



Boletín CIME

Sildenafil: sus indicaciones y usos*

Solá N.

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

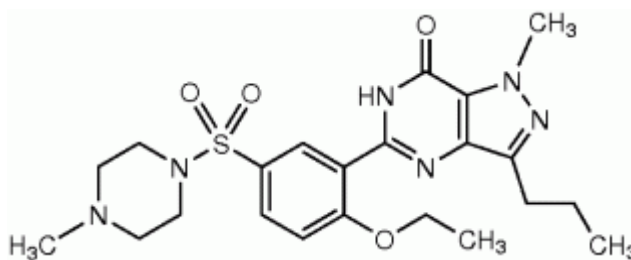
Teléfono: (0351) 5353865 – int. 53359

Este Boletín está estructurado con una introducción general del ingrediente farmacéutico activo (IFA) **sildenafil**, la indicación para la que está aprobado en Argentina y las condiciones de venta.

Además, se presentan la definición de la indicación aprobada, solo a fin de que el farmacéutico actuante pueda evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento en el paciente. Se hace referencia al uso del **sildenafil** en un grupo especial de pacientes que padecen esclerosis múltiple.

Se trata también, el uso *off label* de este medicamento, el grado de evidencia para ese tratamiento, las dosis utilizadas y su seguridad. Se resaltan las precauciones en embarazo y lactancia, entre otras.

INTRODUCCIÓN



Sildenafil. Código ATC: G04BE03

Según un estudio realizado por la Universidad Maimónides, en el cual participaron 418 farmacéuticos, se demostró que de cada diez comprimidos de **Sildenafil** (*Viagra®*), dos son consumidos por menores de edad para potenciar su rendimiento sexual. La cifra se incrementa aún más cuando se considera la venta marginal y sin receta en bares, kioscos, boliches e Internet.

El medicamento, destinado al tratamiento de la disfunción eréctil es consumido por hombres de todas las edades, aún sin problemas de erección, simplemente para mejorar el desempeño

* Este boletín está principalmente orientado a los profesionales del equipo de salud y tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. Ante cualquier duda, consulte al CIME.

sexual, lo que lo ha convertido en una “droga recreativa”, con los riesgos para la salud que esto implica. (1)

Se puede leer en “Uso indebido de **sildenafil**” (2) que **sildenafil** ha ganado popularidad, tanto en jóvenes, personas sanas y personas con enfermedades crónicas, incluyendo aquellas con el virus de inmunodeficiencia humano. En Argentina, además, los usuarios consiguen el medicamento en las farmacias sin receta médica (3) y su consumo ha aumentado exponencialmente.

El principio activo fue patentado y popularizado con el nombre de *Viagra®* en 1996, por el laboratorio Pfizer, y debería venderse solo *bajo receta médica archivada*. Sin embargo, el comercio de la tan requerida “pastillita azul”, no termina ahí y se extiende también a Internet, kioscos y hoteles alojamiento. Asimismo, el medicamento suele conseguirse en las farmacias sin el requerimiento de una prescripción médica. “*Se estima que el mercado ilegal tendría un volumen igual o mayor al del mercado legal*”, aseguró Ricardo Aizcorbe, presidente de la COFA en 2012 en diálogo con Tiempo Argentino. (4)

El **sildenafil** es un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 que se emplea en el en la tratamiento de la disfunción eréctil (DE) y en la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

En este boletín se trata en la primera parte su uso en la DE y a continuación su uso *off label* en la HAP y qué debe saber el farmacéutico para hacer una buena dispensación y/o información sobre el uso de este medicamento.

INDICACIONES

Este ingrediente farmacéutico activo (IFA) está aprobado en Argentina para el tratamiento de la disfunción eréctil. (5) Se pueden leer en los prospectos, de las tantas marcas comerciales que hay a la venta en el país, dos ítems que se deben tener en cuenta y son los siguientes:

- **Indicaciones:** terapia oral para disfunción eréctil.
- **Condiciones de venta:** este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

ACCIÓN Y MECANISMO

El **sildenafil** en *presencia de estimulación sexual*, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene. El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la guanilatociclasa, lo que origina un aumento de los niveles de GMPc (guanosina monofosfato cíclica) produciendo una relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene. **Sildenafil** es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), enzima específica de los cuerpos cavernosos responsable de la degradación de GMPc. **Sildenafil** no tiene efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos aislados, pero aumenta el efecto relajante del NO en este tejido. (6)

DOSIS

En la disfunción eréctil la dosis habitual equivale a 50 mg de **sildenafil**, aproximadamente 1 h antes de la relación sexual. La dosis puede aumentarse o disminuirse en función de la respuesta.

La dosis máxima recomendada es de 100 mg y no debe tomarse **sildenafil** con una frecuencia superior a una dosis en 24 h. (7)

Dosis especiales:

En EE.UU. se ha propuesto una dosis inicial de 25 mg para pacientes mayores de 65 años, aunque estas reducciones iniciales no se consideran necesarias en otros países.

Se aconseja una dosis inicial que no exceda los 25 mg/día en pacientes tratados simultáneamente con **sildenafil** e inhibidores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450; en algunos prospectos se indica que no debe superarse la dosis de 25 mg en 48 h si se administra con ritonavir, aunque es mejor evitar por completo esta combinación.

En pacientes estabilizados con tratamiento antagonista de los receptores α -adrenérgicos, debe considerarse una dosis inicial de 25 mg de **sildenafil**.

No deben administrarse dosis superiores durante las 4 h siguientes a la administración de un antagonista de los receptores α -adrenérgicos debido al riesgo de hipotensión sintomática.

El **sildenafil** se administra por vía oral como citrato, si bien las dosis se expresan referidas a la base; 14 mg de citrato de **sildenafil** equivalen a 10 mg de **sildenafil**. (7)

¿Qué es la disfunción eréctil?

La disfunción eréctil (DE) es la incapacidad persistente de conseguir y mantener una erección suficiente que permita una relación sexual satisfactoria. Se trata de un problema benigno relacionado con los aspectos físicos y psicológicos de la salud que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas y en la de sus parejas. La erección es un fenómeno neurovascular regulado por factores hormonales en el que se produce dilatación arterial, relajación de la musculatura lisa y oclusión venosa.

En el 80% de los casos de DE existe una causa orgánica y en un 20% psicológica. La enfermedad cardiovascular es la causa orgánica más frecuente de aparición de DE (70%), seguida de etiología neurológica (10-20%), hormonal (5-10%), por fármacos y por alteraciones del pene.

La DE comparte los mismos factores de riesgo que la enfermedad cardiovascular (vida sedentaria, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia y síndrome metabólico) y puede preceder a la aparición de los síntomas cardiovasculares, por lo que se considera un indicador precoz de la misma. Se ha visto que con la incorporación de hábitos de vida saludables mejoran los síntomas de la DE. (8)

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

El farmacéutico debe colaborar con el paciente y/o el médico prescriptor para asegurar la efectividad del tratamiento. A continuación, se presentan diferentes acciones que se pueden realizar.

La DE se considera un síntoma, no una enfermedad; el tratamiento ha de estar dirigido a la causa siempre que sea posible y no sólo al tratamiento.

El beneficio del cambio de estilo de vida es de especial importancia en el caso de personas con DE asociada a comorbilidad vascular o metabólica como la hipertensión o la diabetes. Existen datos que argumentan a favor del efecto beneficioso de la modificación radical de los hábitos de vida sobre la respuesta eréctil, además del efecto favorable sobre la salud vascular y metabólica.

En algunos casos, la modificación de estilos de vida, los cambios en el uso de determinados fármacos o el abandono del consumo de sustancias ilícitas puede suponer la solución. La actuación sobre factores de riesgo se puede realizar de manera previa o al mismo tiempo que se usan fármacos destinados a tratar la DE. (8,9)

Ausencia de respuesta:

El tratamiento con inhibidores de la PDE5 no es eficaz en todos los casos de DE. Sin embargo, ante el fracaso terapéutico, es necesario revisar de nuevo factores como: la ausencia de estimulación sexual adecuada, problemas con la dosis, que el tiempo transcurrido desde la toma sea suficiente para conseguir el efecto, o que, por el contrario, no sobrepase su período de acción y la coincidencia de la toma con comidas copiosas o con contenido graso excesivo.

Medicamentos que pueden causar la disfunción eréctil.

Como responsable en la dispensación, el farmacéutico debe asegurarse que el paciente no está tomando los siguientes medicamentos que podrían ser la causa de la disfunción eréctil, para informar al paciente. (8)

| | |
|---------------------------|--|
| Diuréticos | Tiazida, espironolactona. |
| Antihipertensivos | Calcioantagonistas, betabloqueantes, alfabloqueantes |
| Hipolipemiantes | Gemfibrocilo, clofibrato. |
| Antidepresivos | ISRS, antidepresivos tricíclicos, litio. |
| Tranquilizantes | Benzodiazepinas, fenotiazinas, butinofonas. |
| Antagonistas H2 | Cimetidina, ranitidina. |
| Hormonas | Progesterona, estrógenos, corticoides, inhibidores de la 5 α -reductasa, ciproterona acetato, antiandrógenos. |
| Citotóxicos | Metotrexato |
| Inmunomoduladores | Interferon- α |
| Anticolinérgicos | Disopiramida, anticonvulsivantes. |
| Antiparkinsonianos | Levodopa, bromocriptina. |

Otros factores a tener en cuenta:

Consumo de marihuana, heroína y cocaína; abuso de alcohol y tabaco. Traumatismo o cirugía pélvica. Hipertrofia benigna de próstata. Alteraciones en el pene (Peyronie, hipospadias, epispadias, micropene). (8)

Uso en pacientes con esclerosis múltiple.

La disfunción eréctil (DE) es una enfermedad sexual frecuente en pacientes masculinos con esclerosis múltiple (EM). En una Revisión Cochrane donde se toman "Ensayos controlados aleatorios que compararan el citrato de **sildenafil** con placebo o ningún tratamiento para la DE en los pacientes con EM" se puede leer que hay pruebas limitadas para apoyar el citrato de **sildenafil** como tratamiento eficaz para la DE en los pacientes con EM. Se necesitan ensayos aleatorios bien diseñados, con doble cegamiento, controlados con placebo a largo plazo. También se informaron los eventos adversos: los más comunes fueron la cefalea, el enrojecimiento, la rinitis, los trastornos visuales y la dispepsia. (10)

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

Contraindicaciones (6)

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía NO/GMPc, **sildenafil** ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de **sildenafil** con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.
- Combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir)
- No se ha estudiado la seguridad de **sildenafil** en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado: insuficiencia hepática grave, antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, hipotensión grave (tensión sanguínea <90/50 mmHg) al inicio.

Precauciones

- Retinopatía pigmentaria: la seguridad de **sildenafil** no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y, por tanto, no se recomienda su uso.
- Hipotensión: al prescribir **sildenafil**, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por **sildenafil**. Por ejemplo: pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo.
- En el seguimiento post-comercialización de **sildenafil** para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha informado la asociación temporal del uso del **sildenafil** con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de **sildenafil** sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.
- **Sildenafil** debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).
- Se recomienda precaución cuando se administra a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión postural en pacientes sensibles. Antes de iniciar el tratamiento con **sildenafil**, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.
- Estudios con plaquetas humanas indican que **sildenafil** potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de **sildenafil**

a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, **sildenafil** se debe administrar a estos pacientes solo tras la evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

- En pacientes con HAP, 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, especialmente en pacientes con HAP secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

- No se dispone de información con **sildenafil** en pacientes con HAP asociada con enfermedad pulmonar venosa oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra **sildenafil** a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad venosa oclusiva asociada.

Interacciones (6,7)

- El metabolismo de **sildenafil** está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de **sildenafil** y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el aclaramiento de **sildenafil**.

- En aquellos pacientes que utilizan inductores potentes del CYP3A4, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan y rifampicina, debe vigilarse estrechamente la eficacia de **sildenafil**.

- Infrecuentemente se comunicaron casos de pacientes que sufrieran hipotensión postural sintomática, cuando se administran simultáneamente **sildenafil** y doxazosina a pacientes estabilizados con tratamiento con doxazosina. Estos informes incluyeron mareos y vértigo, pero no síncope. La administración simultánea de **sildenafil** a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles.

Efectos sobre el manejo o conducción (6)

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducción y manejo de maquinaria. Se informó de mareos y trastornos visuales, los pacientes deben saber cómo les puede afectar este medicamento antes de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas (6)

Los efectos adversos fueron generalmente de leves a moderados. Los efectos adversos más frecuentes (>10%) fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, diarrea y dolor en extremidades. La frecuencia general de interrupciones fue similar a placebo (2,9%).

- Neurológicas/psicológicas: muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: insomnio, parestesia, temblor, migraña, hipoestesia, ansiedad.

- Cardiovasculares: muy frecuentes: ruborización. Frecuencia desconocida: hipotensión.

- Digestivas: muy frecuentes: dispepsia, diarrea. Frecuentes: distensión abdominal, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, sequedad de boca.

- Osteomusculares: muy frecuentes: dolor de las extremidades. Frecuentes: mialgia, dolor de espalda.

- Metabólicas: frecuentes: edema.

- Alérgicas/dermatológicas: frecuentes: alopecia, eritema, sudores nocturnos. Frecuencia desconocida: erupciones exantemáticas.

- Respiratorios: frecuentes: tos, bronquitis, rinitis, congestión nasal.
- Generales: frecuentes: fiebre.
- Infecciosas: frecuentes: síntomas gripales, sinusitis, celulitis.
- Oftalmológicas: frecuentes: trastornos oculares, discromatopsia, ocular, fotofobia, visión borrosa, hemorragia retiniana, ojo rojo.

Poco frecuentes: diplopía, pérdida de visión, sensación anormal en el ojo. Frecuencia desconocida: los inhibidores del PDE5 en el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), han ocasionado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), oclusión venosa retiniana, y defectos del campo visual.

- Óticas: frecuentes: vértigo. Frecuencia desconocida: sordera súbita notificada en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido **sildenafil**.
- Genitourinarias: poco frecuentes: ginecomastia. Frecuencia desconocida: priapismo.
- Hematológicas: frecuentes: anemia.

Se conocen Informes de dos pacientes que sufrieron una primera convulsión tonicoclónica poco después de tomar **sildenafil**.

Se ha descrito un matiz azulado o borroso en la visión y un ligero aumento de la sensibilidad a la luz en pacientes que tomaban **sildenafil**, con un aumento del porcentaje de notificaciones paralelo al incremento de la dosis.

Efectos sobre la función cognitiva: se han descrito algunos casos de amnesia global transitoria tras el uso de **sildenafil** o tadalafilo. (1-3) Entre enero de 1998 y febrero de 2001, la FDA había recibido 35 notificaciones de amnesia en los cuales se citaba el **sildenafil** como posible causa principal.

Efecto sobre los ojos: el Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee¹ destacó que, en junio de 2002, había recibido 65 notificaciones de alteraciones en la visión de un total de 773 reacciones adversas asociadas al empleo de **sildenafil** notificadas a lo largo de 3 años. (7)

USO OFF-LABEL

El uso de medicamentos en indicaciones o grupos etarios no aprobados por la autoridad sanitaria (*off-label* en inglés) es una situación frecuente que ocurre cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considera necesario prescribir un medicamento para una indicación diferente a la autorizada.

En Argentina el **sildenafil** se usa como *off label* para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. (11,12)

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP): La HAP es una enfermedad debilitante en la que se produce una intensa constricción (estrechamiento) de los vasos sanguíneos de los pulmones. Esto determina una elevada presión en los vasos que llevan la sangre del corazón a los pulmones y reduce la cantidad de oxígeno que puede entrar en la sangre en los pulmones, haciendo más difícil la actividad física (13).

La hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (HPPRN) se asocia con alta mortalidad. El fundamento de la terapéutica de la HPPRN es la asistencia respiratoria y la administración del óxido nítrico inhalado (NOi).(14). En recién nacidos y niños el **sildenafil** ha sido considerado un medicamento promisorio para el tratamiento de la HPPN sin embargo hay pocos estudios publicados y se necesitan mas estudios clinicos controlados. (15)

Aproximadamente el 30% de los pacientes no responden al NOi. Las altas concentraciones de fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar ha promovido el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa como el **sildenafil** o la milrinona. (16)

El **sildenafil** produce una relajación de la musculatura lisa vascular pulmonar, reduciendo la presión que el flujo sanguíneo ejerce sobre las paredes de los vasos pulmonares. Asimismo, previene la formación de obstrucciones de origen plaquetario y relaja la musculatura lisa vascular periférica, todo ello en presencia de óxido nítrico. (6)

Grados de evidencia para la hipertensión pulmonar

Hipertensión pulmonar: adultos

Eficacia: Clase II a; Fuerza de la recomendación: Clase IIa; Fuerza de la evidencia: Categoría B.

Hipertensión pulmonar: niños

Eficacia: Clase II a; Fuerza de la recomendación: Clase IIb; Fuerza de la evidencia: Categoría B.

Fuerza de la evidencia según Micromedex®. Categoría B: se basa en datos obtenidos de: meta-análisis de ensayos controlados aleatorios con resultados contradictorios; ensayos controlados aleatorios que incluyeron un número pequeño de pacientes o tenía importantes defectos metodológicos; estudios no aleatorios (por ejemplo: estudios de cohortes, estudios caso-control, observación).(11)

En Europa la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó en el año 2012 como Medicamento Huérfano“. *Revatio*®. Según Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) en pacientes con HAP, el **sildenafil** ensancha los vasos sanguíneos en los pulmones, lo que reduce la presión sanguínea y mejora los síntomas. (17)

Según *Pulmonary Hypertension Association*, ahora estaría disponible como medicamento genérico en Estados Unidos. (18)

Dosis para HAP

Para mejorar la capacidad de ejercicio en la HAP, el **sildenafil** se administra por vía oral en una dosis de 20 mg tres veces al día. (6)

- Adultos: 20 mg 3 veces al día, a intervalos de aproximadamente 6 a 8 h.
- Ancianos (mayores de 65 años): no se requiere ajuste de la dosis en ancianos. La eficacia clínica, medida por la prueba de marcha de 6 minutos, puede ser menor en pacientes ancianos.
- Niños y adolescentes (<18 años): la seguridad y eficacia en niños y adolescentes no ha sido estudiada. (7)

En el Hospital Garrahan, las dosis usadas son las siguientes: (19)

- Niños y adolescentes: inicial: 0,50-1,00 mg/kg/dosis cada 6-8 h, dosis máxima: 4 mg/kg/día hasta 20 mg/dosis cada 8 hs; mantenimiento: 0,25-1,00 mg/kg/dosis cada 6-8 h, dosis máxima: 4 mg/kg/día hasta 20 mg/dosis cada 8 h. No necesita ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal.

Su utilización es exclusiva del especialista cardiólogo infantil.

En el Hospital Garrahan, existe una fórmula huérfana de **sildenafil** suspensión de 2 mg/ml.

Se puede consultar en *Clinical Pharmacology* dosis en neonatos por vía oral, dosis intravenosas por infusión intermitente o infusión continua sugeridas con datos muy limitados, al igual que dosis máximas. (20)

La *American Pharmacists Association* recomienda la siguiente dosificación, previa alcaración de lo limitada que es la información existente en pediatría y que se ha utilizado un rango amplio de dosificación: (21)

- Neonatos: inicial: 0,3 mg/kg/dosis cada 8-12 h; aunque también se han utilizado dosis de 0,25-1,00 mg/kg/dosis cada 6-12 h.
- Infantes y niños: inicial: 0,25-0,50 mg/kg/dosis cada 4-8 h, incrementándose si se necesita y tolera hasta 1,00 mg/kg/dosis cada 4-8 h; aunque también se han utilizado dosis de hasta 2,00 mg/kg/dosis cada 4 h.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día.
- Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A y B). Si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Interrupción del tratamiento: Parece ser que una interrupción abrupta del tratamiento no se asocia con un empeoramiento de rebote de la HAP. No obstante para evitar la posible aparición de un deterioro repentino durante la interrupción, debe considerarse una reducción gradual de la dosis, con seguimiento clínico.
- Asociación con otros tratamientos para la HAP (por ejemplo: bosentan, epoprostenol, iloprost): No se ha estudiado la eficacia y seguridad de **sildenafil**, por tanto, no se recomienda el uso conjunto de **sildenafil** con estos medicamentos.
- Asociación con otros inhibidores de la PDE5: No se han estudiado seguridad y eficacia. (7)

Interacciones

- Los inductores del CYP3A4 parecen tener un impacto substancial sobre la farmacocinética de **sildenafil** en pacientes con HAP, que ha sido confirmado en un estudio de interacción *in vivo* con el inductor del CYP3A4 bosentan.
- La administración concomitante del antagonista de la endotelina, bosentan, que es un inductor moderado del CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19, en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con **sildenafil** en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) produjo una reducción del 62,6% en el ABC (área bajo la curva) de **sildenafil** y una reducción del 55,4% de la C_{max} (concentración máxima) de **sildenafil**. La combinación de ambos fármacos no produjo cambios clínicamente significativos en la tensión sanguínea (supina y erguida). - La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que es un potente inhibidor del citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con **sildenafil** (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces) en la C_{max} de **sildenafil** y del 1000% (11 veces) en el ABC plasmática de **sildenafil**. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de **sildenafil** eran todavía de aproximadamente de 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra solo **sildenafil**. Este hecho concuerda con los notables efectos de ritonavir sobre un gran número de sustratos del P450. En base a estos resultados farmacocinéticos, está contraindicada la administración concomitante de **sildenafil** y ritonavir en pacientes con HAP. (7)
- Se espera que los inhibidores más potentes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol tengan efectos similares a los de ritonavir. De los inhibidores del CYP3A4 como claritromicina y

nefazodona se espera que tengan un efecto entre el de ritonavir y el de los inhibidores del CYP3A4 como saquinavir o eritromicina y se asume un aumento de 7 veces en la exposición. Por tanto, se recomiendan ajustes de dosis cuando se utilizan inhibidores del CYP3A4.

El análisis farmacocinético de la población en los pacientes con HAP sugiere que la administración conjunta de beta-bloqueantes en combinación con sustratos del CYP3A4 puede producir un aumento adicional en la exposición a **sildenafil** comparado con la administración de sustratos del CYP3A4 solo.

El jugo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de **sildenafil**. (6)

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de **sildenafil**.

Nicorandil es un híbrido de activador de los canales de potasio y nitrato. Debido al componente nitrato, tiene potencial para presentar una interacción grave con **sildenafil**.

- No se dispone de datos sobre la interacción de **sildenafil** e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa como teofilina o dipiridamol.

- En un estudio en voluntarios sanos, **sildenafil** en el estado de equilibrio (80 mg tres veces al día), produjo un aumento del 49,8% en el ABC de bosentan y un 42% de aumento en la Cmax de bosentan (125 mg dos veces al día).

- Concordantemente con sus conocidos efectos sobre la vía NO/GMPc, **sildenafil** ha mostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos y por tanto está contraindicada su administración concomitante con dadores de NO o nitratos en cualquier forma. (13)

EMBARAZO

No hay datos sobre el uso de **sildenafil** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo y desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales han revelado toxicidad respecto al desarrollo postnatal. A causa de la falta de datos, no debe utilizarse en mujeres embarazadas a menos que sea estrictamente necesario. (6)

LACTANCIA

No debe administrarse a mujeres lactantes. (6)

Agradecimientos: a los Dres. M. R. Mazzieri, S. Nuñez Montoya, G. Calfa y S. Uema, por la lectura crítica del manuscrito.

Revisora externa: Mgter. Marcela Rousseau.

Comité Editorial (Resolución HCD 320/2015 FCQ-UNC)

Dres. María Rosa Mazzieri, Susana Nuñez Montoya, Gastón Calfa, María Gabriela Ortega, Paulina Paez y Flavia Bollati.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esper S. *Viagra/sildenafil: moda entre los jóvenes* [En línea]. forofarmaceutico.blogspot.com.ar; 2008 [Citado: 29/09/2015]. Disponible en: <http://forofarmaceutico.blogspot.com.ar/2008/03/viagra-sildenafil-moda-entre-los-jvenes.html>
2. Caffaratti M, Briñón MC. *Uso indebido de sildenafil*. Boletín CIME Nº 33 [En línea]. Córdoba (Argentina): Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; marzo 2007 [Citado: 29/09/2015]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/sildenafil.htm>
3. Tomino P. *Empastillados: el consumo de ansiolíticos y analgésicos, en alza*. La Nación [En línea] 2014 enero 29; sección Salud [Citado: 29/09/2015]. Disponible en: <http://www.lanacion.com.ar/1659402-empastillados-el-consumo-de-ansioliticos-y-analgescos-en-alza>
4. De Santo Y. *Viagra: crece el mercado ilegal y el consumo en adolescentes*. Tiempo Argentino. InfoNews [En línea] 2013 marzo 17; sección Sociedad [Citado: 29/09/2015]. Disponible en: <http://tiempo.infonews.com/nota/114572/viagra-crece-el-mercado-ilegal-y-el-consumo-en-adolescentes>
5. Disposición 758/2009 ANMAT [En línea]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [Citado: 17/06/2015]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Disposicion_758-2009.pdf
6. Consejo General de Colegios de Farmaceuticos de España. *Base de Datos del Conocimiento. BOT*. Madrid : s.n., 2011.
7. imedicinas.com [En línea]. *Martindale Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica* ©2015 Pharma Editores, S.L. [Citado: 16/06/2015]. Disponible en: http://www.imedicinas.com/MD/Open.php?as_accion=Buscar&Texte=sildenafil&searchButton=Buscar&Todo=1
8. Viana Zulaica C, Chantada Abal V. *Disfunción eréctil* [En línea]. Barcelona: Fistera.com ©Elsevier España 2015 [actualizado: 09/09/2011; citado: 15/09/2015]. Disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/disfuncion-erectil/>
9. Gabach LA, Carlini VP, Monti MC, Maglio LE, Rubiales de Barioglio S, Perez MF. *Involvement of nNOS/NO/sGC/cGMP signaling pathway in cocaine sensitization and in the associated hippocampal alterations: does phosphodiesterase 5 inhibition help to drug vulnerability?* Psychopharmacology. 2013;229:41–50.
10. Xiao Y, Wang J, Luo H. *Citrato de sildenafil para la disfunción eréctil en pacientes con esclerosis múltiple*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 4. Art. No.: CD009427. DOI: 10.1002/14651858.CD009427. [En línea] [Citado el: 16 de septiembre de 2015.] <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%209886553&DocumentID=CD009427>
11. Fontana D. *Estudios farmacoepidemiológicos de Medicamentos No Disponibles en Argentina* [Tesis Doctoral]. Córdoba (Argentina): Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; Noviembre 2011.
12. Fontana D, Diaz MP, Tognoni G, Mazzieri MR. *None-Available Medicines (NAMs): a Challenge for Public Health and Pharmacoepidemiological Methodology*. Lat Am J Pharm. 2014;33:1510-19.
13. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [En línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo [Citado: 15/09/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
14. Shah P, Ohlsson A. *Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 8. Art. No.: CD005494. DOI: 10.1002/14651858.CD005494 [Citado: 01/09/2015]. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPMainFrame.asp?DocumentID=CD005494&SessionID=%206780779>
15. Hernando Baquero, Amed Soliz, Freddy Neira, Maria E. Venegas, Augusto Sola. "Oral Sildenafil in Infants With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Pilot Randomized Blinded Study". *Pediatrics*. 2006; 117:1077-83
16. Kanthapillai P, Walters EH. *Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003562. DOI: 10.1002/14651858.CD003562.pub2. [Acceso 1 de septiembre de 2015] disponible en: Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/PDF/CD003562.pdf>.
17. European Medicines Agency. Revatio. *Sildenafil* [En línea]. London: EMA; 2012 [actualizado: 02/2012; citado: 01/09/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000638/WC500055835.pdf
18. Pulmonary Hypertension Association. *Síntomas y tratamientos* [En línea]. Silver Spring (USA): Pulmonary Hypertension Association ©2015 [Citado: 16/09/2015]. Disponible en: <http://www.phassociation.org/Espanol/SintomasYTratamientos>
19. Vadecumun Garrahan [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan [citado: 30/11/2015]. Disponible en http://www.garrahan.gov.ar/vadecumun/vadecum.php?campo=nom_generico&texto=Sildenafil%2A

20. Clinical Pharmacology [Internet]. EEUU: © 2015 Gold Standard/Elsevier [citado: 30/11/2015]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com> (Acceso restringido)

21. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 17th Edition. Hudson (Ohio-USA): Lexi-Comp, Inc; 2010. p.1260.

El Boletín CIME-UNC es una publicación del Centro de Información sobre Medicamentos, destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://www.cime.fcq.unc.edu.ar>

La información brindada por el CIME tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados en Boletín CIME-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.