

USO DE SILDENAFIL EN PEDIATRIA

La **hipertensión arterial pulmonar (HAP)** se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte prematura. Afecta a pequeñas arterias pulmonares que sufren estrechamiento, remodelación estructural de sus paredes y obstrucción. Cuando las pequeñas arterias de los pulmones se estrechan no pueden transportar el volumen de sangre necesario y se produce la hipertensión pulmonar. El corazón necesita trabajar más fuertemente para forzar la circulación de la sangre a través de los vasos en contra de esta presión. Con el tiempo, esto provoca hipertrofia ventricular derecha. La enfermedad está caracterizada por dificultad progresiva respiratoria, que puede llegar a impedir las actividades diarias. Otros síntomas comunes son fatiga sin causa aparente, dolor de pecho asociado al ejercicio, desmayo, pérdida súbita y momentánea de la conciencia, entre otros.

El **sildenafil** es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5), enzima específica de la degradación del guanósil monofosfato cíclico (GMPc), que ejerce su uso farmacológico debido al aumento intracelular del GMPc. El aumento de este nucleótido induce efectos de relajación y antiproliferación en las células musculares lisas vasculares. La FDE-5 es abundante de forma selectiva en la circulación pulmonar y la expresión y la actividad del gen de la FDE-5 aparecen aumentadas en la HAP crónica, lo que sugiere que el sildenafil puede tener un efecto preferente en el árbol vascular pulmonar.

En la Unión Europea, el sildenafil está autorizado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con HAP. Esta indicación fue aprobada en Mayo de 2011, en base a los datos de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con distintas dosis y controlado con placebo durante 16 semanas, realizado en 234 pacientes. En el citado estudio se demostró la eficacia del sildenafil en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en la hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita.

En Abril de este año, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisó los datos del estudio de extensión a largo plazo en el que fueron incluidos un total de 220 pacientes que habían participado en el estudio mencionado y que completaron las 16 semanas de tratamiento. Tras 7 años del inicio del estudio se notificaron un total de 35 muertes, tanto durante el tratamiento como durante el seguimiento de supervivencia. La incidencia de muerte en los grupos de dosis alta, media y baja fueron de 20% (20 de 100), 14% (10 de 75) y 9% (5 de 55) respectivamente. Aunque ninguna de las muertes fue considerada por los investigadores como relacionada con el tratamiento, el Comité de Control de los Datos recomendó una reducción de las dosis en los pacientes que recibían dosis más altas. En base a estos datos el CHMP concluyó que **a las dosis recomendadas el beneficio de sildenafil en la población pediátrica supera a los riesgos pero que no deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP.**

En Agosto 2012, la FDA ha publicado una nota informativa donde desaconseja el uso de sildenafil en la población pediátrica (1-17 años). Debe tenerse en cuenta que en Estados Unidos el medicamento no se encontraba autorizado para su uso en niños y se utilizaba en condiciones off-label. La recomendación de la FDA de no usar sildenafil en niños con hipertensión arterial pulmonar se ha establecido en base a los datos del mismo estudio de extensión antes citado y que ya había sido evaluado en abril de 2012 por las autoridades europeas con la conclusión antes mencionada de evitar las dosis elevadas.

La red de Agencias Europeas de Medicamentos, incluida la española, avalan que el perfil beneficio-riesgo de sildenafil en el tratamiento de los niños (1-17 años) con hipertensión arterial pulmonar es positivo a las dosis recomendadas.

Revatio[®], del Laboratorio Productor Pfizer, es un medicamento que contiene el principio activo sildenafil. Está autorizado para su comercialización en la Unión Europea en forma de comprimidos (20 mg), solución inyectable (0,8 mg/ml) y polvo para suspensión oral (10mg/ml). De acuerdo a la ficha técnica autorizada de Revatio[®], las dosis recomendadas en la población pediátrica entre 1 y 17 años son de 10 mg tres veces al día para pacientes < de 20 kg y 20 mg tres veces al día para pacientes > de 20 kg.

En Argentina el sildenafil se comercializa en forma de comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos de disolución bucal rápida y cápsulas, en dosis de 25, 50 y 100 mg. No se comercializa en forma de polvo para suspensión oral, por lo tanto para la población pediátrica se recurre a la preparación magistral del mismo. Las dosis recomendadas en niños y adolescentes son:

- Dosis inicial: 0.5-1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, dosis máxima 4mg/kg/día hasta 20mg/dosis cada 8 hs.
- Dosis de mantenimiento: 0,25-1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, dosis máxima 4mg/kg/día hasta 20mg/dosis cada 8 hs.

Bibliografía

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Novedades internacionales y nacionales en seguridad de medicamentos – Octubre de 2012*. Disponible en: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_octubre_2012.pdf
2. Cabrera García, Lourdes; et al. Informe del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría sobre las condiciones de uso autorizadas del Sildenafil (Revatio[®]). Septiembre de 2012. Disponible en: <http://www.aeped.es/noticias/informe-comite-medicamentos-aep-sobre-las-condiciones-uso-autoriza>
3. MedlinePlus Enciclopedia Médica. *Hipertensión pulmonar*. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000112.htm>
4. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). *Resumen del Informe Público Europeo de Evaluación para el público general. Revatio. Sildenafil*. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000638/WC500055835.pdf
5. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. “Profesor Dr. Juan P. Garrahan”. *Formulario Farmacoterapéutico. Sildenafil*. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Sildenafil*
6. Herrera, Ana María; et al. *Hipertensión pulmonar idiopática en pediatría: caso clínico y revisión de la literatura*. Rev. chil. enferm. Respir. 2008 Dic; 24(4): 309-314. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482008000400006&lng=es