

Santiago, 20 de Diciembre de 2012

**NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD
DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD**

**CONTROVERSIÁ SOBRE EL USO DE SILDENAFIL EN EL TRATAMIENTO DE
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN NIÑOS.**

Sildenafil es un inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica para guanosin monofosfato cíclico (GMPc)¹, lo que produce un aumento en los niveles de GMPc en las células vasculares del músculo liso, provocando relajación del tejido y vasodilatación². En los pacientes con hipertensión pulmonar, esto conduce a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, a vasodilatación en la circulación sistémica. En los pacientes con disfunción eréctil, Sildenafil potencia el efecto del óxido nítrico (NO) por inhibición de la PDE5 en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por Sildenafil provoca mayores niveles de GMPc que resulta en relajación del músculo liso y un mayor flujo de sangre al cuerpo cavernoso². En Chile, Sildenafil está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres, pero no se encuentra aprobado su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar².

El 30 de Agosto de 2012, la Agencia de Medicamentos norteamericana, Food and Drug Administration (FDA), publicó un comunicado desaconsejando la prescripción de Revatio® (Sildenafil) a niños de entre 1 y 17 años para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)³. Esta recomendación se basó en un estudio clínico pediátrico reciente que buscaba evaluar el efecto de Revatio® en la capacidad de ejercicio de pacientes con HAP de 1 a 17 años de edad. Los resultados de este estudio no demostraron una mejora estadísticamente significativa en la capacidad de ejercicio en los pacientes, y por otra parte, se encontró una relación directa entre la magnitud de la dosis del medicamento y la mortalidad⁴.

Cabe destacar que Revatio® no ha sido aprobado para el tratamiento de la HAP en niños por la FDA, y a la luz de la nueva información de los ensayos clínicos, en la etiqueta del producto se ha incorporado, como nueva advertencia, que no se recomienda el uso del medicamento en pacientes pediátricos. En este momento, la FDA no cree que este problema de seguridad se aplique al uso de Viagra®, dadas las diferencias en la población de pacientes y los diferentes regímenes de dosificación recomendados⁵.

Por otra parte, el uso de Sildenafil sí está aprobado tanto por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁶ como por la Agencia Española (AEMPS)⁷ para ser usado en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar. No obstante, ya el 11 de Octubre de 2011, esta última agencia advertía, en su informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios⁸, la siguiente información: "En un estudio clínico para el tratamiento de la HAP en pacientes pediátricos con dosis comprendidas entre 10 y 80 mg tres veces al día de sildenafil, se observó un riesgo mayor de mortalidad entre los pacientes de los grupos del estudio que recibían dosis superiores, en



comparación con los que recibían dosis menores de sildenafil. La dosis recomendada en la ficha técnica para pacientes de ≤ 20 kg es de 10 mg tres veces al día, y para los pacientes >20 kg es 20 mg tres veces al día. Se recuerda a los médicos prescriptores que no se deben usar dosis de Revatio® superiores a las recomendadas en la ficha técnica, la cual ha sido actualizada para incluir esta nueva información”.

Considerando la información antes expuesta, las agencias coinciden en la identificación del riesgo, pero difieren en la valoración de la efectividad de Sildenafil en la mejoría de la capacidad de ejercicio en estos pacientes. La EMA considera que la relación beneficio-riesgo aún es favorable en estos pacientes.

En Chile, Sildenafil no se encuentra aprobado para el tratamiento de la HAP (ya sea en niños o adultos).

El Instituto de Salud Pública ha estimado importante poner estos hechos en conocimiento del estamento médico, e informa que continuará atento, a través del Subdepartamento Farmacovigilancia de ANAMED, al surgimiento de cualquier nueva información de seguridad que afecte a los medicamentos comercializados en el país.


MINISTERIO DE SALUD
DRA. MARÍA TERESA VALENZUELA BRAVO
DIRECTORA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Referencias:

1. RxList. The Internet Drug Index. <http://www.rxlist.com/revatio-drug.htm> (Consultado 14-09-2012)
2. DRUGDEX[®] System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> (Consultada 31-08-2012)
3. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm> (Consultada 31-08-2012).
4. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324-334.
5. FDA. Revatio (sildenafil): Drug Safety Communication - Recommendation Against Use in Children. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm317743.htm> (Consultada 31-08-2012).
6. EMA. European Medicines Agency. Resumen del EPAR para el público general; Revatio (sildenafil) http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000638/WC500055835.pdf
7. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Revatio (SILDENAFILO): Nueva indicación (población pediátrica). Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Marzo 2011. http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/marzo/docs/informe-mensual_marzo-2011.pdf
8. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Revatio® (sildenafil) para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar: aumento del riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos en dosis superiores a las recomendadas. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Septiembre 2011. http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2011.pdf