



El sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de la guanosina monofosfatasa cíclica (GMPc), que es la enzima responsable de la degradación del GMPc. Además de la presencia de esta enzima en el cuerpo cavernoso del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar.

El sildenafil eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar, produciendo relajación. En pacientes con hipertensión pulmonar, esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

## **USO CLÍNICO**

Vía oral (**A**): hipertensión arterial pulmonar en niños de 1 a 17 años. De elección en monoterapia o en combinación con otros fármacos para tratamiento de pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar primaria, asociada a enfermedad cardíaca congénita o secundaria a displasia broncopulmonar, entre otras.

Vía intravenosa (**E**: *off-label*):

- Hipertensión pulmonar en el posoperatorio inmediato de cirugía cardíaca.
- Facilitar la retirada de óxido nítrico en paciente con hipertensión pulmonar.
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido refractaria a óxido nítrico inhalado o si no está disponible, en pacientes críticos.
- Pacientes en tratamiento con el fármaco vía oral que temporalmente no pueden recibir la terapia por dicha vía de administración.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Hipertensión arterial pulmonar:**

Neonatos:

- Datos limitados disponibles; dosis no establecida; se ha informado una amplia gama de dosis y variabilidad entre pacientes.
- Es necesaria una titulación cuidadosa de la dosis.
- La mayoría de la literatura consiste en informes de casos o pequeños estudios.
- En menores de 37 semanas considerar riesgo-beneficio por el potencial riesgo de hemorragia pulmonar.

Nacidos a término:

- Vía oral: iniciar con 0,25-0,5 mg/kg/dosis cada 8-12 horas. Rango habitual: 0,5-2 mg/kg/dosis cada 6-12 horas (máximo 2 mg/kg/dosis cada 6 h o 10 mg/8 h). Se puede utilizar como dosis única a 0,3 mg/kg 70-90 minutos antes de la interrupción de óxido nítrico inhalado para facilitar el destete en pacientes seleccionados.
- Vía intravenosa: mayores de 34 semanas de edad gestacional corregida: dosis de carga a 0,4 mg/kg (0,13 mg/kg/h) administrada en más de 3 h. Mantenimiento 1,6 mg/kg/día (0,067 mg/kg/hora) en perfusión continua un máximo de 7 días.

**Lactantes:**

- Vía oral: iniciar con 0,25-0,5 mg/kg/dosis cada 4-8 horas. Mantenimiento: 1 mg/kg/dosis cada 4-8 horas (hasta máximo si precisa de 2 mg/kg/dosis cada 4-6 horas o 10 mg/8 h). Se aconseja la retirada gradualmente.
- Vía intravenosa: 0,25-0,5 mg/kg/dosis cada 6-8 horas (administrar lentamente durante 60 minutos). En HTP poscirugía (<48 horas): dosis de carga de 0,04-0,35 mg/kg, administrada durante 5 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,015-0,4 mg/kg/hora durante 24-72 horas.

**Niños y adolescentes:**

- Vía oral: pacientes  $\leq 20$  kg: 10 mg (1 ml de suspensión reconstituida), 3 veces al día; pacientes 20-45 kg: 20 mg 3 veces al día (hasta 40 mg 3 veces al día en >45 kg [**E: off-label**]).
- Vía intravenosa: la dosis recomendada es la mitad de la dosis oral, con un máximo de 10 mg 3 veces al día administrados como una inyección intravenosa en bolo.

La FDA contraindica su uso en niños (1-17 años) con hipertensión arterial pulmonar por un aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo descrito en un ensayo con 234 niños con dosis 0,88-2,5 mg, 3 veces al día, indicando ser dosis dependiente, si bien las causas de muerte más comunes fueron la hipertensión pulmonar y el fallo cardíaco indicadas como progresión de la enfermedad.

**Hipertensión pulmonar tras cirugía por enfermedad cardíaca congénita:**

- Vía oral (sonda nasogástrica): 0,5 mg/kg/dosis a la llegada a Cuidados Intensivos, aumentando a 0,5 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, con una dosis máxima de 2 mg/kg si se tolera.
- Vía intravenosa: en niños de más de 60 días, 0,04-0,35 mg/kg durante 5 minutos, con infusión de mantenimiento de 0,015-0,4 mg/kg/h durante 24-72 h.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración concomitante con nitratos orgánicos (nitroglicerina, nitrato de isosorbida) o riociguat.
- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente o arritmia grave (<6 meses).
- Angor inestable.
- Hipotensión grave.
- Hipertensión pulmonar secundaria a anemia de células falciformes (drepanocitosis) o enfermedad venooclusiva pulmonar.
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa (ritonavir).
- Pacientes con intolerancia a la fructosa.

## **PRECAUCIONES**

- Por su acción vasodilatadora, administrar con precaución si existen patologías subyacentes que pueden verse afectadas de forma adversa (pacientes con hipotensión, depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo).
- En el caso de algún defecto visual repentino, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Precaución en pacientes con trastornos hereditarios degenerativos de la retina (por ejemplo, retinitis pigmentosa).
- La administración concomitante con alfa-bloqueante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles.
- En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

- En población pediátrica en un estudio controlado con placebo se notificaron con una frecuencia >1% pirexia, infección del tracto respiratorio superior, vómitos, erección aumentada), náuseas, bronquitis, faringitis, rinorrea y neumonía, rinitis.
- En adultos las reacciones adversas descritas con una frecuencia  $\geq 1/10$  son cefalea, rubefacción, diarrea, dispepsia y dolor en una extremidad; con una frecuencia  $\geq 1/100$ - $< 1/10$ , celulitis, gripe, bronquitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis, anemia, insomnio, ansiedad, hemorragia retiniana, epistaxis, tos, congestión nasal, gastritis, alopecia, eritema, sudores nocturnos, mialgia, dolor de espalda y pirexia.
- **Sobredosis:** tomar medidas de apoyo. La diálisis renal no acelera su aclaramiento.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- El metabolismo de sildenafil está mediado predominantemente por las isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida) del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas (inhibidores de la proteasa, azoles, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo, etc.) pueden aumentar los niveles plasmáticos de sildenafil y los inductores (bosentán, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, etc.) pueden disminuirlo.
- Se debe tener precaución cuando se administre concomitante con alfa-bloqueantes u otros fármacos vasodilatadores.
- No administrar de forma concomitante con nitratos orgánicos (nitroglicerina, nitrato de isosorbida) o riociguat.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Excipientes:**

- Polvo para solución oral: polvo para suspensión oral: sorbitol, ácido cítrico anhidro, sucralosa, citrato de sodio, goma xantana, dióxido de titanio (E 171), benzoato de sodio (E21), sílice coloidal anhidra, aroma de uva (maltodextrina, concentrado de zumo de uva, goma de acacia, concentrado de zumo de piña, ácido cítrico anhidro, aromas naturales).
- Comprimidos masticables: polacrilin potásico, sílice coloidal anhidra, lactosa monohidrato, povidona K-30, aspartamo (E951), croscarmelosa sódica, sabor a menta (compuesto por

maltodextrina, almidón modificado de maíz y aceite de menta), estearato de magnesio, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

- Solución inyectable: glucosa, agua para preparaciones inyectables.

**Conservación:** la suspensión oral reconstituida se debe conservar a temperatura inferior a 30 °C o en nevera a 2-8 °C. No congelar. Agitar durante un mínimo de 10 segundos antes de retirar la dosis necesaria. A los 30 días de la reconstitución eliminar cualquier resto de la suspensión oral.

**Incompatibilidades:** la solución inyectable no requiere dilución. Se ha demostrado su compatibilidad química y física con los siguientes diluyentes: suero glucosado al 5%, solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%), solución de Ringer lactato, suero glucosado al 5% con cloruro sódico al 0,45%, suero glucosado al 5% con solución de Ringer lactato, suero glucosado al 5% con 20 mEq de cloruro potásico.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Cabrera García L, Calvo Rey C, Mellado Peña MJ, *et al.* Informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre las condiciones de uso autorizadas de Sildenafil en niños. Informe 5/2012. CM-AEP. 2012. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/nota\\_revatio\\_cm-aep\\_20120919.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/nota_revatio_cm-aep_20120919.pdf)
- Dodgen AL, Hill KD. Safety and tolerability considerations in the use of sildenafil for children with pulmonary arterial hypertension. *Drug Healthc Patient Saf.* 2015 Dec 15;7:175-83.
- Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, *et al.* 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:879-901.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Paediatric Formulary Committee. BNF for Children: 2018-19. Pharmaceutical Press; 2019.
- Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, *et al.* Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2009;155:841-7.
- Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric & neonatal dosage handbook with international trade names index: a universal resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients. 24.<sup>a</sup> ed. Hudson (Ohio): Lexicomp; 2017. p. 1801.
- Truven Health Analytics. Sildenafil. En: NeoFax [Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2019 [consultado el 07/05/2019]. Available from: <https://neofax.micromedexsolutions.com/>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado en marzo de 2020]. Disponible

---

en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

- Van der Graaf M, Rojer LA, Helbing W, *et al.* EXPRESS: Sildenafil for bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Pulm Circ.* 2019:2045894019837875.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**