

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA CON *SUSPENSIÓN ORAL DE 2,5 MG/ML DE SILDENAFILO.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar constituye uno de los tipos más comunes de hipertensión pulmonar, pudiendo ser de naturaleza idiopática o secundaria a otras etiologías. Su sintomatología más común es lo que se denomina disnea de esfuerzo, es decir, la dificultad al respirar o falta de aire tras la realización de un esfuerzo. La lesión radica en las arterias pulmonares de pequeño calibre, las cuales presentan alteración del endotelio, disminución de su luz, vasoconstricción, trombosis, proliferación vascular y remodelado de las distintas capas de su pared, todo lo cual conlleva una elevación de las resistencias vasculares pulmonares y fallo del ventrículo derecho.

La hipertensión pulmonar persistente neonatal puede llegar a afectar hasta un 0,7% de los recién nacidos y su letalidad oscila entre el 10% y el 20% de los afectados. Desde el primer día de vida estos niños presentan cianosis e hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno. Debido a su efecto vasodilatador el óxido nítrico se ha usado con frecuencia en la hipertensión persistente pulmonar neonatal de recién nacidos a término o cerca de término, pero en alrededor del 30% de los casos no suele haber respuesta positiva y su utilidad en neonatos de pretérmino es confusa. Por ello, en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas se ha propuesto el uso de sildenafil por su carácter de vasodilatador pulmonar selectivo.

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, enzima específica de la degradación del guanósín monofosfato cíclico. En consecuencia, su presencia induce el incremento de las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico, ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima, es decir, en cuerpos cavernosos y pulmón.

Algunos estudios realizados en los últimos años, tanto en neonatos como en adultos, han acreditado la efectividad y la buena tolerancia de la administración de sildenafil oral en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal y de la hipertensión arterial pulmonar. Su uso para tal fin está aprobado por la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) pero, sin embargo, no existen presentaciones orales líquidas que faciliten la dosificación y la ingesta en el caso de los pacientes neonatales e infantiles.

FÓRMULA

Citrato de Sildenafil	350 mg
Vehículo suspensor csp	100 ml

PREPARACIÓN DE LA FÓRMULA

1.- Calcular la cantidad necesaria de citrato de sildenafil según el volumen final a preparar. Hay que tener en cuenta que 1 g de Sildenafil base equivale aproximadamente a 1,4 g de Citrato de Sildenafil.

2.- Pesar la cantidad necesaria de Citrato de Sildenafil y disolver y suspender poco a poco en un 80% del vehículo de la fórmula y, posteriormente, enrasar a volumen con el mismo. (La solubilidad acuosa del citrato de sildenafil es de 3,5 mg/ml)

3.- Envasar en frasco de vidrio o PET ámbar y etiquetar, rotulando la leyenda “Agitar antes de usar”.

COMPOSICIÓN DEL VEHÍCULO SUSPENSOR.

Son diversos los vehículos suspensores descritos en la bibliografía. Entre ellos se encuentran los siguientes:

a) .- VEHÍCULO SUSPENSOR 1.

Está constituido por una

Mezcla 1:1 de Metilcelulosa al 1% y Jarabe simple.

Preparación de la Solución de Metilcelulosa al 1%.

Dos opciones:

1)

Metilcelulosa 4000	1,00 g
Metilparaben	0,02 g
Propilparaben	0,02 g
Agua destilada csp	100 ml

Calentar a ebullición aproximadamente la mitad del agua destilada.

Añadir los parabenos agitando hasta disolución.

Espolvorear lentamente la metilcelulosa sobre la solución anterior agitando lentamente con la varilla hasta que embeba el agua.

Añadir el resto del agua fría agitando lentamente y evitando la formación de burbujas.

Dejar reposar 24 horas o, al menos, un periodo de 6 horas.

2)

Metilcelulosa 4000	1,0 g
Agua conservans csp	100,0 ml

Espolvorear lentamente y con agitación continua la metilcelulosa sobre algo más de la mitad del agua conservans caliente hasta total humectación.

A temperatura ambiente añadir el resto del agua conservans poco a poco y con agitación continua.

Dejar reposar durante un mínimo de 6 horas.

Aunque en alguna bibliografía aparece descrita la existencia de una cierta incompatibilidad entre los parabenos y la metilcelulosa y en el Formulario Nacional aquellos no aparecen como conservantes en ninguna de las tres composiciones en que la metilcelulosa interviene como excipiente, sin embargo, en el estudio de estabilidad aquí referido llevado a cabo por Nahata y col., los conservantes utilizados, tal y como aparece reflejado en la opción 1, fueron metilparaben al 0,02 % y propilparaben al 0,02 %. No obstante consideramos que, tal y como aparece en la opción 2, la sustitución del uso directo de los mismos por agua conservante es perfectamente asumible en nuestra práctica formulatoria habitual y, ello, a pesar de que ésta última, según la composición recogida en el Formulario Nacional, tiene una concentración total de parahidroxibenzoatos 2,5 veces superior a la composición de Nahata y col reflejada en la opción 1, y casi 2 veces superior a la composición descrita por Atienza y col., autores estos que, junto a otros, describen y utilizan el uso del gel de metilcelulosa con agua conservans como un vehículo generalizado en la preparación de suspensiones medicamentosas en formulación infantil.

Preparación del Jarabe Simple.

Dos alternativas:

1)

Sacarosa	64 g
•Agua conservans csp	36 g

Disolver la sacarosa en el agua conservans con agitación manual primero y, después, con agitación mecánica.

Filtrar.

El volumen así obtenido de jarabe simple es de unos 75 ml.

2)

Sacarosa	64,0 g
••Benzoato sódico	0,1 g
Agua destilada csp	36,0 g

Se disuelve el benzoato sódico en el agua destilada y se procede como antes.

•Consideramos apropiada su utilización porque al igual que hemos dicho más arriba para el gel de metilcelulosa, Atienza y col entre otros, describen la elaboración de jarabe simple con agua conservans.

••No obstante, y por eso planteamos la opción 2, el jarabe simple utilizado por Nahata y col es una composición comercializada por los Laboratorios Humco de Texarkana (Texas, USA) que lleva un 0,1% de benzoato sódico como conservante.

Agua Conservans o Agua Conservante.

1.- De acuerdo con el Formulario Nacional es una solución que en 100 ml de la misma contiene: 0,08 g de Parahidroxibenzoato de metilo, 0,02 de Parahidroxibenzoato de propilo, 0,90 g de Propilenglicol y 99 g de Agua destilada.

2.- De acuerdo con Atienza y col es una solución que en 100 ml de la misma contiene 0,05 g de Parahidroxibenzoato de metilo, 0,022 g de Parahidroxibenzoato de propilo y 99,928 g de agua estéril para irrigación.

b).- PREPARACIÓN DEL VEHÍCULO SUSPENSOR 2.

Está constituido por una

Mezcla 1:1 de Ora-Sweet® y Ora-Plus®, vehículos para jarabes y suspensiones orales fabricados por Paddock Laboratories Inc. Minneapolis. Minnesota. USA.

Ora-Sweet® está constituido por una mezcla de agua purificada, sacarosa, glicerol, sorbitol y aroma, tamponada con ácido cítrico y sodio fosfato. Contiene metilparaben y potasio sorbato como conservantes.

Ora-Plus® contiene agua purificada, celulosa microcristalina, carmelosa sódica, goma xantana, carragenina, ácido cítrico y sodio fosfato (buffers), simeticona como antiespumante. Contiene metilparaben y potasio sorbato como conservantes.

Ambos componentes se mezclan en cantidades equivolumétricas y se agitan cuidadosamente con varilla de vidrio hasta homogeneización.

INFORMACIÓN SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS FÓRMULAS ANTERIORES.

Tanto si se utiliza el vehículo 1 como el vehículo 2, la preparación antes de su uso puede ser guardada durante 91 días en un rango de temperatura comprendido entre 4 °C y 25 °C. Al final de éste periodo la concentración de citrato de sildenafil sigue siendo superior al 98% de la inicialmente medida, sin que se produzcan cambios apreciables ni en el pH, ni en el olor, color o turbidez de las composiciones.

c).- OTROS VEHÍCULOS SUSPENSORES.

En la bibliografía se pueden encontrar otros vehículos suspensores como, por ejemplo, el siguiente:

Carboximetilcelulosa sódica	1 g
Extracto seco de Stevia	0,7 g
Agente supresor del amargor	c.s.
Acesulfame potásico	0,5 g
Saborizante líquido de vainilla	3 ml
Agua preservada csp	100 ml

Este vehículo suspensor, publicado por Young en éste mismo año 2010 para una concentración de sildenafil de 5 mg/ml, cambia la metilcelulosa por carboximetilcelulosa y hace especial hincapié en conseguir un sabor agradable para la preparación. Sin embargo, aunque indica que utiliza agua preservada, es decir, con sustancias antimicrobianas, no indica cuales son estas. Por otro lado, su elaboración genuina requiere una mayor complicación técnica que los anteriormente descritos por cuanto el producto terminado debe ser mantenido durante una hora en una máquina ultrasónica. Además su estabilidad se circunscribe, según el autor, solamente a un periodo de 14 días en refrigerador.

NOTAS ADICIONALES

Todas las composiciones anteriores parten de comprimidos comerciales de citrato de sildenafil de la marca Viagra® (Laboratorios Pfizer) que se comercializan en concentraciones de 25, 50 y 100 mg de sildenafil en forma de citrato, los cuales llevan excipientes tanto en el núcleo del comprimido (celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato magnésico) como en la cubierta del mismo (hipromelosa, dióxido de titanio -E 171-, lactosa, triacetina, laca aluminio con carmín de índigo -E 132-) que requieren el concurso de vehículos o agentes suspensores como los descritos.

No obstante, si se parte directamente de citrato de sildenafil como materia prima, polvo cristalino de color blanco con una solubilidad acuosa de 3,5 mg/ml, equivalente a 2,5 mg/ml de sildenafil base o activo, es posible formular soluciones acuosas de éste producto siempre que la concentración sea igual o inferior a la acabada de mencionar. Si bien no conocemos ningún estudio de estabilidad realizado sobre fórmulas que partan directamente de citrato de sildenafil como materia prima, consideramos que, en principio, no parece existir ningún inconveniente para que los periodos de estabilidad encontrados para las suspensiones que parten de comprimidos comercializados sean aplicables a las composiciones que parten de citrato de sildenafil como materia prima directa.

BIBLIOGRAFÍA

Atienza M, Martínez J, Marín R. Formulación en farmacia pediátrica. 3ª Edición. Litografía Sevillana. Sevilla. 2005.

Baquero H, Soliz A, Neira F, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006 Apr; 117(4):1077-83.

Cook LN, Stewart DL,. Inhaled nitric oxide in the treatment of pulmonary hypertension/hypoxic respiratory failure in neonates: an update. *J Ky Med Assoc.* 2005; 103(4):138-47.

Formulario Nacional . Primera Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2003.

García Martínez E, Ibarra de la Rosa I, Pérez Navero JL, Tejero Mateo I, Expósito Montes JF, Suárez de Lezo y Cruz Conde J. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:110-3.

Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension; comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105:2398-2403.

Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006; 63(3): 254-257.

Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1149-53.

Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol*. 2001;28:609-627

Young T.W. Sildenafil suspension for pediatric pulmonary hypertension. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2010; 14(1): 41-42.

Francisco Sánchez Alonso, Ph. D.
Consultor-Asesor de Formulación Magistral
en

Farmacia SÁNCHEZ –ALONSO
C/ Sevilla 32. Armilla (Granada)
Telf 958 553 777. Fax 958 550 036
e-mail: sevilla32@hefagra.es

Farmacia CRUZ DE LAGOS
C/ José Luis Pérez Pujadas nº 7
18006 Granada
Tel-Fax 958 125 949
e-mail: cruzdelagos@hefagra.es