSIÓN

El manejo de los recién nacidos con HPP cambió con la adopción de nuevas modalidades de ventilación, como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria⁴⁻⁷ y sobre todo con el empleo de óxido nítrico inhalado, que es el tratamiento de vanguardia⁸⁻¹⁴ para este problema; sin embargo la ventilación de alta frecuencia oscilatoria y el

óxido nítrico, por su costo, no están aún disponibles en la generalidad de los hospitales asistenciales de segundo

Cuadro 1. Características generales de los grupos.

	Grupo A (n = 13)	Grupo B (n = 11)	p
Peso (g)	2.741 ± 0.66	2.651 ± 0.71	ns*
Edad de gestación	37 ± 3.1	36.2 ± 3.1	ns*
Días de vida	3.45 ± 1.8	2.18 ± 1.2	ns*
Género:			
Masculino	5	6	ns**
Femenino	8	5	
Diagnósticos:			
Neumonía	3	2	
Sepsis	2	3	
SAM	3	2	
Asfixia	5	4	

SAM = Síndrome de aspiración de meconio

* t de Student

** χ^2

Cuadro 2. Variables gasométricas.

	Grupo A (n = 13)	Grupo B (n = 11)	p
PaO ₂			
Inicio	43.90 ± 14.0	41.10 ± 11.31	ns
1 h	60.90 ± 20.3	46.40 ± 13.24	ns
6 h	64.06 ± 16.2	50.87 ± 12.48	ns
24 h	69.67 ± 17.2	55.90 ± 4.37	0.02 *
72 h	81.00 ± 9.4	60.02 ± 5.86	0.001**
PaCO ₂			
Inicio	57.80 ± 19.35	45.04 ± 12.14	ns
1 h	47.94 ± 15.91	41.81 ± 16.32	ns
6 h	36.86 ± 10.39	35.65 ± 14.97	ns
24 h	32.47 ± 17.19	41.04 ± 13.04	ns
72 h	35.80 ± 6.61	37.96 ± 10.91	ns
DaAO ₂			
Inicio	445.84 ± 43.09	449.36 ± 20.55	ns
1 h	440.30 ± 48.08	447.54 ± 23.04	ns
6 h	450.46 ± 39.82	450.45 ± 29.32	ns
24 h	450.15 ± 39.69	438.63 ± 12.84	ns
72 h	420.84 ± 11.02	439.18 ± 9.6	0.01
Índice de oxigenación (IO)			
Inicio	47.92 ± 15.05	51.68 ± 14.88	ns
1 h	34.79 ± 11.45	47.46 ± 9.78	ns
6 h	25.73 ± 6.81	44.57 ± 9.88	< 0.01
24 h	18.54 ± 6.94	35.85 ± 7.92	< 0.01
72 h	9.01 ± 4.40	28.48 ± 5.33	< 0.001

PaO₂: Presión arterial de oxígeno

PaCO₂: Presión arterial de bióxido de carbono

DaAO₂: Gradiente alvéolo-arterial de oxígeno

nivel de atención, por lo que es necesario estar atentos a nuevos tratamientos que por su accesibilidad y eficacia pueden emplearse en el 2 a 6% de los neonatos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Si bien se han empleado en el tratamiento de estos niños, por su acción vasodilatadora, medicamentos como tolazolina^{15,16} y sulfato de magnesio^{17,19} su uso no se ha generalizado por sus efectos adversos. Es por eso que en la búsqueda de nuevas estrategias se ha propuesto el empleo de sildenafil, por ser un vasodilatador pulmonar selectivo, por su costo bajo y su buena biodisponibilidad por la vía digestiva, por lo que parece ser una alternativa razonable en el tratamiento del recién nacido con HPP.²⁰⁻²³

Los estudios experimentales en modelos animales mostraron que la administración de sildenafil contrarrestó la HPP inducida en ellos. También en humanos con HPP y en voluntarios sanos a quienes se les indujo hipertensión pulmonar, mostraron que sildenafil permite controlar esta alteración,²⁴⁻²⁶ tal como se observó en el presente estudio: con disminución de los índices ventilatorios.

En adultos enfermos se ha comparado la respuesta al empleo de sildenafil oral vs óxido nítrico obteniendo con ambos tratamientos un incremento similar en la concentración sanguínea GMPC;²⁷ la combinación de ambos dio lugar a un mayor incremento en la concentración de GMPC: probablemente por ser ambos inhibidores de PDE-5. Recientemente probado que la administración de sildenafil minimiza el efecto rebote que se produce tras la retirada del óxido nítrico.²⁸

Así, pues, el sildenafil parece ser una alternativa terapéutica útil en el tratamiento de recién nacidos con HPP, con escasos efectos secundarios y posibili-

Cuadro 3. Presión media de la vía aérea (PMVA), días de intubación y complicaciones mayores.

	A (n = 13)	B (n = 11)	p
PMVA:			
Inicio	18.93 ± 1.9	20.9 ± 2.4	ns
1 h	18.93 ± 1.9	20.6 ± 1.2	< 0.05
6 h	15.08 ± 2.5	21.8 ± 2.2	< 0.001
24 h	12.30 ± 3.0	19.8 ± 3.3	< 0.001
72 h	8.32 ± 2.0	16.9 ± 2.4	< 0.001
Días de intubación	11.5 ± 5.5	18.5 ± 6.3	= 0.01
Complicaciones mayores			
Neumotórax	1	3	
Fallecimiento	0	3	

PMVA: Presión media de la vía aérea

dad de combinación con otros fármacos, que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar.²⁹⁻³²

Aun en los hospitales que cuentan con óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia, se informa que el efecto sinérgico del óxido nítrico y este tipo de ventilación, evita el rebote observado al retirar la ventilación.³³

De acuerdo con los resultados de este estudio la administración oral de sildenafil a 2 mg/kg/dosis, cada 6 horas, mejora la oxigenación de neonatos con HPP a partir de las 24 horas de iniciado el tratamiento: disminuyendo el gradiente alvéolo-arterial y mejorando el índice de oxigenación; lo que permite disminuir precozmente los parámetros ventilatorios y la presión media de la vía aérea, disminuyendo el riesgo de neumotórax y mejorando la sobrevida.

Referencias

1. Fox W, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983; 103: 505-14.
2. Donoso F, Moro M. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 101-5.
3. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr* 1988; 81: 657-61.
4. Roberts JD, Shaul PW. Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin N Amer* 1993; 40: 983-1004.
5. Walsh-Sukys MC, Cornell DJ, Houston LN, Keszler M, Kanto WP. Treatment of persistent hypertension of the newborn without hyperventilation: an assessment of diffusion of innovation. *Pediatr* 1994; 94: 307-9.
6. Walsh-Sukys M, Wright L. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): prospective, multicenter study of treatments and outcome. *Pediatr Res* 1995; 37: 244A.
7. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995; 126: 853-854.
8. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA et al. Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342: 469-74.
9. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. A Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
10. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS): B Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr* 1997; 99: 838-45.
11. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, Rhines J, Chang CT, I-NO/PPHN Study Group: Inhaled nitric oxide for the early treatment persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatr* 1998; 101: 325-34.
12. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
13. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gertsman DR, Labella JJ, Sardesai S et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1061-5.
14. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000; 136: 717-26.
15. Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981; 98: 603-11.
16. Welch JC, Bridson JM, Gibbs JL. Endotracheal tolazoline for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br Heart J* 1995; 73: 99-100.
17. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 1995; 72: F184-7.
18. Wu TJ, Teng RJ, Tsou KI. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with magnesium sulfate in premature neonates. *Pediatr* 1995; 96: 472-4.
19. Abu-Osba YK, Manasra K, Galal O, Rejjal A. Treatment of pulmonary hypertension of newborn with magnesium. *Pediatr Res* 1990; 27: 294A.
20. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91: 307-10.
21. 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.
22. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Resp & Critical Care Medicine* 2002; 165(8): 1098-1102.
23. 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 Cardiology* 2002; 90(6): 97-9.
24. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Critical Care Medicine* 2001; 5: 1000-5.
25. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: e4.
26. Zhao L, Mason N, Morell N, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-8.
27. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension; comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-403.
28. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled nitric oxide for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-22.
29. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff BD, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000; 92: 1827-9.
30. Dukarm RC, Russell JA, Monn FC III, Peny BJ, Steinhorn RH. The cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 858-65.
31. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G et al. Sildenafil modulates hemodynamics and pul-

monary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 339-343.

33. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342-43.
34. Dworetz AR, Moya FR, Sabo B, Gladstone I, Gross I. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr* 1989; 84: 1-6.

Correspondencia:

Dr. Roberto Herrera Torres
Bulevar del Niño Poblano Núm. 5307
Col. Concepción la Cruz Puebla,
Puebla, México, 72190
Tel. (01) 222 4049004,
Fax. (01) 222 4032105
Correo: robertoherrera13@yahoo.com.mx

En el lapso para la revisión del manuscrito apareció publicado el artículo que se resume a continuación (que puede ser de interés para algunos lectores)

Vaquero H, Soliz A, Neida F et al. Sildenafil oral en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente: un estudio piloto randomizado doble ciego. *Pediatrics* 2006; 117: 1077-83.

Objetivo: Evaluar el empleo de sildenafil en la oxigenación de la hipertensión pulmonar persistente neonatal HPPN.

Diseño: Estudio aleatorio, ciego, en neonatos < 35.5 semanas y < 3 días de edad con HPPN grave, cpn índice de oxigenación (IO) > 25, ingresados en la UCIN. La solución de sildenafil se preparó con una tableta de 50 mg. La primera dosis (1 mg/kg) o placebo fue dada por sonda orogástrica (SOG) cada 6 horas. Se monitorearon de manera continua la saturación preductal y la presión arterial. El IO se calculó cada 6 horas. El sildenafil fue discontinuado cuando el IO fue < 20 o sin cambio después de 36 horas.

Resultados: Seis neonatos con un IO > 25 recibieron placebo y 7 sildenafil por una media de 25 h. Todos los neonatos estaban graves, con FiO₂ 1.0 y por parámetros respiratorios. El medicamento fue bien tolerado. El grupo con sildenafil mejoró el IO dentro de 6 y 30 horas, mejoraron también en sus indicadores de saturación y ninguno tuvo un efecto notable en su presión arterial; seis de 7 sobrevivieron. En el grupo de placebo sólo uno de seis sobrevivió.

Conclusiones: El sildenafil fue bien tolerado y mejoró el IO en neonatos con HPPN grave.

