

Análogos de prostaglandinas I2 (epoprostenol y treprostínil) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria secundaria a displasia broncopulmonar en un lactante

Prostaglandin I2 analogs (epoprostenol and treprostínil) as a treatment for refractory bronchopulmonary dysplasia-induced pulmonary hypertension in an infant

Dra. Nuria Puente Ubierna^a, Dr. Luis Bachiller Carnicero^a, Dra. Araceli Corredera Sánchez^a,
Dr. José A. Martínez Orgado^a y Dra. María J. del Cerro Marín^b

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la displasia broncopulmonar. A pesar de su alta incidencia, existen pocos tratamientos disponibles. El epoprostenol y el treprostínil son análogos de las prostaglandinas I2, que activan la adenilato ciclasa e incrementan el adenosín monofosfato cíclico en las células de la musculatura lisa de la arteria pulmonar y pueden resultar eficaces en el tratamiento de estos pacientes. Se presenta el caso de un prematuro de extremado bajo peso con hipertensión pulmonar secundaria a displasia broncopulmonar grave, no respondedora a óxido nítrico inhalado y sildenafil, que fue tratado con análogos de prostaglandinas I2. En nuestro paciente, este tratamiento evidenció mejoría clínica y ecocardiográfica significativa tras varias semanas de tratamiento.

Palabras clave: *treprostínil, epoprostenol, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, recién nacido prematuro.*

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a common complication of bronchopulmonary dysplasia, with a high mortality rate. Despite the high incidence of pulmonary hypertension, there are few available treatments. Epoprostenol and treprostínil are prostaglandin I2 analogs that activate adenylate cyclase and increase cyclic adenosine monophosphate in the pulmonary arterial smooth muscle cells. Therefore, they may be an effective treatment for these patients. We report the use of prostaglandin I2 analogs in an extremely low birth weight preterm baby with severe bronchopulmonary dysplasia associated with pulmonary hypertension non-responding to inhaled nitric oxide and sildenafil. In our patient this treatment resulted in remarkable clinical and echocardiographic improvement, evident after a few weeks of treatment.

Key words: *treprostínil, epoprostenol, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, infant, premature.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e413>

Cómo citar: Puente Ubierna N, Bachiller Carnicero L, Corredera Sánchez A, Martínez Orgado JA, del Cerro Marín MJ. Análogos de prostaglandinas I2 (epoprostenol y treprostínil) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria secundaria a displasia broncopulmonar en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e413-e415.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la displasia broncopulmonar, debido a una alteración de la angiogénesis pulmonar. Su incidencia en los pacientes con displasia broncopulmonar moderada-grave es del 18-37 %, y alcanza una mortalidad del 48 % en los dos primeros años tras el diagnóstico.¹ A pesar de su alta incidencia, existen pocos tratamientos disponibles. En la actualidad, el tratamiento de primera línea se basa en estimular el efecto del óxido nítrico en la vasculatura pulmonar, tanto de forma directa, mediante la administración de óxido nítrico inhalado, como prolongando la vida media del óxido nítrico con inhibidores del guanosina monofosfato cíclico (GMPc), como el sildenafil.² Recientemente, ha surgido un gran interés en el uso de otros fármacos que ya han sido empleados en niños mayores y adultos, como los análogos de prostaglandinas I2.^{3,4}

Nuestro artículo presenta el caso de un lactante con hipertensión pulmonar refractaria, secundaria a displasia broncopulmonar, con buena evolución tras la administración de este tratamiento, lo que podría suponer un cambio significativo en la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Se presenta a un prematuro de extremado bajo peso (27¹ semanas de edad gestacional, con peso al nacer de 600 g), que nació tras completar el ciclo de maduración pulmonar. Inicialmente,

- a. Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
b. Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Nuria Puente Ubierna: nuriaburg@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2018

Aceptado: 16-1-2019

precisó asistencia con presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés), pero luego fue intubado, debido al desarrollo de una insuficiencia respiratoria progresiva, que requirió tres dosis de surfactante. El tercer día de vida, se administró ibuprofeno por *ductus* arterioso persistente y, el día 30 de vida, un ciclo de dexametasona por displasia broncopulmonar. Requiere ventilación de alta frecuencia oscilatoria en varias ocasiones, debido al deterioro respiratorio asociado a infecciones nosocomiales. Todos los intentos de extubación fueron fallidos, por lo que, finalmente, se realizó una traqueostomía en el día 125 de vida.

En el día 42 de vida, se observaron, en la ecocardiografía, signos de hipertensión pulmonar leve-moderada, por lo que se inició el tratamiento con óxido nítrico inhalado de 20 partes por millón (ppm). Dos semanas más tarde, debido a la escasa respuesta al óxido nítrico inhalado y a la milrinona a razón de 0,75 mg/kg/min, se añadieron 2 mg/kg/día de sildenafil. 60 días más tarde, persistía la hipertensión pulmonar, por lo que se inició bosentán a razón de 1 mg/kg/12 h, que fue suspendido por la hipotensión sistémica. Se realizó un estudio con angiografía computada (TC), que descartó la presencia de estenosis de las venas pulmonares y otras anomalías cardiovasculares.

El día 148 de vida, dada la ausencia de mejoría con el tratamiento previo, se inició epoprostenol intravenoso a razón de 2 ng/kg/min, con un incremento progresivo hasta 10 ng/kg/min en dos semanas. Presentó una mejoría gradual, tanto desde el punto de vista clínico, con el descenso de la asistencia respiratoria y la reducción de las necesidades de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 100 % al 35 %, como desde el punto de vista ecocardiográfico, con el paso del tabique interventricular de tipo III a tipo I y el descenso en la medición de la insuficiencia tricuspídea de 45 mmHg a 20 mmHg. Por este motivo, se sustituyó el tratamiento con epoprostenol intravenoso por treprostinil subcutáneo en infusión a 3 ng/kg/min, con un aumento progresivo hasta alcanzar los 32 ng/kg/min en 4 semanas. El tratamiento fue bien tolerado y no presentó reacciones locales ni efectos secundarios sistémicos. Tres meses más tarde, el paciente fue dado de alta con ventilación mecánica invasiva conectada a la traqueostomía. Hubo buen aprendizaje y manejo de la bomba de infusión continua por parte de los

cuidadores. Recibió el alta con un peso de 4600 g, con nutrición enteral por vía oral, y completó las tomas por sonda nasogástrica, y con controles domiciliarios tanto por parte de enfermería como del personal médico. Permaneció estable desde el punto de vista respiratorio y hemodinámico, pero, finalmente, falleció a los 10 meses de vida debido a un *shock* hipovolémico secundario a una gastroenteritis aguda.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a la displasia broncopulmonar grave debe basarse en un intenso tratamiento de soporte para minimizar el daño pulmonar secundario a la ventilación mecánica, limitar la hiper- e hipoventilación, la hiperhidratación del paciente, y cuidar aspectos, como la nutrición. En relación con el tratamiento farmacológico, el óxido nítrico inhalado y el sildenafil son los fármacos más usados; ambos son eficaces y seguros en niños pretérmino, según los datos disponibles.^{5,6} En los adultos, se han descrito resultados eficaces con el uso del bosentán, antagonista de la endotelina-1, pero la experiencia en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a la displasia broncopulmonar se limita a series de casos.⁷

El epoprostenol es un análogo de las prostanglandinas I₂ que activa la adenilato ciclasa e incrementa el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) de las células musculares lisas de la arteria pulmonar. En el estudio realizado por Yung et al.,⁸ que incluye a 35 lactantes con hipertensión pulmonar, se describe un aumento de la supervivencia al año, a los 5 y a los 10 años, del 94 %, del 81 % y del 61 %, respectivamente. Sin embargo, apenas es usada en neonatos por el riesgo de hipotensión sistémica y de alteración en la relación ventilación-perfusión.⁹ Además, debido a su corta vida media de 6 minutos, debe administrarse en perfusión para evitar cambios bruscos en la dosificación que puedan desencadenar un empeoramiento agudo de la hipertensión pulmonar.¹⁰

El treprostinil, otro análogo de las prostacilinas, muestra una vida media de 3 horas y puede administrarse no solo por vía oral e intravenosa, sino también por vía subcutánea, sin evidenciar efectos secundarios locales significativos.¹¹ La administración subcutánea, que evita el uso de un catéter venoso central, junto con la vida media más larga y los escasos efectos secundarios, representan una ventaja con respecto

al uso de epoprostenol. El treprostínil subcutáneo e intravenoso se administra, generalmente, en una dosis inicial de 1,25-2 ng/kg/min, con un incremento progresivo hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 50-80 ng/kg/min.¹²

En España, el uso tanto de sildenafil como de epoprostenol y de treprostínil son *off label*. El sildenafil está aprobado en los mayores de 1 año, y los otros dos, en los mayores de 18 años. Por este motivo, y debido a los potenciales beneficios terapéuticos para el paciente, fue necesario obtener el consentimiento informado verbal por parte de los padres.

En nuestro paciente, el tratamiento con prostaglandinas I2 evidenció una mejoría clínica y ecocardiográfica muy significativa con descenso de las necesidades de oxígeno y de los parámetros de soporte respiratorio y cambio del tabique interventricular de tipo III a tipo I tras varias semanas de tratamiento.

Según nuestro conocimiento, este es el primer artículo de habla hispana publicado en relación con un lactante con displasia broncopulmonar grave asociada a hipertensión pulmonar no respondedora a óxido nítrico inhalado y sildenafil, tratado con análogos de prostaglandinas I2, con sostenida mejoría clínica y ecocardiográfica.

Aunque nuestro artículo está en consonancia con otras series de casos,^{3,13} son necesarios ensayos multicéntricos controlados aleatorizados con seguimiento a largo plazo para establecer la seguridad, la eficacia y las pautas óptimas del treprostínil en pacientes con hipertensión pulmonar. ■

REFERENCIAS

1. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007; 120(6):1260-9.
2. Kumar VHS. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates. *Children (Basel)*. 2017; 4(9):E75.
3. Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, Ogawa M, et al. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32(5):546-52.
4. Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, et al. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 105(10):1485-9.
5. Steinhorn RH. Advances in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Neonatology*. 2016; 109(4):334-44.
6. Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2014; 133(1):164-70.
7. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of Pulmonary Hypertension in Children with Chronic Lung Disease with Newer Oral Therapies. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29(6):1082-6.
8. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2004; 110(6):660-5.
9. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21):2037-99.
10. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016; 40(3):160-73.
11. Ferdman D, Rosenzweig E, Zuckerman W, Krishnan U. Subcutaneous Treprostínil for Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease of Infancy. *Pediatrics*. 2014; 134(1):e274-8.
12. Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Drugs*. 2014; 16(1):43-65.
13. McIntyre CM, Hanna BD, Rintoul N, Ramsey EZ. Safety of epoprostenol and treprostínil in children less than 12 months of age. *Pulm Circ*. 2013; 3(4):862-9.