

RESUMEN DE REVISIÓN COCHRANE



Uso de sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos

Horacio Márquez-González¹, Daniel Ibarra Ríos², María G. Jean Tron¹ y Leticia A. Barajas-Nava^{3*}

¹Servicio de Investigación Clínica; ²Departamento de Neonatología; ³Unidad de Investigación de Medicina Basada en Evidencias, Centro Asociado Cochrane. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad multifactorial que incrementa la mortalidad en el neonato como consecuencia de falla cardíaca. Los vasodilatadores pulmonares son la piedra angular del tratamiento, de los cuales el sildenafil es el fármaco más empleado. A continuación, se resumen los resultados de una revisión sistemática Cochrane en la que se evaluaron la eficacia y la seguridad del sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en neonatos.

Palabras clave: Neonato. Hipertensión arterial pulmonar. Sildenafil. Mortalidad. Revisión sistemática.

Use of sildenafil for pulmonary hypertension in neonates

Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a multifactorial nosological entity that increases neonatal mortality as a result of heart failure. Pulmonary vasodilators are the cornerstone of treatment, of which sildenafil is the most commonly used drug. Therefore, the results of a recently updated Cochrane systematic review are summarized, in which the efficacy and safety of sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in neonates was evaluated.

Key words: Newborn. Pulmonary arterial hypertension. Sildenafil. Mortality. Systematic review.

Correspondencia:

*Leticia Andrea Barajas-Nava

E-mail: leticiaa.barajas@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-02-2020

Fecha de aceptación: 24-02-2020

DOI: 10.24875/BMHIM.20000041

Disponible en internet: 23-04-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(4):202-206

www.bmhim.com

Introducción

Recientemente, una revisión sistemática Cochrane actualizada evaluó la eficacia y la seguridad del uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en neonatos¹.

La hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido se asocia con una alta mortalidad en todo el mundo. Los términos «hipertensión pulmonar neonatal» e «hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido» se pueden usar indistintamente para describir a un recién nacido con cianosis en los primeros días de vida en ausencia de una lesión cardíaca congénita estructural o de hemoglobinopatía. La hipertensión pulmonar en el neonato puede ser primaria (idiopática) o secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar (síndrome de aspiración de meconio, deficiencia de surfactante o displasia alveolocapilar), hipoplasia pulmonar grave, policitemia, hipoglucemia, sepsis o ingestión materna de inhibidores de las prostaglandinas. Aunque la incidencia exacta y la prevalencia de la hipertensión pulmonar en la población pediátrica no se conocen del todo, en los Países Bajos se estima que las tasas anuales de incidencia son de 63.7 casos por millón de niños, de acuerdo con registros recientes². De igual forma, el reporte de varios centros en los Estados Unidos informó que la incidencia de hipertensión pulmonar es, aproximadamente, de 2 por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 4-33%. Cada vez es más frecuente que los niños pretérmino sobrevivan, dado que existe una mejor estrategia del manejo ventilatorio y de la comorbilidad^{2,3}.

La definición y la clasificación de la hipertensión arterial pulmonar han cambiado debido a la mejora de la comprensión, la medición y el tratamiento del fenómeno. Esta conducta ha sido extendida en el contexto del paciente pediátrico, en quien la sobrevida ha aumentado al 95% durante los primeros 5 años gracias a la implementación adecuada del tratamiento^{4,5}.

A día de hoy, la terapia farmacológica es una recomendación permanente para la mayoría de las causas de hipertensión arterial pulmonar. El óxido nítrico inhalado (ONi) se considera el pilar para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en los recién nacidos de término o a corto plazo. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente no responden al ONi. Para algunos, la terapia con ONi se asocia con hipertensión pulmonar de rebote cuando se suspende. Por ello, el papel potencial del ONi en el tratamiento de los neonatos

prematuros con insuficiencia respiratoria continúa sin esclarecerse.

El sildenafil es un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que condiciona un incremento del ONi mediado por el incremento del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), universalmente empleado en forma simple o conjunta, y que además está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios que atienden neonatos⁵. Algunos estudios experimentales no controlados en niños mostraron que el sildenafil redujo la resistencia vascular pulmonar y mejoró la capacidad de ejercicio. Así mismo, otros estudios no controlados sobre el uso de sildenafil en neonatos han informado una mejor resistencia vascular pulmonar y una mayor supervivencia. Sin embargo, aún se desconoce el efecto real en esta población.

Por lo anterior, el objetivo de la revisión sistemática¹ que se analiza fue evaluar la eficacia y la seguridad del sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en neonatos.

Método

En la revisión sistemática se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasi-aleatorizados en los que se administró sildenafil inhalado, intravenoso u oral, a cualquier dosis y con cualquier tiempo de administración, en recién nacidos pretérmino (evaluados antes de cumplir las 40 semanas de gestación corregidas) o de término (< 28 días después de nacidos) con hipertensión pulmonar primaria o secundaria diagnosticada clínicamente, con o sin confirmación ecocardiográfica¹. Se excluyeron aquellos con cardiopatía congénita, a excepción de conducto arterioso y foramen oval permeables. La intervención estudiada implicó el uso de sildenafil comparado con placebo, con otro vasodilatador pulmonar o con otro vasodilatador pulmonar más placebo.

Los resultados principales evaluados en la revisión fueron parámetros hemodinámicos, como la presión arterial pulmonar (PAP), la fracción inspirada de oxígeno, la oxigenación (PaO₂) y el gasto cardíaco, y la mortalidad por cualquier causa dentro de los primeros 28 días de vida. Otros desenlaces evaluados fueron los días de estancia hospitalaria, la retinopatía del prematuro, la hemorragia intraventricular, la discapacidad del desarrollo neurológico y los eventos adversos. Los resultados se evaluaron a las 24, 30, 36 y 42 h después de la primera dosis de sildenafil y al final del tratamiento.

La revisión se realizó de acuerdo con la metodología Cochrane y del Cochrane Neonatal Review Group (CNRG)⁶.

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las principales bases de datos para identificar los estudios incluidos: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Library, MEDLINE vía PubMed, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), registro de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov) y World Health Organization International Trials Registry and Platform.

En el proceso de selección de los estudios, extracción de los datos y evaluación de la calidad metodológica de los estudios se utilizaron los criterios y métodos estandarizados del CNRG. La evaluación de todos los ensayos incluidos fue realizada de forma independiente por tres revisores con la herramienta de riesgo de sesgo⁶. El análisis estadístico se realizó de acuerdo con las recomendaciones del CNRG, utilizando el *software* estadístico *Review Manager 5* (RevMan 5 Versión 5.3)⁷. Las estimaciones de efecto del tratamiento incluyeron el riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgo para los resultados dicotómicos, así como la diferencia de medias (DM) para los resultados continuos. Se informaron todas las estimaciones de los efectos del tratamiento con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y se realizaron análisis de heterogeneidad y de subgrupos. Dos revisores independientes evaluaron la calidad de la evidencia con la metodología GRADE⁸.

Resultados

En la revisión se identificaron 1674 registros bibliográficos, de los cuales se excluyeron 1597 por no cumplir los criterios y 74 por no contar con las características requeridas de la población de estudio¹. Finalmente, se incluyeron cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados con 166 participantes (dos estudios elegibles a partir de la búsqueda y tres ya incluidos en una versión previa de esta revisión)⁹. Tres ensayos evaluaron el sildenafil comparado con placebo, un ensayo evaluó el sildenafil comparado con sulfato de magnesio (MgSO₄) y otro ensayo evaluó el sildenafil más óxido nítrico en comparación con placebo y óxido nítrico.

De acuerdo con los resultados reportados para el sildenafil comparado con placebo¹, se informó lo siguiente:

- Con respecto a la reducción de la PAP, un estudio con 40 neonatos no encontró diferencias en la

disminución de la PAP entre ambos grupos (DM: 1.1; IC 95%: 7.68 a 9.88).

- Con respecto al efecto en la PaO₂, dos estudios con 64 participantes demostraron un incremento en los valores de PaO₂ a favor del sildenafil desde el inicio del tratamiento (DM: 8.06; IC 95%: –1.58 a 14.54) y después de 24 horas (DM: 15.31; IC 95%: 6.49 a 24.13).
- Un estudio con 40 neonatos reportó que la presión arterial media fue significativamente más alta en el grupo de sildenafil comparado con el grupo que recibió placebo (DM: 22.7; IC 95%: 1.23 a 44.17).
- Ningún estudio informó cambios en el gasto cardíaco.
- Con respecto al índice de oxigenación (IO), en tres estudios (con 77 participantes) los resultados mostraron una reducción del IO en el grupo de sildenafil en comparación con el grupo de placebo después de la administración de la primera dosis (DM: –12.53; IC 95%: –18.6 a –6.47). Después de 6 horas, los datos mostraron una reducción estadísticamente significativa del IO (DM: –20; IC 95%: –26.1 a 14.02; dos ensayos, 69 participantes). De igual forma, los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa del IO en el grupo de sildenafil en comparación con el grupo de placebo a las 24, 30, 36 y 72 horas del tratamiento (DM: –19; IC 95%: –23.42 a –15.52; un estudio, 24 participantes).
- Con respecto a la diferencia de oxígeno alvéolo-arterial (gradiente A-a), después de 72 horas fue significativamente menor en el grupo de sildenafil, con un mejor desempeño clínico comparado con el grupo de placebo (DM: –18.34; IC 95%: –2.59 a –10.09; un estudio, 24 participantes).
- Un estudio reportó resultados sobre la discapacidad del desarrollo neurológico (parálisis cerebral, deterioro cognitivo, sordera y ceguera). Evaluó solo a cuatro de seis sobrevivientes en el grupo de sildenafil a los 18 meses. Los resultados del examen neurológico fueron normales, con imágenes de resonancia magnética, potenciales evocados y lectura de electroencefalograma normales. Además, los pacientes presentaron parámetros de crecimiento (peso, altura y circunferencia de cabeza) dentro de los límites normales.
- La mortalidad fue evaluada dentro de los primeros 28 días de vida en tres estudios y se demostró una disminución significativa en los grupos que recibieron sildenafil en comparación con placebo (RR: 0.20; IC95%: 0.07 a 0.56). Además, los estudios informaron que no hubo mortalidad adicional fuera de los primeros 28 días antes del alta.

Por otra parte, los resultados del sildenafil comparado con otros tratamientos informaron lo siguiente:

- Un estudio con 65 participantes reportó que los valores absolutos de PAP fueron significativamente más bajos con sildenafil que con MgSO_4 desde el día 1 ($p = 0.001$) y hasta el día 3 después del tratamiento ($p = 0.007$). Además, el IO fue significativamente más bajo con sildenafil que con MgSO_4 a las 12, 24, 36 y 60 horas ($p = 0.01$) después del tratamiento. Los datos también mostraron que no hubo diferencias en la tasa de mortalidad entre el sildenafil y el MgSO_4 (RR: 0.55; IC 95%: 0.05 a 5.75).
- Un ensayo con 24 participantes en el que se evaluó el sildenafil como terapia adyuvante al óxido nítrico no demostró un efecto diferente en la reducción de la mortalidad comparado con placebo y óxido nítrico (RR: 1.27; IC 95%: 0.26 a 6.28). De igual forma, los datos no mostraron diferencias significativas en el número de días de estancia intrahospitalaria ni en los días de ventilación mecánica.
- La calidad de la evidencia fue de baja a muy baja. Además, la mayoría de los estudios presentaron un alto riesgo de sesgo.

Conclusiones

La evidencia demuestra que el tratamiento con sildenafil redujo significativamente la mortalidad en comparación con el placebo. Sin embargo, cuando este fármaco se utilizó como terapia adyuvante, no se observó una disminución de la mortalidad en los recién nacidos con hipertensión pulmonar. A pesar de que se informaron mejores resultados en los índices respiratorios (PaO_2 , IO y gradiente A-a) con sildenafil en los estudios en los que se comparó contra placebo, se deben tomar en cuenta las serias limitaciones metodológicas (muestra pequeña, reporte de resultados inadecuado, alta heterogeneidad). Los resultados obtenidos en esta revisión fueron clínicamente significativos y podrían influir en la toma de decisiones del tratamiento en neonatos con hipertensión pulmonar persistente, en especial en las unidades de cuidados intensivos en entornos con recursos limitados.

La evidencia aún es insuficiente para establecer conclusiones sobre la eficacia y la seguridad del sildenafil comparado con otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Se requieren nuevos estudios multicéntricos de mayor tamaño, con una mejor calidad metodológica y a largo plazo, ya que se desconoce el efecto del uso de sildenafil por tiempo prolongado.

Implicaciones para la práctica

El ONi, que representa el estándar de tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar, es un gas caro que solo se encuentra disponible en algunos hospitales de tercer nivel de atención y en hospitales privados, lo cual representa un alto costo en salud.

De los cinco estudios que incluyó la revisión sistemática, tres analizaron el sildenafil oral en comparación con placebo bajo el principio ético de que eran centros que no contaban con ONi, ventilación de alta frecuencia ni oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), situación muy común en países con ingresos bajos y medios (dos de los estudios fueron realizados en México). Por ello, se considera el sildenafil como un fármaco importante en aquellos hospitales con recursos limitados, en los cuales la mortalidad o la necesidad de ECMO secundaria a hipoxemia persistente ($\text{IO} > 25$) alcanza el 50%. Gran parte de esta mortalidad podría deberse a la falta de terapias efectivas para generar vasodilatación pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar secundaria, en la que se requiere tiempo para solucionar la patología del parénquima pulmonar.

La reducción en la mortalidad dentro de los primeros 28 días de vida debe ser tomada con extrema cautela, ya que la calidad de la evidencia fue de baja a muy baja, y con alto riesgo de sesgo. La vasodilatación pulmonar se demuestra con el incremento de la PaO_2 , así como con el descenso del gradiente A-a, de la presión media de la vía aérea y del IO. Dado que el sildenafil no es un vasodilatador pulmonar selectivo, uno de sus efectos adversos temidos es la hipotensión sistémica, por lo que es importante que la presión arterial media fue significativamente más alta en el grupo de pacientes tratados con este fármaco (incluyendo el estudio que utilizó la dosis más alta).

Se debe tener especial cuidado en pacientes con sepsis, en quienes los niveles altos de GMPc pueden potenciar la hipotensión. Por lo anterior, en los centros donde no se dispone de ONi, el sildenafil (a dosis de 0.5 a 3 mg/kg por vía oral cada 6 horas) es una opción de tratamiento, aunque su eficacia y su seguridad no han sido bien establecidas. La monitorización de los efectos adversos (hipotensión, gastrointestinales y hemorrágicos) se debe realizar de manera activa, para lo cual es necesario obtener el consentimiento informado de los padres o tutores de los pacientes en tratamiento. Para el grupo de no respondedores al ONi en los centros que cuentan con el recurso, no existe evidencia de que el sildenafil funcione como terapia adyuvante, aunque ambos actúan sobre la misma vía metabólica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguno.

Bibliografía

1. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8):CD005494.
2. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D117-26.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039-51.
4. Tissot C, Beghetti M. Advances in therapies for pediatric pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3:265-82.
5. Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, Martino F, Fanos V, Fedele F, et al. Pulmonary hypertension in paediatrics. A feasible approach to bridge the gap between real world and guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Nov 19:1-211. doi: 10.1080/14767058.2019.1695770. Epub ahead of print.
6. Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
7. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
8. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editores. *GRADE Working Group. GRADE handbook*. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
9. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD005494.