



**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE REACCIONES ADVERSAS CON SILDENAFIL  
REPORTADOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA  
OMS DEL AÑO 1998 A SEPTIEMBRE DE 2019**

**VIVIANA CRISTINA MORALES ANDRADE  
YIRA CONSUELO PARRA ÁVILA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BOGOTÁ  
2020**



**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE REACCIONES ADVERSAS CON SILDENAFIL  
REPORTADOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA  
OMS EN LOS AÑOS 1998-2019**

**VIVIANA CRISTINA MORALES ANDRADE  
YIRA CONSUELO PARRA ÁVILA**

**PROYECTO TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO**

**DIRECTOR: JUAN SEBASTIAN SABOGAL CARMONA  
QUÍMICO FARMACÉUTICO MAGISTER TOXICOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BOGOTÁ  
2020**



Nota de aceptación:

---

---

---

---

---

Firma del presidente del Jurado

---

Firma del Jurado

---

Firma del Jurado

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos dedicarle este título de profesionales en Química Farmacéutica a Dios que nos guio en este camino lleno de conocimiento, sabiduría, tropiezos, lágrimas y alegrías. También agradecemos a nuestros padres y hermanos quienes han sido un apoyo incondicional, familiares y personas que colaboraron es este proceso. Damos gracias a la Universidad de Ciencias Aplicada y ambiental (UDCA) por permitirnos hacer parte de ella, a cada uno de los docentes especialmente a nuestro director “Juan Sebastián Sabogal Carmona” por el acompañamiento, apoyo e instrucción para la culminación de este proyecto.

VIVIANA CRISTINA MORALES ANDRADE

YIRA CONSUELO PARRA ÁVILA

## LISTA DE ABREVIATURAS

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**UMC:** Uppsala Monitoring Centre

**PAHO:** Pan American Health Organization

**FDA:** Food and Drug Administration

**EMA:** European Medicines Agency

**INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

**UNIRS:** uso no incluido en el registro sanitario

**DE:** Disfunción Erectil

**PDE-5:** fosfodiesterasa-5

**GMPC:** guanosín monofosfato cíclico

**NO:** óxido nítrico

**HAP:** hipertensión arterial pulmonar

**PRM:** Problemas relacionados con medicamentos

**PRUM:** problemas relacionados con la utilización de medicamentos

**RAM:** Reacción adversa a medicamento

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE GRÁFICOS .....	8
LISTA DE TABLAS .....	9
LISTA DE ILUSTRACIONES .....	10
LISTA DE ANEXOS.....	11
1. INTRODUCCION .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo general.....	15
2.1. Objetivos específicos.....	15
3. GLOSARIO .....	16
4. MARCO TEÓRICO.....	18
4.1. SILDENAFIL .....	18
4.1.1 Generalidades.....	18
4.1.2. Propiedades Físicoquímicas.....	18
4.1.3 Presentación farmacéutica y Dosis.....	19
4.1.4.Farmacocinética .....	19
4.1.5.Farmacodinámia .....	20
4.1.6.Interacciones .....	21
4.1.7.Contraindicaciones .....	22
4.1.8.Precauciones y advertencias .....	22
4.1.9.Toxicidad .....	23
4.2. DISFUNCIÓN ERECTIL.....	24
4.2.1. Epidemiología .....	24
4.2.2. Fisiopatología.....	24
4.2.3. Diagnóstico .....	26
4.2.4. Tratamiento.....	27
4.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) .....	28
4.3.1. Epidemiología .....	28
4.3.2. Fisiopatología.....	29
4.3.3. Diagnóstico .....	30
4.3.4. Tratamiento.....	31
4.4. FARMACOVIGILANCIA .....	32
4.4.1. Reacción adversa a medicamentos (RAM).....	32
4.4.2 Clasificación alfabética de las RAM .....	33
4.4.3. Descriptores de eventos adversos MedDRA (medical Dictionary for Regulatory Activities) .....	35

4.4.4. Normatividad.....	37
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
5.1 Tipo de investigación .....	41
5.2 Diseño de la investigación .....	41
5.3 Selección de la muestra .....	41
5.4 Selección de variables .....	41
5.5 Criterios de inclusión.....	41
5.6 Criterios de exclusión.....	41
5.7 Control de sesgos .....	42
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	43
6.1. Reporte por sexo .....	43
6.2. Reporte por rango de edad.....	44
6.3. Reportes por distribución geográfica .....	48
6.4. Reporte por año .....	51
6.5. Sospecha de RAM.....	52
6.6. Clasificación MedDRA .....	56
7. CONCLUSIONES .....	59
8. BIBLIOGRAFIA .....	61
9. ANEXOS.....	68

## LISTA DE GRÁFICOS

Grafica 1. RAMs de acuerdo al sexo con sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.....	43
Grafica 2. RAMs por rangos de edad con sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.....	45
Grafica 3. RAMs con sildenafil según la distribución geográfica reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019. ....	48
Grafica 4. Número de reportes RAMs con sildenafil por año reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019. ....	51

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.Opciones de tratamiento de la (DE) antes y después de la comercialización de citrato de sildenafil.....	27
Tabla 2.Medicamentos utilizados para la (HAP).....	31
Tabla 3 Clasificación sistema/órgano MedDRA .....	36
Tabla 4. Primeras 20 RAMs con mayor número de reportes para sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019. ....	52
Tabla 5. Reporte por clases sistema/órgano MedDRA de RAMs con sildenafil reportadas a nivel mundial durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019 .....	56

## LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 3 Estructura Química Sildenafil .....	18
Ilustración 1 Mecanismo del óxido nítrico (NO) / monofosfato de guanosina cíclica (GMPc).....	25
Ilustración 2. Algoritmo diagnóstico de (HAP) .....	30

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Listado de RAMs para sildenafil reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019. .68	
Anexo 2. Artículo de Investigación. ....84	
Anexo 3. Material informativo ..... 101	

## 1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica introduce en el mercado a gran escala medicamentos, con ensayos clínicos controlados, la monitorización paraclínica y clínica es rigurosa y se supervisa el cumplimiento del tratamiento, la muestra es pequeña frente al universo de pacientes que se expondrá en el futuro inmediato, donde su impacto sobre la salud pública resulta ser un misterio, asimismo, es aquí donde la farmacovigilancia tiene un papel fundamental, permitiendo identificar las reacciones adversas (RAM) que no fueron visibles durante las fases de investigación clínica (pre comercialización) y tiene como finalidad el uso racional y seguro, la evaluación, la comunicación de los riesgos y beneficios, la formación y suministro de información a los consumidores acerca de los medicamentos que se comercializan.

En 1986 un grupo de investigación en Sándwich Reino Unido, se centraron en identificar los inhibidores de PDE5 para tratar la angina de pecho, la cual es una complicación de la hipertensión no controlada puesto que las arterias coronarias están obstruidas parcialmente generando aumento de la presión, por ende el endurecimiento de dichas arterias y la reducción del flujo sanguíneo y oxígeno; según cifras de la OMS para el 2015, uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres tenían hipertensión y apenas uno de cada cinco personas hipertensas tiene controlado el problema, se observa que el padecimiento de esta enfermedad se encuentra cada vez en aumento pues para el año de 1975 la padecían 594 millones de personas y para el 2015 1130 millones (Organización Mundial de la Salud, 2019). Se esperaba que la inhibición de PDE5 disminuyera la resistencia vascular y la agregación plaquetaria en las arterias coronarias, para lo cual sintetizaron una molécula más tarde llamada sildenafil, comenzando los ensayos clínicos en 1991, en individuos sanos y en pacientes con problemas cardiovasculares, los resultados mostraron que era poca la eficacia en pacientes con angina, Sin embargo, se informó la aparición de la erección como un evento adverso. Los investigadores reunieron un programa completo de investigación

clínica para evaluar la efectividad y seguridad de sildenafil para tratar la DE y en 1998 fue aprobado por la (FDA) y la (EMA) con prescripción médica. (Goldstein I., 2019).

Por otro lado un ensayo clínico pediátrico a largo plazo, reciente mostró que los niños que toman una dosis alta de sildenafil tienen un mayor riesgo de muerte que los niños que toman una dosis baja, además demostraron que las dosis bajas no son efectivas para tratar la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos, por lo cual la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EEUU recomienda que no se prescriba sildenafil a niños, (Food and Drug Administration (FDA), 2017).

Hasta hace 15 años cerca de 150 millones de hombres en el mundo entero sufrían de Disfunción eréctil (DE), 30 millones de ellos en EEUU presentan algún grado DE. El estudio Massachusetts Male Aging Study reveló que en la población general de hombres sanos entre los 40 a 70 años, el 52% presentó DE. El estudio DENSA DE en el Norte de Sudamérica, reveló que más de la mitad de los hombres mayores de 40 años de edad en Venezuela, Colombia y Ecuador sufre algún grado de alteración con su erección. En estudios realizados en Colombia en 512 pacientes, se encontró que el 47% presentaban DE con un rango de 40 a 75 años. (Arcila, 2018)

Actualmente en Colombia el sildenafil está aprobado para tratar la DE en adultos y para el tratamiento crónico de la (HAP), bajo prescripción médica. (INVIMA, 2019). Sildenafil también lo utilizan como medicamento de uso no incluido en registro sanitario, nominado por las Sociedades Científicas como pendiente de evaluación, indicado para tratar la hipertensión pulmonar secundaria en población pediátrica y enfermedad de Raynaud severo (provoca un estrechamiento de los vasos sanguíneos generalmente en manos y pies). (Minsalud, 2017).

El programa de farmacovigilancia de la OMS mediante la base de datos ( VigiAccess) reportó 53.219 casos de posibles RAMs de la cuales hubo n=2.676 casos siendo un (5.03%) de muertes con sildenafil entre el año 1998 a septiembre del 2019. ( VigiAccess TM, 1998-2019).

La Organización mundial de la salud (OMS) establece que las RAM son una de las 10 causas principales de muerte en todo el mundo. En relación a esto, las (RAM) se han convertido en un nuevo problema de Salud Pública, en cifras que podrían denominarse de pandemia, obligándonos a continuar la investigación de las consecuencias del uso de los medicamentos tras su comercialización a través de la farmacovigilancia. (Esteban Jiménez, Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario, 2017).

Las (RAM) constituyen un problema de salud pública, puesto que son causa de morbilidad y mortalidad y de aumento de los costos de la atención de salud, además pueden ser causa de hospitalizaciones, cirugías y pérdida de productividad. (Roldán, 2016). Por lo anteriormente expresado se pretende categorizar por año, distribución geográfica, grupo de edad, sexo del paciente y clasificar mediante sistema/órgano MedDRA los reportes de RAM con Sildenafil encontrados en el sistema de farmacovigilancia de la OMS 1998 a septiembre de 2019.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

Caracterizar las reacciones adversas con Sildenafil reportados al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

### 2.1. Objetivos específicos

- ✓ Describir las variables demográficas, geográficas y cronológicas de las reacciones adversas con Sildenafil reportadas al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.
- ✓ Proponer un material informativo dirigido a pacientes para identificar, reportar, prevenir, tratar las reacciones adversas con Sildenafil.
- ✓ Diseñar un artículo de investigación para ser sometido a publicación.

## GLOSARIO

**Fármaco:** Cualquier sustancia administrada al ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Medicamento:** preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica, se utiliza para la prevención, el alivio, el diagnóstico, el tratamiento, la curación o la rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, la cual garantiza su calidad, estabilidad y uso adecuado. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018).

**Automedicación:** selección y uso de medicamentos, que no requieren prescripción médica, por parte de las personas, para tratar enfermedades o síntomas que ellos mismos identifican (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018).

**Auto prescripción:** Uso indiscriminado e irracional de medicamentos que deben estar sujetos a supervisión médica. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018).

**Medicamento de venta libre:** medicamento cuya venta o dispensación no requiere prescripción médica, son utilizados por los consumidores bajo su propia iniciativa y responsabilidad, con el fin de prevenir, aliviar o tratar síntomas o enfermedades leves. (Pomares Millán, 2016).

**Incidente:** es un evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente y que no le genera daño, pero que, en su ocurrencia, se incorporan fallas en los procesos de atención. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**RAM:** es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento no solo en dosis normales, sino además relacionados con errores de medicación y usos con las indicaciones tras su comercialización, incluidos el uso equivocado, la sobredosis y el abuso del medicamento. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, 2015)

**Evento adverso:** es cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, 2015)

**Intoxicación:** manifestación de efectos tóxicos, se da cuando la concentración de los fármacos supera la concentración mínima tóxica, puede ser por la utilización de dosis altas o por la posible acumulación del fármaco. Dando continuidad a la definición dada por Paracelso “todo es tóxico dependiendo de la dosis”. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**PRM:** Es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia, o se sospecha asociado, a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente. (Ministerio De Protección Social, 2005)

**PRUM:** Corresponden a causas prevenibles de problemas relacionados con medicamentos, asociados a errores de medicación (prescripción, dispensación, administración o uso por parte del paciente o cuidador), incluyendo los fallos en el sistema de suministro de medicamentos, relacionados principalmente a la ausencia en los servicios de procesos administrativos y técnicos que garanticen la existencia de medicamentos que realmente se necesiten, acompañados de las características de efectividad, seguridad, calidad de la información y educación necesaria para su utilización correcta. (Ministerio De Protección Social, 2005).

**Incidencia:** su objetivo es determinar los casos nuevos que se presentan en una población en un tiempo determinado, de ahí que para su cálculo se requiere un periodo de seguimiento. (A. Fajardo-Gutiérrez, 2017)

**Prevalencia:** mide la proporción de personas que se encuentran enfermas al momento de evaluar el padecimiento en la población, por lo tanto, no hay tiempo de seguimiento. (A. Fajardo-Gutiérrez, 2017)

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. SILDENAFIL

#### 4.1.1 Generalidades

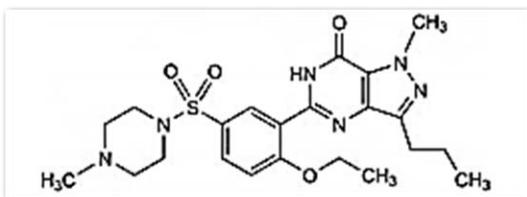
**Categoría farmacológica:** Inhibidor de la enzima fosfodiesterasa-5. Vasodilatador

**Nombre IUPAC** 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylphenyl]-1-metyl-3-propyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

**Clasificación química terapéutica anatómica (ATC):** G04BE03 (PubChem Database, 2019).

Sildenafil se sintetizó haciendo reaccionar 5- (2-etoxifenil) -1-metil-3- n -propil-1,6-dihidro-7 H pirazolo [ 4,3- d ] pirimid-7-ona con ácido clorosulfónico para producir 5- (5-clorosulfonil-2-etoxifenil)-1-metil-3- n -propil-1,6-dihidro-7 H- pirazolo [4,3- d ] pirimidin-7-ona, luego lo hicieron reaccionar con N- metil piperazina. Finalmente, adicionaron monohidrato de ácido cítrico para hacerlo más soluble en agua mejorando su solubilidad y biodisponibilidad, resultando el citrato de Sildenafil. (Raghava Reddy, 2016). Su núcleo es una pirazolopirimidina,. (PubChem Database, 2019) es el que cumple la acción farmacológica.

Ilustración 1. Estructura Química Sildenafil



Fuente: Adaptado de Clarke's Analysis of Drugs and Poisons

#### 4.1.2. Propiedades Físicoquímicas

Polvo cristalino de color blanco a blanquecino

**Formula molecular**  $C_{22}H_{30}N_6O_4S$

**Peso molecular:** 474.6 g/mol

**Punto de fusión:** 187-189 °C

**Coefficiente de partición octanol / agua:** log Kow = 2.75

**Solubilidad:** En agua, 4.665 mg / L a 25 °C

**Constante de disociación:** pKa = 5.99. (Toxnet, 2019).

#### **4.1.3 Presentación farmaceutica y Dosis**

Sildenafil: 25, 50 y 100 mg en tabletas, Comprimidos de desintegración oral y Comprimido recubierto con película para tratar la DE, dosis única de 50 mg una hora antes de la actividad sexual, cantidad máxima de 100 mg. Así mismo, está aprobado en tabletas y comprimido recubierto con película de 20 mg para tratar la (HP), dosis: 20 mg tres veces al día. También, se encuentra en solución inyectable, viales de 10 mg para el tratamiento de la (HAP), dosis: 10 mg por vía intravenosa tres veces al día. (National Institutes of Health, 2019). Además, se encuentra en suspensión oral 10 mg / 1 ml. (Toxnet, 2019).

#### **4.1.4.Farmacocinética**

##### **4.1.4.1. Absorción**

Sildenafil administrado oral se absorbe rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se producen a los 30-120 minutos. La tasa de absorción se reduce cuando se toma con alimentos. (Widdop, 2011)

##### **5.1.4.2. Distribución**

**Volumen de distribución (VD):** 105 L.

**Enlace proteico:** sildenafil y N-desmetilsildenafil están unidos a las proteínas plasmáticas en un 96%. (Widdop, 2011)

##### **5.1.4.3. Metabolismo**

Se distribuye considerablemente en los tejidos y se biotransforma en el hígado primordialmente por las isoenzimas hepáticas microsomales CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C9. El metabolito que más se biotransforma (N-desmetilsildenafil) constituye el

30-40% de la concentración total del fármaco en plasma después de una única dosis de sildenafil. (Widdop, 2011)

#### **5.1.4.4. Excreción**

Sildenafil se excreta aproximadamente el 80% como metabolitos en las heces y el 13% en la orina. El aclaramiento puede verse reducido en pacientes geriátricos, con insuficiencia renal o hepática grave. (Widdop, 2011)

**Vida media plasmática:** sildenafil 3–5 h y N-desmetilsildenafil 4 h. (Widdop, 2011).

#### **4.1.5. Farmacodinamia**

##### **4.1.5.1. Mecanismo de acción**

El sildenafil es un inhibidor selectivo y competitivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), esta enzima es responsable de la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) en el cuerpo cavernoso. Al disminuir el efecto de PDE5, el sildenafil facilita el efecto del óxido nítrico (NO) durante la estimulación sexual; Los niveles de cGMP aumentan, el músculo liso se relaja y la sangre fluye hacia el cuerpo cavernoso, produciendo una erección. (Toxnet, 2019) y en la vasculatura pulmonar disminuye la presión de la arteria pulmonar. (National Institutes of Health, 2019).

##### **4.2.5.2. Reacciones adversas**

Las principales RAM informadas en estudios clínicos para sildenafil son enrojecimiento, dolor de cabeza, dispepsia, trastornos visuales, y rinitis. (Aronson, 2015)

**RAM Sistemas/órganos para sildenafil: Cardiovascular:** angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, disritmias cardíacas. **Oreja nariz garganta:** epistaxis prolongada. **Nervioso:** hemorragia intracerebral, disfunción neurológica. **Sensorial:** sobre la retina cambios temporales en la percepción del tono de color y brillo, eventos vasculares en el ojo, neuropatía óptica isquémica anterior, neuropatía óptica isquémica no arterítica. **Función sexual:** priapismo, **Efectos a largo plazo:** taquifilaxia (Aronson, 2015).

#### 4.1.6. Interacciones

**Donante orgánico de nitrato, nitrito u óxido nítrico** (Ej.: Nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, nitropusiato): Sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos, nitritos u óxido nítrico, incluido los nitritos inhalados (Ej. nitrito de amilo o butilo y los denominados poppers o de uso recreativo). (Toxnet, 2019)

**Inhibidores de proteasa (para tratar el VIH):** posibilidad de una interacción con el aclaramiento de sildenafil. Los pacientes deben informar a su médico si están tomando terapia antirretroviral. (Toxnet, 2019)

**Alfa-bloqueantes:** aumenta el riesgo de hipotensión, se debe estabilizar el paciente con la terapia de alfa bloqueantes antes de iniciar el tratamiento con sildenafil y este debe iniciarse con la dosis más baja. (Toxnet, 2019)

**Diltiazem, Ketoconazol, itraconazol:** inhibidores potentes la isoenzimas CYP3A4, reducen el aclaramiento de sildenafil. (Toxnet, 2019)

**Cimetidina:** inhibidor inespecífico del sistema de oxidasa de función mixta del citocromo P-450, la cimetidina reduce el aclaramiento de sildenafil cuando se administran concomitantemente. (Toxnet, 2019)

**Eritromicina:** inhibidor específico de CYP3A4, a una dosis única de 100 mg de sildenafil aumenta en un 182% el margen terapéutico. (Toxnet, 2019).

**Rifampicina:** potente inductor de CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sildenafil. (Toxnet, 2019).

**Bosentan:** inductor de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, aumenta el aclaramiento de sildenafil y disminuye las concentraciones plasmáticas de sildenafil. (Toxnet, 2019).

**Cannabis:** inhibidor específico de CYP3A4, aumenta el margen terapéutico del sildenafil la cual puede causar eventos cardiovasculares. (Aronson, 2015).

En general, debe considerarse la posibilidad de que cualquier fármaco biotransformado por CYP3A4 ya sea inducido o inhibido puede interactuar con el sildenafil, se recomienda en

algunos casos hacer ajuste de dosis o evitar el uso concomitante de los medicamentos. (Toxnet, 2019)

**Alcohol:** el consumo excesivo de alcohol con sildenafil puede aumentar el estrés y el riesgo de una cardiopatía isquémica durante el acto sexual. (Toxnet, 2019)

**Epimedium sagittatum:** hierba empleada para tratar la DE en la medicina tradicional china. Hay una interacción donde se ve afectada la farmacocinética de sildenafil a dosis diarias altas y bajas, debe evitarse la administración simultánea de extracto de Epimedium sagittatum y sildenafil. (Toxnet, 2019).

**Con otros medicamentos para tratar la DE:** no administrar sildenafilo en terapia combinada. (Toxnet, 2019).

#### 4.1.7. Contraindicaciones

Sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. (INVIMA, 2019)

No administrar simultáneamente sildenafil con nitratos ni estimulantes de la guanilato ciclasa. Tampoco en pacientes con hipotensión, historia reciente de accidente isquémico-cerebral, arritmias, insuficiencia cardíaca, angina inestable, infarto de miocardio, predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave. (INVIMA, 2019).

No usar este medicamento en niños menores de 18 años. (INVIMA, 2019).

#### 4.1.8. Precauciones y advertencias

Un paciente con una erección que perdure más de 4 horas debe buscar asistencia médica inmediata, ya que se puede producir daños en el tejido del pene e impotencia permanentemente. (Toxnet, 2019)

No usar en pacientes con trastornos hematológicos (anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia), o anatómicos que conlleven al priapismo, alteraciones hepáticas o alteraciones graves en la función renal y que podrían requerir ajuste de dosis. (INVIMA, 2019).

No se recomienda cuando el paciente presenta trastornos de coagulación o hemorrágicos, úlcera péptica activa, enfermedad ocular hereditaria u otros tratamientos de la retina. Además, cuando haya riesgo de disminución y pérdida súbita de la audición y de la visión o riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. (INVIMA, 2019).

Usar bajo estrecha vigilancia médica en enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y en pacientes mayores de 65 años. Evitar su uso con otros tratamientos para la (DE). Sildenafil requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica. (INVIMA, 2019).

Sildenafil contiene lactosa, los pacientes con intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento. (INVIMA, 2019).

#### **4.1.9. Toxicidad**

La sobredosis de sildenafil conlleva a la prolongación de las RAM, en estudios con individuos sanos que recibieron dosis únicas de sildenafil hasta 800 mg las RAM fueron análogas a las percibidas en dosis más bajas, pero aumentó la tasa de incidencia y gravedad. Al administrar dosis de 200 mg la eficacia no se vio afectada, pero sí incrementó la incidencia de RAM. (Toxnet, 2019).

En un estudio de pacientes pediátricos con (HAP) se observó que al aumentar la dosis de sildenafil produjo más muertes, el uso y tratamiento crónico de sildenafil no se recomienda en niños. (Toxnet, 2019)

Según los estudios de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo fetal, sildenafil no representa ningún riesgo especial para los seres humanos. (Toxnet, 2019).

## **4.2. DISFUNCIÓN ERECTIL**

### **4.2.1. Epidemiología**

#### **✓ Incidencia**

Un estudio longitudinal con hombres mayores de 70 años (2005–2007, n = 1705; 2009, n = 1367; 2014, n = 958) muestra una incidencia de entre 64 % y 80% en estos pacientes. (Colson, 2018).

Un estudio realizado involucró hombres australianos de entre 35 y 80 años, donde mostró una incidencia del 31,7% después de cinco años de seguimiento. (Colson, 2018).

#### **✓ Prevalencia**

El GSSAB (Estudio Global de Actitudes y Comportamientos Sexuales), realizado por Laumann y Nicolosi, es el primer estudio que se realiza en 29 países, en 5 continentes y que involucra a más de 27.000 hombres y mujeres en la población general, 13.618 hombres y 13.882 mujeres de entre 40 y 80 años, fueron interrogados sobre su vida sexual en los últimos 12 meses (tasa de respuesta del 86%). La prevalencia de (DE) para todos los grupos de edad fue del 12,9% en el sur de Europa y del 20,6% en los países de habla inglesa. (Colson, 2018).

### **4.2.2. Fisiopatología**

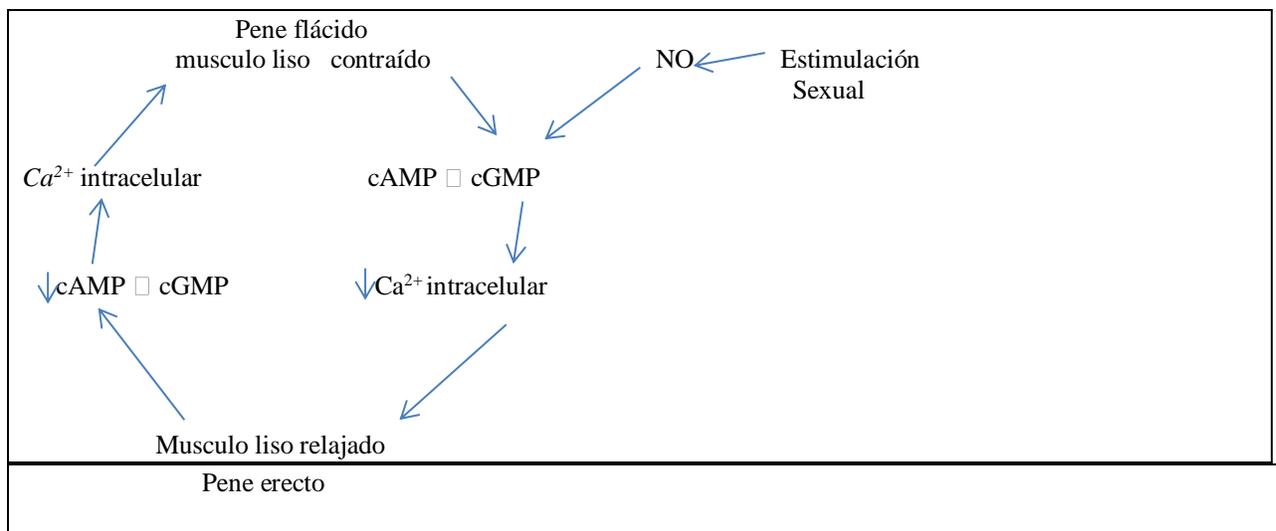
La cuarta consulta internacional sobre medicina sexual define la (DE) como la "incapacidad constante o recurrente para lograr y mantener una erección del pene suficiente para la satisfacción sexual ". (McCabe, 2016).

La DE no está dentro de la clasificación internacional de enfermedades 10.<sup>a</sup> edición (CIE\_10, 2020) porque es un signo de complicaciones: pueden ser orgánicas o vasculares, o

de empeoramiento de una enfermedad subyacente. Además, hay factores de predisposición para que se presente la DE, estos son: la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, el sobrepeso y enfermedad cardiovascular. (Anton N Sidawy, 2019) (Arcila, 2018).

El proceso de la erección comienza con la estimulación que aumenta la actividad parasimpática y estimula la liberación de neurotransmisores desde los terminales del nervio cavernoso o desde el endotelio de las arterias cavernosas, lo que resulta en la relajación del músculo liso del pene. Esto está mediado por la vía del óxido nítrico (NO) / monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), que finalmente produce un aumento del flujo sanguíneo a través de las arterias del pene. Este flujo sanguíneo luego se expande en las sinusoides, comprimiendo las vénulas subtunicales y sinusoides periféricas y, en última instancia, reduce el flujo venoso (mecanismo venooclusivo). Esto conduce a un aumento de la presión intracavernosa, lo que resulta en una erección. (Anton N Sidawy, 2019). Sildenafil no estimula la parte psicológica, y a pesar que se consuma dicho medicamento si no existe la estimulación sexual no se genera la erección.

*Ilustración 2* Mecanismo del óxido nítrico (NO) / monofosfato de guanosina cíclica (GMPc)



Fuente: adaptado de (Anton N Sidawy, 2019)

Dada la interacción de los múltiples sistemas fisiológicos diferentes requeridos para una función eréctil adecuada, es fácil apreciar que los trastornos en cualquier sistema pueden servir como causa de la DE. (Anton N Sidawy, 2019)

La DE masculina se clasifica en:

✓ **Orgánico**

I. Vasculogénico:

- A. Arteriogénico
- B. Cavernosa
- C. Mixta

II. Neurogénico

III. Anatómico

IV. Endocrinológico

✓ **Psicogénico**

I. Generalizado:

II. Situacional. (Anton N Sidawy, 2019)

#### **4.2.3. Diagnóstico**

El primer paso para diagnosticar la DE es el análisis de la historia clínica, sexual y psicosocial del paciente, también pueden ser de utilidad determinados cuestionarios que permiten unificar criterios y clasificar la severidad del proceso, algunos de ellos son: International Index Erectile Function (IIEF), International Index Erectile Function-Erectile Function (IIEF-EF), International Index Erectile Function-5 (IIEF-5) o Sexual Health Inventory Male (SHIM); Sexual Life Quality Questionnaire (SLQQ), Female Sexual Function Inventory (FSFI), entre otros. (Pérez Abreu, 2014)

El examen físico y la analítica sanguínea: glucemia basal, perfil lipídico y determinación de testosterona libre o total en varones mayores de 50 años y en varones más jóvenes en presencia de síntomas o signos de: disminución del deseo sexual, deficiencia de testosterona y testículos no funcionales, son elementos necesarios para diagnosticar la DE. (Pérez Abreu, 2014).

En la actualidad la Ecografía Dúplex permite evaluar la vasculatura peneana, es un método poco invasivo, arroja resultados confiables acerca del flujo arterial cavernoso y sobre la capacidad veno-oclusiva del pene, se puede usar para diferenciar la DE orgánica de causas sicógenas. De igual manera, la Angiografía por TAC multicorte con reconstrucción en 3D permite la definición completa de las arterias cavernosas y pudendas en ese tipo de pacientes. (Pérez Abreu, 2014).

#### 4.2.4. Tratamiento

Tabla 1. Opciones de tratamiento de la (DE) antes y después de la comercialización de citrato de sildenafil

<b>Tratamiento Antes de la comercialización de citrato de sildenafil.</b>
Asesoramiento psicológico
Cirugía de implante de pene
Revascularización del pene
Prótesis de silicona
Dispositivos de constricción de vacío
Tratamientos farmacológicos
Alprostadil (inyección, supositorio intrauretral)
Fenoxibenzamina (inyección)
Fentolamina (inyección)
Timoxamina (inyección)
Imipramina (inyección)
Verapamilo (inyección)
Papaverina (inyección)
Naftidrofurilo (inyección)
<b>1998: citrato de sildenafil aprobado en los Estados Unidos y Europa</b>
<b>Tratamiento después de la comercialización de citrato de sildenafil:</b> Los Inhibidores de PDE5 son la única clase de medicamentos que han evolucionado con el desarrollo de otros compuestos y han sido aprobados.
Tadalafil
Vardenafilo

Lodenafil
Udenafil
Terapias Futuras
Terapia con células madre
Terapia de genes
Ingeniería de tejidos
Terapia de factor de crecimiento
Productos farmacéuticos específicos mejorados

**Fuente:** (Goldstein I., 2019)

### 4.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

La (HAP) está tipificada en grupo I de la clasificación de la hipertensión pulmonar (HP) según la OMS, Este grupo incluye la hipertensión pulmonar cuya causa se desconoce. Es heredada. La causan medicamentos o toxinas, así como afecciones como la enfermedad del tejido conjuntivo, la infección por VIH, la enfermedad hepática, la cardiopatía congénita, la anemia falciforme o la esquistosomiasis. O también la causan afecciones que afectan a las venas y a los pequeños vasos sanguíneos de los pulmones. (Association, American Heart, 2016).

La (HAP) es una enfermedad caracterizada por el aumento de la Resistencia Vasculat Pulmonar (RVP) que conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte del paciente en ausencia de un tratamiento específico. (L.Regard & D.Montani, 2018).

#### 4.3.1. Epidemiología

Gran parte de la epidemiología de HAP proviene de estudios de registro. El REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) es un estudio que se realizó en marzo de 2006 a septiembre de 2007 para evaluar el manejo de la enfermedad a corto y largo plazo, incluyó 2.967 pacientes con diagnóstico hemodinámico de (HAP) en 54 centros de los EEUU. Se identificaron pacientes clasificados como grupo funcional III de la

OMS, edad de 53 años  $\pm$ 14 años, el 79,5% eran mujeres, HAP asociada a: hipertensión portal, enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, infección VIH y fármacos/toxinas. Los resultados mostraron que la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo fue la que más se presentó con un (49,9%), la asociada a hipertensión portal (10,6%), fármacos / toxinas (10,5%), infección VIH (4%), y otros (5,5%). (Dodson, 2018).

Un estudio llamado REVEAL se realizó en Francia para valorar la HAP, registró frecuencias similares de estos Subgrupos de HAP, con la excepción de un mayor porcentaje de pacientes con HAP asociada a hipertensión portal y VIH, y menos con PAH asociada con enfermedad del tejido conectivo. (Dodson, 2018).

#### **4.3.2. Fisiopatología**

La circulación pulmonar normal se caracteriza por una baja presión, distensible y adaptable, y por consiguiente de baja resistencia. En condiciones fisiológicas un aumento del gasto cardíaco, en particular durante el esfuerzo, no produce elevación de las presiones. (L.Regard & D.Montani, 2018).

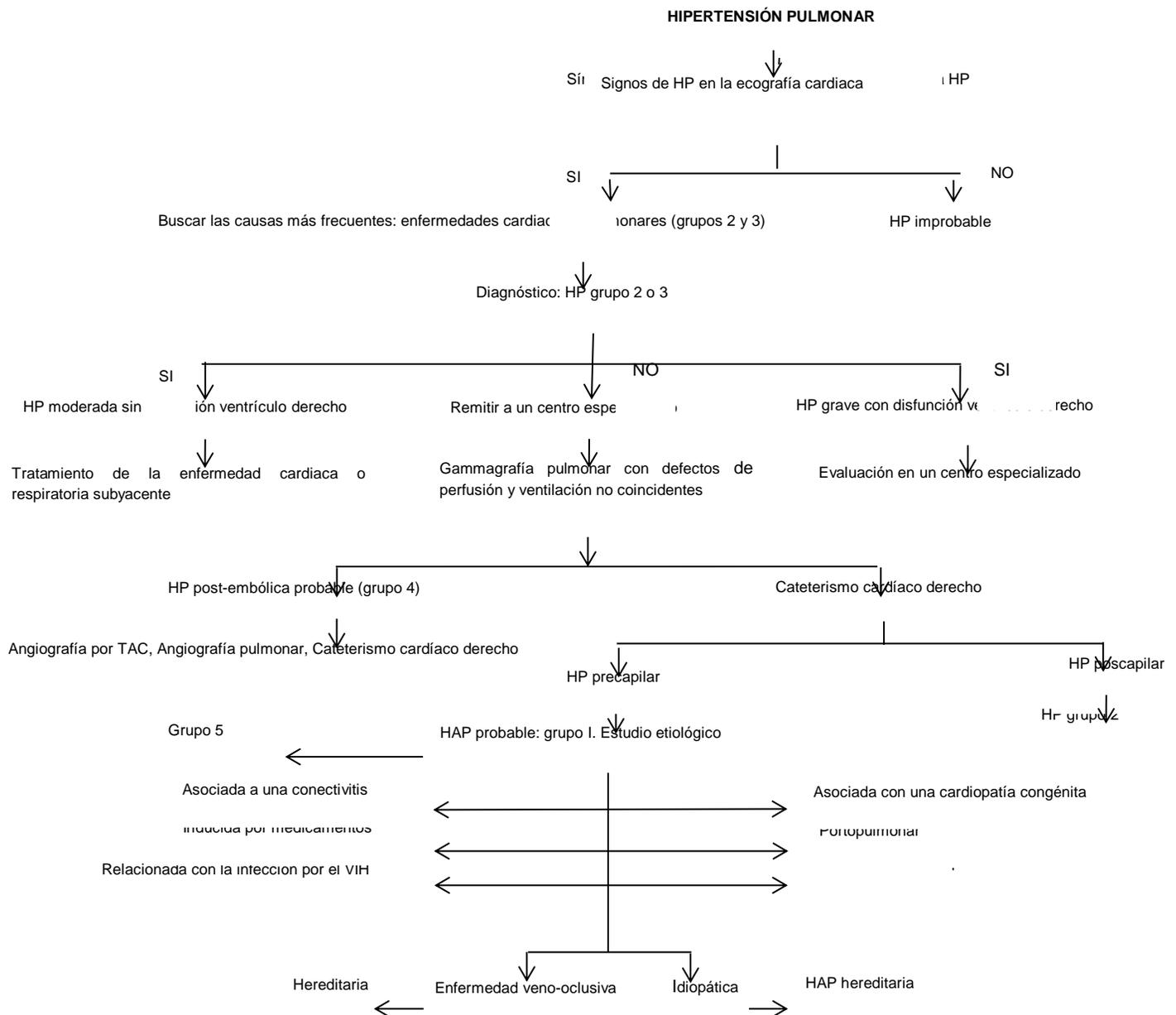
La vasoconstricción y la obstrucción arterial pulmonar son los dos mecanismos principales que participan en el desarrollo de la (HAP). La vasoconstricción se acompaña de un cambio en la estructura vascular de las arterias pulmonares a un pequeño calibre ( $< 0,5$  mm) que da lugar a una obstrucción arterial que produce una elevación persistente de las (RVP). Esta obstrucción empeora debido a trombosis en ese sitio, favorecidas por la disfunción endotelial y la disminución del flujo sanguíneo en las arterias pulmonares. Posiblemente estén implicados otros fenómenos fisiopatológicos en la aparición y el desarrollo de la (HAP) como las anomalías de los canales de potasio, polimorfismo del transportador de la serotonina, el papel de la inflamación y la autoinmunidad. (L.Regard & D.Montani, 2018).

La (HAP) se considera idiopática si no se evidencia ningún factor favorecedor o enfermedades de riesgo. La (HAP) hereditaria aparece en un contexto familiar con o sin mutación identificada. También, la (HAP) puede presentarse en un contexto de toma de medicamentos o toxinas. Además, la (HAP) puede asociarse a diferentes enfermedades: las conectivitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hipertensión portal, las

cardiopatías congénitas, la esquistosomiasis, la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP). Finalmente, la (HAP) se puede presentar en la (HP) persistente en recién nacidos. (Hilary M. DuBrock, 2020).

### 4.3.3. Diagnóstico

Ilustración 3. Algoritmo diagnóstico de (HAP)



Fuente: adaptado de (L.Regard & D.Montani, 2018).

**Exámenes que orientan hacia el diagnóstico de (HAP):** En el 90% de los pacientes que presentan una (HAP) idiopática la radiografía de tórax es anormal. Además, el electrocardiograma (ECG) puede evidenciar trastornos de conducción o trastornos del ritmo cardíaco, pruebas funcionales respiratorias y gases en sangre arterial, Gammagrafía pulmonar de ventilación y de perfusión, Angiografía por tomografía computarizada torácica, Ecografía abdominal con Doppler del tronco de la porta. En el plano biológico es necesario realizar serologías de virus (VIH y virus de la hepatitis B y C), pues la (HAP) puede poner de manifiesto estas infecciones hasta el momento asintomáticas. (L.Regard & D.Montani, 2018)

**Exámenes que confirman el diagnóstico de (HAP):** Ecografía cardíaca transtorácica asociada al Doppler, Cateterismo cardíaco derecho. (L.Regard & D.Montani, 2018)

#### 4.3.4. Tratamiento

- ✓ No farmacológico

Manejo de la insuficiencia cardíaca, Ejercicio moderado, oxigenoterapia, trasplante pulmonar y anticoncepción. (Hilary M. DuBrock, 2020)

- ✓ Farmacológico

Tabla 2. Medicamentos utilizados para la (HAP)

Mecanismo	Medicamento	vía de administración	Dosificación	Efectos secundarios
Bloqueadores de los canales de calcio	Amlodipino	oral	2.5–10 mg/día	Hipotensión, edema periférico.
	Diltiazem	oral	120–900 mg/día	
	Nifedipino	oral	120–240 mg/día	
Inhibidores de PDE-5	Sildenafil	oral	20–40 mg c/8 h	Dolor de cabeza, hipotensión, trastornos visuales, reflujo gastroesofágico
	Tadalafil	oral	40 mg/día	

Estimuladores solubles de guanilato ciclasa	Riociguat	oral	0.5–2.5 mg c/8 h	Hipotensión, dolor de cabeza, reflujo gastroesofágico	monitoreo mensual AST: alanina aminotransferasa/ AST: aspartato aminotransferasa
Antagonistas de los receptores de endotelina	Bosentan	oral	62.5–125 mg c/12 h	Hepatotoxicidad, edema periférico.	
	Ambrisentan Macitentan	oral oral	5–10 mg/día 10 mg/día	Anemia	
Prostanoides	Epoprostenol	IV	1–40 ng/kg/min	Dolor de mandíbula, diarrea, artralgias, dolor de cabeza.	
	Treprostinil	IV, SC	1.25–40 ng/kg/min	Dolor, eritema en el sitio SC	
	Iloprost	INH	oral	18–54 mcg c/6h 0.25–12 mg c/12h	Tos
		INH	oral	2.5–5 mcg c/4h 200–1600 mcg c/12h	
Selexipag	oral				

Fuente: adaptado de (Hilary M. DuBrock, 2020)

#### 4.4. FARMACOVIGILANCIA

Definida por la (OMS) como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (World Health Organization, 2015).

##### 4.4.1. Reacción adversa a medicamentos (RAM)

La OMS la define como “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Esto involucra la relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. (INVIMA, 2015).

La seriedad o gravedad de las RAMs se clasifica en:

**No serio-leve:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no

requieren ninguna medida terapéutica importante, o no justifican suspender el tratamiento. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**No serio-moderado:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Serio-grave:** provocan la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, o causan anomalías congénitas o procesos malignos. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

La severidad de una RAMs se refiere a la intensidad en la cual se presenta dicha reacción, y se clasifican en:

**Triviales:** Constituyen solo una molestia

**Leves:** Generan alguna interferencia con la función del paciente.

**Moderadas:** Los síntomas son marcados, pero el compromiso de órganos vitales es moderado. Hay interferencia con las actividades propias del paciente.

**Severas:** Son fatales o amenazan la vida. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

La causalidad se evalúa mediante los criterios Austin Bradford-Hill utilizados en epidemiología. Estos son: Fuerza, consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad, coherencia, evidencia experimental y analogía. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018).

#### 4.4.2 Clasificación alfabética de las RAM

Las RAM fueron estandarizadas en 4 categorías: A,B,C,D, según la clasificación de Park y

Coleman, luego fueron modificadas por Edwards y Aronson, incluyendo las categorías E y F. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018).

**Categoría A. “augmented” (aumentada):** Son reacciones dosis dependientes, y clínicamente son previsibles. Aparecen con relativa frecuencia, en la mayoría de casos no revisten gravedad. Constituyen cerca del 75% de todas las RAM de los fármacos, se manifiestan como un aumento del efecto farmacológico; por lo general, se deben a un exceso de concentración a nivel de su lugar de acción, por la transformación de procesos farmacocinéticos. Se presentan más en personas mayores que en las jóvenes. Pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento, o, a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica. Este tipo de reacciones se consideran de poca importancia y se relacionan con molestias gastrointestinales, cefaleas, cambios en el patrón del sueño, malestar, entre otras y pueden ser un problema transcendental para el cumplimiento del tratamiento. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Categoría B “bizarre” (raras, anómalas):** No dependientes de la dosis, pueden producirse inclusive con dosis subterapéuticas, son más graves que las anteriores. Contienen las reacciones idiosincráticas (debida a las características específicas del paciente con un componente genético) y las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (por su componente inmunológico); son reacciones imprevisibles. Este tipo de reacciones son cualitativamente anormales, muy heterogéneas en sus manifestaciones y solo aparecen en determinadas personas. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Categoría C “chronic” (crónicas):** Aparecen como resultado de tratamientos prolongados, que pueden ser por meses o años. Este tipo de reacción se manifiesta a causa de la interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Categoría tipo D “delayed” (demoradas, retrasadas):** son RAM que aparecen tiempo

después de la administración del fármaco, se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional y no continuada. Ejemplo: las malformaciones teratogénicas y la carcinogénesis. Son muy difíciles de detectar, debido a lo prolongado del tiempo, lo que supone una dificultad para poder establecer una relación causa-efecto. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Categoría E, “end” (al final del uso):** se presenta al retirar la administración del medicamento. El manejo para este tipo de RAM consiste en reintroducir el medicamento y retirarlo lentamente. Por ejemplo: el síndrome de retirada de opiáceos, o la isquemia miocárdica por retiro de  $\beta$ -bloqueadores. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

**Categoría F “failure” (fallo inesperado de la terapia):** Son RAM relacionadas con la dosis, generalmente ocasionada por interacciones medicamentosas. El manejo de este tipo de reacciones se hace incrementando la dosis o considerando efectos de otra terapia concomitante. Ejemplo: dosis inadecuada de anticonceptivos orales; exclusivamente, cuando se utiliza con inductores enzimáticos específicos. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

#### **4.4.3. Descriptores de eventos adversos MedDRA (medical Dictionary for Regulatory Activities)**

Es una terminología médica internacional creada con la colaboración del ICH (Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano). Esta terminología aplica para los efectos en la salud humana, mal funcionamiento de los dispositivos médicos y todas las fases del desarrollo de los medicamentos, exceptuando la toxicología animal. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018)

MedDRA cuenta con 26 descriptores sistema/órgano, las categorías que incluye son: signos, síntomas, enfermedades, diagnósticos, indicaciones terapéuticas, prevención de la enfermedad, modificación de funciones fisiológicas, nombres y resultados cualitativos de

las investigaciones, procedimientos médicos y quirúrgicos, historia médica/familiar/social. Se encuentra estructurado en cinco niveles de agrupaciones amplias y específicas:

Clase sistema/órgano

Término de grupo de alto nivel

Término de alto nivel

Término preferido

Término de nivel más bajo

El termino de más bajo nivel es el más específico. (Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J., 2018).

Tabla 3 Clasificación sistema/órgano MedDRA

1	Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
2	Trastornos cardiacos
3	Trastornos congénitos, familiares y genéticos
4	Trastornos del oído interno
5	Trastornos del sistema endocrino
6	Trastornos de la visión
7	Trastornos gastrointestinales
8	Trastornos generales
9	Trastornos hepatobiliares
10	Trastornos del sistema inmunológico
11	Infecciones e infestaciones
12	Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales
13	Investigaciones
14	Trastornos del metabolismo y la nutrición
15	Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos
16	Neoplasias malignas, benignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
17	Trastornos del sistema nervioso
18	Problemas del embarazo, el puerperio y el periodo perinatal
19	Trastornos psiquiátricos
20	Trastornos renales y urinarios
21	Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas
22	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
23	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
24	Circunstancias sociales
25	Procedimientos quirúrgicos y médicos
26	Trastornos vasculares

Fuente: (Administration Therapeutics Good (TGA), 2013)

#### 4.4.4. Normatividad

##### Normatividad internacional

En 1968 tras la tragedia de la Talidomida, nació la farmacovigilancia con el Programa de la (OMS) de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la intención de recoger los datos existentes sobre las RAM a los medicamentos. Al principio se trató de un proyecto piloto implantado en 10 países que tenían un sistema de notificación de RAM, desde ese entonces la red se ha ampliado considerablemente siendo hoy en día 86 países los que participan en el programa, coordinado por la (OMS) y su Centro Colaborador de Uppsala, este centro se ocupa del mantenimiento de VIGIBASE, que es la base de datos mundial sobre RAM a los medicamentos en la que constan con más de tres millones de notificaciones. (Uppsala Monitoring Centre, 2011).

El Centro Colaborador de Uppsala de la (OMS) analiza los informes contenidos en la base de datos con objetivo de: Reconocer con prontitud señales que indiquen RAM de gravedad a algún medicamento, evaluar los peligros e investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces. (Uppsala Monitoring Centre, 2011).

**UMC (Uppsala Monitoring Centre):** primer Centro Colaborador de la (OMS) que se estableció para la farmacovigilancia, su sede en Uppsala, Suecia, posee y mantiene la mayor base de datos mundial de Informes de seguridad de casos individuales (ICSR), conocida como VigiBase TM, en nombre de la (OMS) y sus Estados miembros. Proporciona asistencia técnica y orientación a los centros nacionales en la práctica de farmacovigilancia. Desarrolla y apoya a los países con herramientas de gestión de datos e informes como VigiFlow, un sistema basado en la web que integra estándares internacionales para registrar y administrar (ICSR) en muchos centros nacionales. Por último, lleva a cabo sesiones de capacitación y publica artículos científicos, libros, boletines y publicaciones periódicas sobre farmacovigilancia y comunicación de riesgos.

(Uppsala Monitoring Centre, 2011)

**VigiAccess:** sitio web de búsqueda pública de estadísticas de farmacovigilancia, específicamente RAMs notificadas a la Vigibase, esta base de datos permite a los visitantes recuperar estadísticas de resumen sobre medicamentos y vacunas, donde se puede consultar RAMs por grupo de edad, sexo del paciente, año de reporte, ubicación geográfica y agrupación de la RAM según el sistema que afecte, además de esto, se encuentra problemas relacionados por el producto o problemas con el estilo de vida o circunstancia sociales o efectos del medicamento que se haya presentado en un laboratorio o una investigación. (Uppsala Monitoring Centre, 2019).

**Política Farmacéutica Nacional En Las Américas:** La importancia de crear una Política Farmacéutica (PF) fue descrita en la segunda edición del documento de la OMS titulado “Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional”. El desarrollo de (PF) es una condición necesaria para que los sistemas de salud en general y el sector farmacéutico en particular puedan contribuir al alcance de los objetivos de acceso y cobertura universal a la salud y así mejorar la calidad de vida de la población mediante el acceso equitativo a medicamentos esenciales eficaces, seguros y de calidad. La (PF) debe abarcar tanto los sectores público y privado, como todas las etapas del ciclo de vida de los medicamentos, desde la investigación, innovación y desarrollo, hasta su regulación, fabricación, distribución, prescripción, dispensación y consumo, así como asegurar el acceso efectivo a los insumos esenciales. (Pan American Health Organization (PAHO), 2016).

**Food and Drug Administration (FDA):** agencia que protege la salud pública en los EEUU mediante la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas y otros productos biológicos, dispositivos médicos, los cosméticos, los suplementos dietéticos y los productos que emiten radiaciones. Además, Proporciona al público la información necesaria, exacta, con base científica, que le permita utilizar medicamentos y



alimentos para mejorar su salud de los Estadunidenses. (Food and Drug Administration (FDA), 2018).

**European Medicines Agency (EMA):** protege y promueve la salud humana y animal mediante la autorización, evaluación y el seguimiento de los medicamentos en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE). (European Medicines Agency (EMA), 2019).

### **Normatividad en Colombia:**

**Política Farmacéutica Nacional de Colombia (2003):** actualizada y complementada en el 2012, proclama optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos. (Ministerio De Protección Social, 2003).

**Resolución 1441 de 2013:** Por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones., en el instrumento de evaluación: estándar de Medicamentos, Dispositivos Médicos e Insumos, establece que todo prestador debe contar con programas de seguimiento al uso de medicamentos, dispositivos médicos (incluidos los sobre medida) y reactivos de diagnóstico in vitro, mediante la implementación de programas de farmacovigilancia, tecnovigilancia y reactivo vigilancia, que incluyan además la verificación permanente de las alertas emitidas por el Invima”. (Ministerio De Salud y Protección Social, 2013).

**Decreto 780 de 2016:** Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. En los artículos 2.5.3.10.1. al 2.5.3.10.17 se encuentra lo referente a formas de prestación del servicio farmacéutico, objetivos, funciones y requisitos; también, grados de complejidad, establecimientos farmacéuticos, procesos del servicio farmacéutico, características y contenido de la prescripción, y distribución de medicamentos. (Decreto 780 de 2016).

**INVIMA:** entidad de carácter técnico científico, se ocupa de proteger la salud de los colombianos, mediante el registro sanitario controlan el consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria.



Además, esta ente reporta las RAM que se presentan en el país a la (OMS), este organismo adscrito a la Organización de las Naciones Unidas (ONU) vela por la seguridad de los medicamentos a nivel mundial de los países miembros. (INVIMA, 2019).

A través de la página de la entidad las entidades territoriales como los independientes pueden realizar el reporte de las reacciones adversas on line.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 Tipo de investigación

Estudio descriptivo, retrospectivo.

### 5.2 Diseño de la investigación

Se realizó la revisión y el análisis de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de Sildenafil reportado al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

### 5.3 Selección de la muestra

Se tomó el total de reportes presentados de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de Sildenafil reportados en el Programa de Farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

### 5.4 Selección de variables

Se describieron las variables: distribución geográfica, grupo de edad, sexo del paciente, por año, para sildenafil establecidas en el formato de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

### 5.5 Criterios de inclusión

Se realizó la inclusión de todos los reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de Sildenafil reportados en el Programa de Farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

### 5.6 Criterios de exclusión

Se excluyeron los reportes correspondientes a reacciones adversas a medicamentos (RAM) por otros fármacos diferentes al Sildenafil, reportes realizados erróneamente o duplicados.

### **5.7 Control de sesgos**

Este estudio se realizó teniendo en cuenta la información presentada en la base de datos (VigiBase) del Programa de Farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019. Los datos de sospechas de RAM registrados en la base están sujetos a diversos factores, por ejemplo: el alcance del uso del producto, la publicidad, la naturaleza de las reacciones, la condición individual de cada paciente, la recolección de datos la realizan bajo la normativa de las diferentes legislaciones y políticas nacionales de cada país, entre otras. ( VigiAccess TM, 1998-2019).

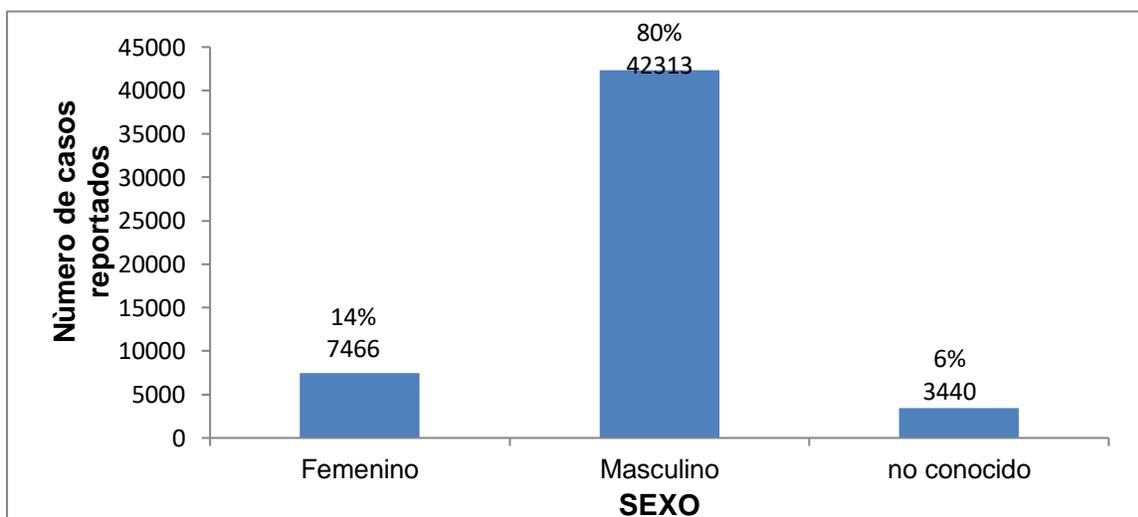
## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el desarrollo de este estudio se analizaron 53.219 casos de sospechas de RAMs, con sildenafil, los cuales corresponden a 89.175 descriptores reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019, casos que cumplieron con el criterio de inclusión, ya que pertenecen a todas las RAMs reportadas durante el año 1998 a septiembre del 2019 por consumo de sildenafil.

### 6.1. Reporte por sexo

Representa el número de reportes de RAMs por sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 según el tipo de sexo reportados al Programa mundial de farmacovigilancia.

Gráfico 1. RAMs con sildenafil de acuerdo al sexo reportado al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



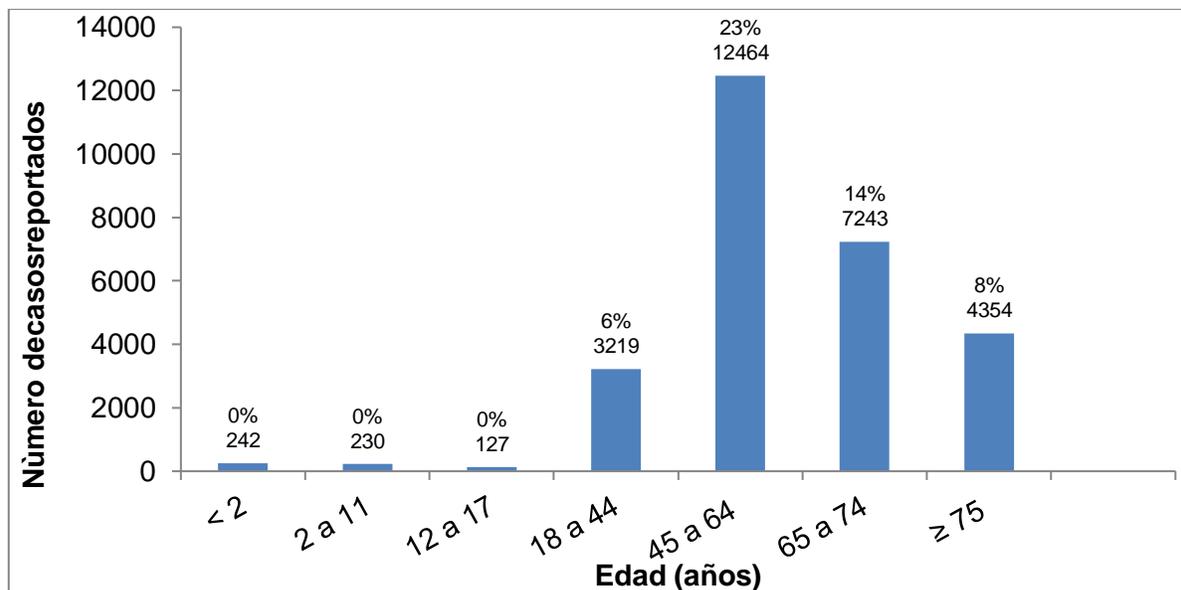
Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

En el gráfico N°1 podemos observar que el sexo con más RAMs reportadas es el masculino con 42.313 casos siendo un (80%), esto debido a que la disfunción eréctil afecta al 30% de los hombres en edades entre 50 y 59 años (Irwin Goldstein, MD, 2019) y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (I5PD) son un grupo de medicamentos utilizados casi exclusivamente para el tratamiento de la disfunción eréctil (José Olcina Rodríguez a, 2018), o disfunción endotelial y/o desregulación del músculo liso vascular y cavernoso del pene (Mónica Diosdado-Figueiredo, 2019). Los reportes asociados al sexo femenino y no conocido podrían deberse a que en estudios recientes se ha demostrado otros usos de sildenafil como hipertensión pulmonar en niños (Jennifer L. Cohen, 2019) y adultos (Gunjan Gar, 2014), (Uwe Wollein, 2015) la reducción de la hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria, trastorno de excitación femenina (Bloemers J, 2019). Sin embargo estos son usos de menor prevalencia que el consumo para la disfunción eréctil en la población masculina. Por tanto las reacciones adversas que fueron reportadas y consultadas en el desarrollo de este trabajo fueron reportadas por población masculina con un alto porcentaje con respecto a la población femenina y no conocido.

## **6.2. Reporte por rango de edad**

Representa el número de reportes de RAMs para sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 según los grupos de edad de los pacientes reportados por la base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia de la OMS. Los rangos de edades entre 0 a 17 años reportaron muy pocos casos de RAMs y los que presentaron mayor número de casos de RAMs es el rango de 45 a 74 años.

Gráfica 2. RAMs por rangos de edad con sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

Como podemos observar en la gráfica N°2 la población de 0 a 11 años reportaron 472 casos, el sildenafil se ha venido usando ampliamente fuera del uso aprobado o uso no incluido en el registro sanitario como un tratamiento para tratar la hipertensión pulmonar pediátrica desde 2005. Sin embargo la FDA lanzó una advertencia contra el uso de sildenafil en pacientes pediátricos de 1 a 17 años, pero la red de hipertensión pulmonar pediátrica presentó una declaración de consenso destacando las limitaciones del estudio y la advertencia de la FDA se revisó más tarde para agregar que los médicos debe considerar el riesgo y los beneficios del sildenafil para cada paciente individual. (Jennifer L. Cohen, 2019). Por lo tanto se puede atribuir que el número de casos de RAMs reportados en la población entre 0 y 17 años se debe a que el uso de este medicamento solo está aprobado por la EMA (Europa) (European Medicines Agency (EMA), 2019), para la población infantil; La (FDA) de EEUU recomienda que no se prescriba sildenafil a niños, debido a que en un reciente ensayo clínico pediátrico a largo plazo (Barts R, , 2014) se muestra que los niños que toman una dosis alta de sildenafil tenían un mayor riesgo de muerte que los

niños que toman una dosis baja y las dosis bajas de sildenafil no son efectivas para los niños. (Food and Drug Administration (FDA), 2017).

Los rangos de edad en el que se presentan un mayor número de casos reportados 12.464 un (23%) está entre 45 a 64 años y 65 a 74 años con 7.243 casos (14%). Estos resultados podrían atribuirse a que se ha encontrado que del 5% al 47% de la población adulta presenta o manifiesta DE moderada a completa, aumentando esa proporción en relación directa con la edad. (Arcila, 2018), en particular en hombres entre 40 y 70 años con una incidencia entre de 25-30 nuevos casos por 1000 habitantes y año (Rafael Prieto Castro, 2010), Un estudio realizado en España mostro una prevalencia del 46%, mostrando una relación similar con otros estudios como el del Massachusetts Male Aging Student que incluyo 1.290 hombres entre 40 y 70 años, tuvo una prevalencia del 52%; en otro estudio realizado por el EDEM en pacientes entre 20 y 70 años se observó una prevalencia de 19% aumentando al 49% en edades mayores a 60 años (Monica Disodado Figueredo, 2019), demostrando así que los reportes de RAM asociados a este rango de edad, se deben a que el sildenafil se consume primordialmente para tratar la disfunción eréctil en varones y todos los estudios reflejan la relación que tiene la edad en la prevalencia de la DE.

Por otro lado se mostró una gran cantidad 25.326 casos reportados un (48%) donde no se conoce la edad, esto se puede asociar a que los reportes realizados al programa no se realizaron de manera correcta por lo tanto estos datos no se relacionan en la gráfica N° 2, sin embargo se encuentra que entre los estadísticos de encuestas existe consenso de que la mejor forma de enfrentar la falta de respuesta es evitándola. No obstante, se reconoce que eliminarla es imposible, por lo que toda vez que esta se presenta existen procedimientos para sustituir información, pero bajo ninguna circunstancia es adecuado afirmar que una cifra imputada es mejor que el dato observado. Está ampliamente documentado que las unidades de observación que no responden, pueden diferir en forma importante de las que sí lo hacen, lo cual induce a sesgos de estimación. (Fernando Medina, 2007). Con el propósito de no realizar conclusiones erróneas o asumir de acuerdo a estimaciones estadísticas que las RAMs reportadas corresponden a una población específica nos

limitamos a concluir que la calidad de los reportes es esencial en el funcionamiento del sistema de vigilancia desarrollado por Uppsala sin embargo la recopilación de datos se debe, por ejemplo, a diferentes legislaciones y políticas nacionales, heterogéneas entre diferentes países ( VigiAccess TM, 1998-2019). si los datos proporcionados por los centros nacionales es deficiente se puede correr el riesgo de adoptar conclusiones erróneas o tardías sobre algún descriptor, lo que, puede conducir a que los pacientes sufran daños innecesarios a consecuencia de algún aspecto que debió haber sido considerado y no lo fue, por no haber sido detectado o comunicado apropiadamente (Roldan, 2016), la metodología de notificación de RAMs recomendada por el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia es la notificación espontánea, que debe realizarse voluntariamente por los profesionales de la salud y la industria farmacéutica a la autoridad sanitaria; los médicos son los profesionales de la salud que más participan en ese programa de la OMS, A pesar de esto, existen causas atribuidas a los médicos que disminuyen la eficacia de la notificación espontanea, como una baja capacidad para identificar las RAM, o el hábito de no reportar a los organismos regulatorios las que han detectado. Con respecto a la identificación de las RAM, en primer lugar es indispensable que se sospeche que un signo, síntoma o anomalías de los exámenes de laboratorio en un paciente puedan ser causados por un medicamento (Olga Morales Rios, 2015). Para esto, se debe desarrollar una habilidad que debe convertirse en un hábito para detectar las RAMs, en los paciente que esté recibiendo uno o varios medicamentos, signos y síntomas que no están directamente relacionados con la enfermedad.

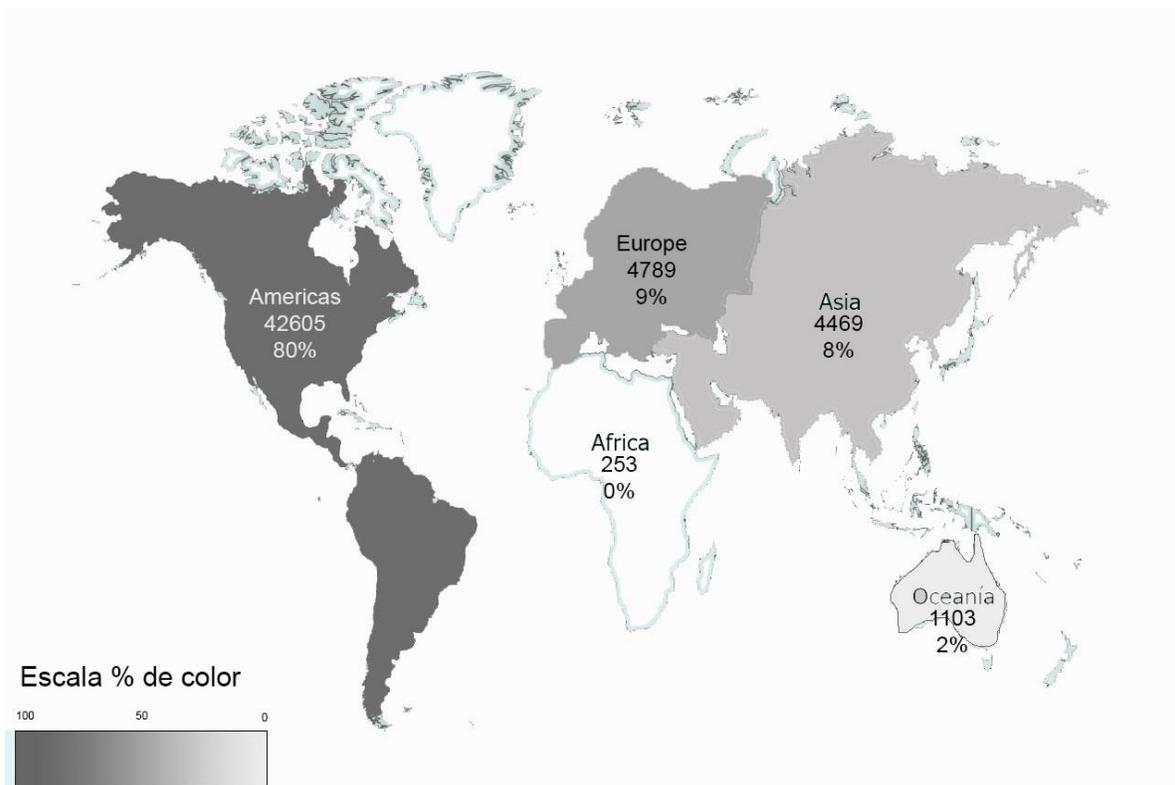
Los sistemas de farmacovigilancia basados en el reporte, ya sea voluntario u obligatorio, de sospechas de RAM, solo son útiles para alertar sobre efectos infrecuentes cuando los reportes tienen toda la información necesaria para realizar un análisis de causalidad adecuado (Roldan, 2016). En un estudio realizado sobre identificación de señales en farmacovigilancia por análisis de desproporcionalidad de reportes en Colombia entre 2012 – 2017 sugiere que es muy importante promover la cultura del reporte de eventos adversos en la población y de hacerlo de la manera adecuada. ya que esta situación de los vacíos informativos pudieron haber tenido repercusión directa sobre los resultados obtenidos en el

estudio, puesto que se evidenciaron datos faltantes en los registros, sobre todo aquellos correspondientes a las edades de los pacientes. (Rodríguez, 2018).

### 6.3. Reportes por distribución geográfica

Representa el número de reportes de RAMs para sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 según la distribución geográfica reportados por la base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia de la OMS, donde se evidencia que el continente de América con 42.605 casos un (80%) registra mayor número de reportes con respecto a los otros continentes.

Grafica 3. RAMs con sildenafil según la distribución geográfica reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

El principal factor predisponente para el consumo de sildenafil es haber sufrido de disfunción eréctil (Javier Martinez Torres, 2015); Se ha encontrado que el rango de prevalencia de la disfunción eréctil varía ampliamente, Martins et al. estudiaron a jóvenes de 18 a 40 años en Brasil y encontraron una prevalencia general de 35.0% de (DE), mientras que Moreira et al. también estudiaron a personas de 40 a 70 años en Brasil y encontraron una prevalencia general de (DE) de 45.9%. en México se encontró una prevalencia de 55% y en estados unidos de 52% (Dehesa Davila M, 2007)

En una búsqueda entre los estudios basados en la población que investigan la prevalencia de (DE) en la población general, se encontró que la prevalencia global fue de 13,1 a 71,2%. Los resultados mostraron que la prevalencia más alta se encontró en Europa (10–76.5%), Asia (8–71.2%), Oceanía (40.3–60.69%), África (24–58.9%), América del Norte (20.7–57.8%), y en un porcentaje más bajo en América del Sur (14–55.2%); La causa de las diferencias geográficas en la prevalencia de la disfunción eréctil es multifactorial, probablemente estén involucrados factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. (Anna Kessler, 2019).

Como podemos observar en la gráfica N°3 las reacciones adversas reportadas son proporcionales a la prevalencia de la disfunción eréctil en el caso de Europa con una prevalencia de 76,5% y un numero de porcentaje de reacciones adversas reportados de 9%, Asia con una prevalencia de (DE) de 71,2% y un porcentaje de reacciones adversas reportados de 8%, Oceanía con una prevalencia de (DE) de 60,69% y un porcentaje de casos reportados de 2% y África con una prevalencia de 58,9% y un porcentaje de casos reportados de 0%. En América se observa una excepción a esta relación ya que el mayor número de casos reportados de reacciones adversas tuvo una prevalencia menor que los demás continentes esto se puede atribuir a que el consumo de sildenafil en este continente no estaría relacionado con su principal uso como terapia farmacológica de primera línea contra la DE, si no también se estaría dando un consumo recreacional; hay una tendencia mencionada en investigaciones alrededor del mundo que muestra que hombres jóvenes y sin receta médica consumen sildenafil como parte de sus experimentaciones sexuales

(Rovira, 2014), se menciona que en Latinoamérica el éxito del sildenafil ha sido impresionante

De acuerdo a la información dada por el periódico la nación en septiembre del 2011 Costa Rica es el país de centro América con mayor consumo de sildenafil de la marca viagra y compite con 17 marcas más; esto nos da una idea de que las que el número reacciones adversas tan elevado reportado en el continente americano puede ser a que el consumo esté relacionado con patologías diferentes a la disfunción eréctil y sin prescripción médica lo cual es evidente tendrá una mayor riesgo para el paciente.

La autoprescripción es una práctica que encierra peligros para la salud, puesto que puede llevar a una falsa recuperación de un problema de salud, la aparición de efectos adversos o problemas relacionados con el uso de los medicamentos, o el agravamiento de una patología de base.

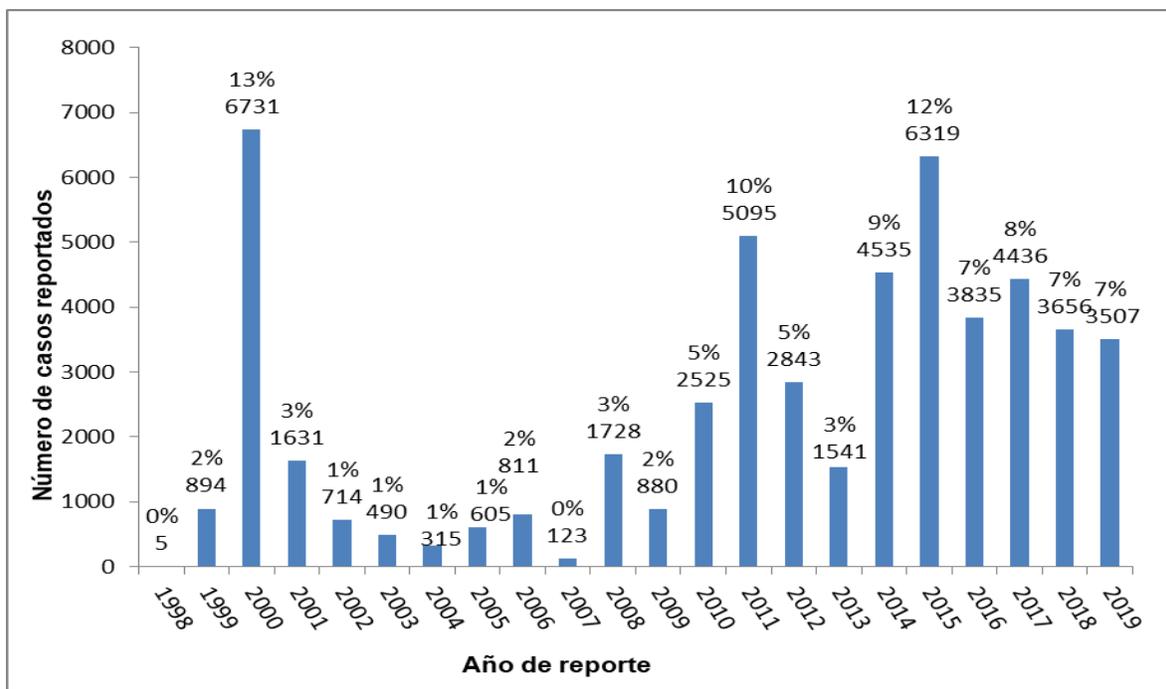
La autoprescripción continúa siendo un problema de salud pública, y con relación al medicamento Sildenafil el uso sin el control de un profesional de la salud la venta directa sin la prescripción correspondiente está generando su consumo masivo sin medir las implicaciones sociales y de salud que este acto puede generar. (Catalina Cañas, 2017). Ya que en las agencias reguladoras de Europa y América han clasificado el sildenafil en todas sus presentaciones como medicamento de venta bajo prescripción médica; solo la agencia reguladora de medicamentos del reino unido aprobó la venta libre de las tabletas de viagra de 50mg desde el 2018, sin embargo delegan esta función a los farmacéuticos responsables de las farmacias que son profesionales de la salud expertos con las habilidades y experiencia para evaluar si un tratamiento es apropiado y dar consejos sobre una afección, lado efectos, interacciones, contraindicaciones y precauciones, así como el estilo de vida y el uso además se propuso llevar una lista de verificación exhaustiva que ayudará adecuadamente a los farmacéuticos a que suministre este medicamento adecuadamente o aconseje a una persona que se comuniquen con otro médico profesional. (MHRA, Informe de evaluación pública. Medicamentos de prescripción médica a venta libre. Viagra



connetec 50mg, 2017). Esta automedicación ha sido promovida como una forma de autocuidado, reduciendo el índice de consultas médicas en los sistemas de salud; no obstante, preocupa los efectos negativos que se relacionan con los diagnósticos y manejos inadecuados que pueden afectar la salud de las personas.

#### 6.4. Reporte por año

Grafica 4. Número de reportes RAMs con sildenafil por año reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

A pesar de la aprobación del sildenafil por la FDA en EEUU y la EMA en Europa en el año de 1998, muchos médicos aún no estaban convencidos que la DE fuera un problema médico, de igual manera, hubo una resistencia similar entre los hombres, como se observó en las encuestas publicadas en 1999 por the National Men's Health (National study shows U.S. men avoid the doctor, 1999) y la AARP/Modern Maturity Sexuality Study. (Irwin Goldstein, MD, 2019), los hombres que presentaron síntomas de (DE) solo el 2% usaron el

medicamento como se muestra en el grafica 4. A pesar que se demostró un perfil de seguridad aceptable durante el desarrollo de sus investigaciones realizadas por el innovador y que la FDA expandiera su programa MedWatch para reportar RAMs en respuesta a las preocupaciones de seguridad del medicamento solo se presentó un reporte de RAM a nivel mundial de un 2% entre los dos primeros años de consumo, esto obligo a que por medio de la educación pública y profesional se tratara de concientizar que la DE era un problema médico y un síntoma de patologías relacionadas con la salud de los hombres, debido a esto, en 1999 el proceso de atención sobre la DE designo al sildenafil como terapia de primera línea para el tratamiento de la DE, marcando un umbral en qué las opciones de tratamiento para la DE se trasladaran a una simple, confiable, medicación oral. En el año 2000 como se observa en la gráfica 4., el incremento de casos reportados fue a un 13% con un total de 6731 casos, cifra insignificante si tenemos en cuenta que para el año 2000 se estima que 10 millones de personas recibieron tratamiento con sildenafil (Velásquez López J.G, 2007). La seguridad del medicamento es tal que en el año 2017 la Agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios del Reino unido actualizó la clasificación del sildenafil como un medicamento con prescripción médica a un medicamento de venta libre en dosis de 50 mg como Viagra Connect para hombres de 18 años de edad con DE (Agency MaHPR. MHRA reclassifies Viagra Connect tablets to a pharmacy medicine, 2017).

### 6.5. Sospecha de RAM

Representa las primeras 20 RAMs con mayor cantidad de reportes para sildenafil entre los años de 1998 a septiembre del 2019 reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia de la OMS, donde la inefectividad del fármaco 11.616 casos un (21.83%) y dolor de cabeza 3.790 un (7.12%) presentan un mayor número de casos reportados.

Tabla 4. Primeras 20 RAMs con mayor número de reportes para sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.

Reacciones adversas	No. de reportes	%
Inefectividad del fármaco	11616	21,83
Dolor de cabeza	3790	7,12

Respuesta terapéutica disminuida	3180	5,98
Erección aumentada	2724	5,12
Muerte	2676	5,03
Enrojecimiento	1467	2,76
Disnea	1449	2,72
Mareo	1418	2,66
Disfunción eréctil	1362	2,56
Infarto de miocardio	1114	2,09
Discapacidad visual	1044	1,96
Melanoma maligno	1020	1,92
Malestar	1001	1,88
Efecto del producto terapéutico incompleto	914	1,72
Dolor en el pecho	875	1,64
Hipotensión	850	1,6
Trastorno de eyaculación	833	1,57
Nauseas	816	1,53
Dispepsia	774	1,45
Visión borrosa	745	1,4
TOTAL	39668	74,54

Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

La ineffectividad del fármaco reportada en el caso del consumo de sildenafil como terapia farmacológica para tratar la DE puede atribuirse a que este tipo de fármacos no logra una erección por sí mismo si no hay un estímulo sexual previo (Hill, 2020); además como se evidencio en la clasificación de los reportes por continente, el mayor número de casos reportados de RAMs se realizó en América, continente donde hay una menor prevalencia del DE, lo cual nos muestra que el consumo de sildenafil no fue específicamente para tratar la DE si no también otras patologías y usos recreacionales ; además se tiene casi la mitad de los pacientes tratados con iPDE5 lo abandonan debido a que no cumple las expectativas o por problemas de índole psicológica, como pueden ser ansiedad, temores, sentimientos negativos o creencias erróneas. Ya que los tratamientos médicos por sí mismos no son suficientes, hay que buscar otras estrategias que optimicen los beneficios de este tipo de terapias. Hay que entender la DE como una enfermedad orgánica en la que el componente emocional juega un importante papel y en la que se ven implicados otros actores, además del paciente, como son las parejas.

Los IPDE-5, pese a ser fármacos muy eficaces, tienen un porcentaje de fracasos que rondan el 30 % de los varones con DE que los reciben. Citrato de sildenafil es el fármaco del grupo de los IPDE-5 más ampliamente utilizado y el que mayor número de evidencias acumula.

Su efecto terapéutico se inicia a los 30-60 minutos después de su administración. La ingesta de comidas ricas en grasa puede retrasar el inicio de acción. (Ana Puiveg Martinez, 2013)

El número de muertes reportadas 2.676 que corresponden a un 5.03% de los casos asociados según la clasificación sistema órgano a trastornos generales y relacionados con el sitio de administración, lo cual no nos permite determinar una posible relación con el mecanismo de acción del medicamento; sin embargo en un informe de la agencia de regulación de medicamentos y dispositivos médicos del reino unido MHRA, se asociaron 61 casos a trastornos cardiacos correspondiente a 2.36% y 62 casos a trastornos generales correspondientes a 2.4% (MHRA, Interactive Drug Analysis Profile, 2019). Esto podría estar relacionado con que desde que en marzo de 2018 se aprobó el medicamento como venta sin formula médica, la mayoría de las muertes se produjeron a consecuencia de problemas cardíacos, incluidas arritmias e infartos.

Las guías de manejo con respecto al uso del Sildenafil en pacientes con enfermedad coronaria, advierten sobre los riesgos cardiovasculares de la medicación. Se han reportado hasta el momento una cifra incierta de infartos de miocardio en pacientes tomando la medicación, hecho que ha obligado al productor a introducir una advertencia en la etiqueta. (J.G. velasquez Lopez, 2007)

Otros efectos adversos se relacionan con la inhibición no selectiva de las isoformas de fosfodiesterasa de otros tejidos. La cefalea o dolor de cabeza que como se observa en la tabla 4, tuvo 3.790 casos reportados, el enrojecimiento con 1.457 casos reportados estos efectos adversos están relacionados con el mecanismo vasodilatador de acción del fármaco. La selectividad en la inhibición de la PDE5 se mide por el cociente entre la potencia inhibitoria de las isoformas de la PDE distintas de la 5 y la potencia inhibitoria de esta isoforma. En el caso de PDE6, Los efectos secundarios retinianos del sildenafil obedecen a la inhibición de la PDE6 de la retina, como se observa en la tabla 4 se presentaron 1.044 casos reportados de discapacidad visual y 745 de visión borrosa; mientras que los dolores musculares o malestar general experimentados por una pequeña porción de los pacientes

1.001 casos se deben a la inhibición de la PDE11 del músculo esquelético. (Shalender Bhasin, 2017).

El priapismo relacionado con el citrato de sildenafil es extremadamente raro. Las RAMs reportadas fueron de 395 menos del (1%) del total de las RAMs reportadas, la revisión de literatura establece que los episodios de priapismo asociado al citrato de sildenafil se han informado con poca frecuencia desde su aprobación. El primer caso estudiado concluyó que la juventud del paciente, con función eréctil normal, y dosis relativamente altas que consumió pueden haber contribuido a la aparición de priapismo. (Roger L Sur, 2000)

En un estudio del uso de sildenafil en niños se mencionó un efecto secundario; El priapismo, aunque mencionado por muchos padres de pacientes, nunca fue lo suficientemente severo como para requerir la interrupción de la medicación y podría ser manejado por un aumento más lento de sildenafil a la dosis final. (Jennifer L. Cohen, 2019)

El uso del sildenafil puede estar asociado a un aumento de riesgo de desarrollar melanoma como se observa en la tabla hay 1.020 casos reportados de melanoma maligno en acuerdo con un estudio realizado en estados unidos el cual mostro 0.5% casos de melanoma, 2.2% casos de carcinoma escamoso y 11.7% de carcinoma basocelular asociados al consumo de sildenafil en varones; En el 2011 se descubrió que la activación oncogénica del gen BRAF inhibía a la PDE5 en los melanocitos tumorales y que esta inhibición aumentaba su propagación y su capacidad de producir metástasis pulmonares (Li WQ, 2014)

El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo que resulta en disminuciones leves y transitorias de la presión arterial, en este trabajo se encontraron 850 casos reportados de hipotensión asociándolos a que el sildenafil aumenta la cGMP dentro de las células del músculo liso vascular pulmonar, lo que resulta en la relajación. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, esto puede conducir a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, a la vasodilatación en la circulación sistémica (BETTY L. GAHART RN, 2020)

## 6.6. Clasificación MedDRA

Representa los reportes por clases sistema/órgano MedDRA de RAMs para sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 reportadas a nivel mundial con un total de 53.219 reacciones adversas donde se describe los sistemas afectados.

Tabla 5. Reporte por clases sistema/órgano MedDRA de RAMs con sildenafil reportadas a nivel mundial durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019

Sistema/Órgano MedDRA	Número de reportes	Porcentaje %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	377	0,71
Trastornos cardíacos	4319	8,12
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	153	0,29
Trastornos del oído y del laberinto	1024	1,92
Trastornos endocrinos	70	0,13
Trastornos oculares	4672	8,78
Trastornos gastrointestinales	4219	7,93
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	24994	46,96
Trastornos hepatobiliares	365	0,69
Trastornos del sistema inmunitario	410	0,77
Infecciones e infestaciones	2683	5,04
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	5853	11,00
Investigaciones	3365	6,32
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1316	2,47
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2055	3,86
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	2248	4,22
Trastornos del sistema nervioso	8673	16,30
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	56	0,11
Problemas de producto	1103	2,07
Trastornos psiquiátricos	2602	4,89
Trastornos renales y urinarios	1096	2,06
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	6435	12,09

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4845	9,10
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2021	3,80
Circunstancias sociales	245	0,46
Procedimientos quirúrgicos y médicos	871	1,64
Trastornos vasculares	5139	9,66

Fuente: ( VigiAccess TM, 1998-2019)

Según la clasificación por sistema /órgano se observa en la tabla 5. Un mayor número de casos reportados 24.994 están clasificados como trastornos generales y afecciones en el lugar de administración, dentro de los cuales se encuentra la ineffectividad del fármaco asociando esta reacción adversa a que se han encontrado un 30% de casos a los cuales no tuvo una respuesta aceptable para tratar la DE (Emma Mitidieri, 2020), debido a que los sistemas nervioso central y periférico juegan un papel importante en el proceso de erección del pene ya que esta es principalmente iniciada por los centros supraespinales en respuesta a auditiva, visual, olfativa, táctil y estímulos imaginativos que pueden ser provocados por vías neurales periféricas que surgen en el sacro parasimpático o los núcleos simpáticos toracolumbares de la médula espinal (Emma Mitidieri, 2020). Además del uso principal para la DE se está utilizando para otro tipo de patologías como la hipertensión pulmonar arterial, como un tratamiento prenatal para pacientes graves y precoces (Jessica Turner Mrcog, 2020) y uso recreacional.

Los trastornos del sistema nervioso son otro grupo que presenta un importante número de casos 8673 dentro de los cuales se encuentra un evento adverso con 3790 casos que reportaron dolor de cabeza 8). A la hora de valorar el efecto de estos inhibidores selectivos, hay una serie de factores que hay que tener en cuenta: muchos de estos agentes poseen sitios de acción adicionales; un determinado inhibidor selectivo puede incidir, al aumentar los niveles de un nucleótido cíclico, sobre la actividad de isoenzimas de la PDE distintos al primitivamente inhibido las isoenzimas 3,4,5 predominan en el musculo liso bronquial y vascular causando vasodilatación que este asociado al dolor de cabeza, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 bloquea la inactivación de monofosfato de guanosina cíclico principalmente en células vasculares del músculo liso y por lo tanto aumenta la

biodisponibilidad de óxido nítrico. Esto explica sus propiedades vasodilatadoras. (Jessica Turner Mrcog, 2020).

Podemos observar en el anexo 1, los descriptores de las reacciones adversas reportados al programa mundial de farmacovigilancia en los años 1998 a septiembre de 2019, de acuerdo con el fin de identificar las principales y más frecuentes presentadas con el consumo de sildenafil.

En el anexo 2. Encontraremos el artículo reportado Reacciones Adversas "Estudio descriptivo de reacciones adversas con sildenafil reportados al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre de 2019. Estudiando la reacciones encontradas durante la investigación.

En el anexo 3 encontramos un material informativo dirigido a pacientes para identificar, reportar, prevenir y tratar las reacciones adversas con Sildenafil,

## 7. CONCLUSIONES

Se analizaron 53.219 casos de posibles RAMs con sildenafil los cuales corresponden a 89.175 descriptores reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019, donde los Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración y los trastornos del sistema nervioso presentaron un mayor número de casos reportados. Las RAMs asociadas a esta clasificación sistema/órgano que más se manifiestan son ineffectividad del fármaco y dolor de cabeza.

A pesar que hay una gran cantidad casos reportados donde no se conoce la edad el rango que mostró más casos fue de 45 a 74 años donde prevalece el sexo masculino. Además, se evidencia que el continente de América registra mayor número de reportes de RAMs con respecto a los otros continentes, lo cual advierte sobre la auto prescripción que puede estar ocasionando peligros para la salud, puesto que puede llevar a una falsa recuperación de un problema de salud, la aparición de efectos adversos o o el agravamiento de una patología de base o puede tener un resultado ineffectivo si no se conoce concretamente lo que se quiere tratar tal como lo demuestra la RAM reportada con mayor número de casos.

El número de casos de muertes reportadas advierte sobre un mayor control y educación sobre los síntomas a tratar con el sildenafil y de sus posibles interacciones, contraindicaciones, advertencias.

Se desarrolló un folleto material informativo dirigido a pacientes para identificar, reportar, prevenir y tratar las reacciones adversas con Sildenafil.

Se elaboró un artículo de investigación con los resultados obtenidos cumpliendo con los requisitos de publicación de la revista " The Journal sexual of medicine"

Finalmente, es fundamental informar las RAMs, esto permite una continua vigilancia de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos la cual puede disminuir la morbilidad y mortalidad. Se invita los profesionales de salud y a la comunidad en general a notificar las RAMs a través del sistema nacional de notificación al ente regulador de cada país, este ente presenta las RAMs a la OMS que es organismo que vela por la seguridad de los medicamentos a nivel mundial de los países miembros.

## 8.BIBLIOGRAFIA

- VigiAccess TM. (1998-2019). *Programa mundial de farmacovigilancia*.  
<http://www.vigiaccess.org/>.
- A. Fajardo-Gutiérrez. (2017). *Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto*. México: Rev Alerg Mex 64(1):109-120.  
<http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/252/448>.
- Administration Therapeutics Good (TGA). (2013). *Medical Dictionary for Regulatory Activities-MedDRA*. Australian Government:  
<http://www.tga.gov.au/safety/daen-meddra.htm#terms>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. (2015). *Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios*. España.
- Agency MaHPR. *MHRA reclassifies Viagra Connect tablets to a pharmacy medicine*. (28 de 11 de 2017). Recuperado el 13 de 09 de 2019, de <https://www.gov.uk/government/news/mhra-reclassifies-viagra-connect-tablets-to-a-pharmacy-medicine>
- Ana Puiveg Martinez. (2013). *Documento de concenso sobre la disfuncion erectil*. madrid: Grupo 2 comunicacion medica.
- Anna Kessler. (2 de julio de 2019). *intramed.net*. Obtenido de [www.intramed.net](http://www.intramed.net)
- Anton N Sidawy, B. A. (2019). *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. erectile dysfunction 9 Edition*. . Washington DC: Elsevier Chapter 191, 2475-2487.e3.
- Arcila, J. &. (2018). Resumen de la Guia de Práctica Clínica de Disfunción eréctil. *Colombian Urology Journal*, 27(03), 203–213. doi:10.1055/s-0038-1676044.
- Aronson, J. K. (2015). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Elsevier Science, Sixteenth Edition. ISBN: 9780444537164.
- Association, American Heart. (2016). *Hipertensión pulmonar: hipertensión arterial en el sistema corazón-pulmón*. <https://www.goredforwomen.org/es/health-topics/high-blood-pressure/the-facts-about-high-blood-pressure/pulmonary-hypertension-high-blood-pressure-in-the-heart-to-lung-system>.

- Barts R, . (2014). D. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment naive patients with pediatric pulmonary arterial hypertension. *circulation*, 1914-1923.
- BETTY L. GAHART RN. (2020). Gahart's 2020 Intravenous Medications. En B. L. RN, *Gahart's 2020 Intravenous Medications* (págs. 1193-1223). Elsevier.
- Bloemers J. (2019). The Effect of Food on the Pharmacokinetics of Sildenafil after Single Administration of a Sublingual Testosterone and Oral Sildenafil Combination Tablet in Healthy Female Subjects. *journal of sexual medicine*, 1433-1443.
- Catalina Cañas. (2017). *uso del sildenafil en poblacion juvenil*. Medellin: Universidad Nacional abierta ya distancia.
- CIE\_10. (2020). *Buscador CIE\_10. Disfunción*. <https://cpockets.com/cie10>.
- Colson, M. H. (2018). Current epidemiology of erectile dysfunction, an update. *Sexologies*, 27(1), e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2018.01.018>.
- Decreto 780 de 2016. (s.f.). *Ministerio de salud y protección social*. Bogotá.
- Dehesa Davila M. (2007). ocho años de experiencia con sildenafil. una revision sobre eficacia y seguridad. *Revista mexicana de urologia*, 35-48.
- Dodson, M. B. (2018). Hipertensión arterial pulmonar. *Clínicas de insuficiencia cardíaca*, 14 (3), 255–269. doi: 10.1016 / j.hfc.2018.02.003 .
- Emma Mitidieri. (2020). farmacologia y perspectivas de la disfuncion erectil en el hombre. *Pharmacology and Therapeutics*.
- Esteban Jiménez, Ó. N. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*, 1, e201712050. Epub 22 de diciembre de 2017. Recuperado en 23 de septiembre de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es).
- Esteban Jiménez, Ó. N. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*, 1, e201712050. Epub 22 de diciembre de 2017. Recuperado en 23 de septiembre de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es).

- European Medicines Agency (EMA). (2019). *REvatio, ANNEX ISUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. Europa: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_en.pdf).
- European Medicines Agency (EMA). (2019). *visión general*. [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_es](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es).
- Fernando Medina. (2007). *Imputacion de datos: teoria y practica*. Chile: Naciones unidas.
- Food and Drug Administration (FDA). (2017). *FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension*. EEUU: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-use-revatio-sildenafil-children-pulmonary>.
- Food and Drug Administration (FDA). (2018). *¿Qué hace la FDA?* <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/que-hace-la-fda>.
- Goldstein I., B. A. (2019). The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine Reviews*, 7 (1) , pp. 115-128.
- Gunjan Gar. (2014). Pulmonary artery hypertension in adults: Old. *current me d i c i n e r e s e a r c h a n d p r a c t i c e* 5, 92-96.
- Hilary M. DuBrock, S. M. (2020). Pulmonary Hypertension. En *Insuficiencia cardíaca: un compañero de la enfermedad cardíaca de Braunwald* (págs. Pages 617-630.e3).
- Hill, M. (29 de 01 de 2020). *Sildenafil antidisfuncion erectil*. Obtenido de Acces-Medicina: [www.accesmedicina.mhmedical.com](http://www.accesmedicina.mhmedical.com)
- INVIMA. (2015). *Guía para determinar la causalidad de RAMS*. [https://paginaweb.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf](https://paginaweb.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf).
- INVIMA. (2019). *Consulta datos de productos: sildenafil*. Bogotá D.C Colombia.
- Irwin Goldstein, MD. (2019). La historia fortuita del sildenafil: una terapia oral inesperada. *Sexual medicine reviews*, 115-128.
- J.G. velasquez Lopez. (2007). Infarto agudo de miocardio asociado al consumo de sildenafil. Aportación de caso y revisión de la literatura. *Actas Urológicas Españolas*, 52-57.

- Javier Martinez Torres. (2015). Prevalencia y factores asociados al consumo de citrato de sildenafil en estudiantes universitarios colombianos, durante el primer semestre del 2013. *Revista Duazary*, 118-124.
- Jennifer L. Cohen. (2019). Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. *the journal of pediatrics*, 205:29-34.
- Jessica Turner Mrcog. (2020). Safety and efficacy of sildenafil citrate to reduce operative birth for intrapartum fetal. *American journal obstetrics gynecology*, 0.
- José Olcina Rodriguez a. (2018). Seguridad cardiovascular del uso recreativo de cannabis asociado a sildenafil: revisión sistemática. *Revista internacional de Andrologia*, 4.
- L.Regard, & D.Montani. (2018). *EMC- Tratado de medicina. Hipertensión arterial pulmonar*. Elsevier BV. ISSN: 1636-5410, Vol: 22, Edición: 1, Página: 1-11. DOI 10.1016 / s1636-5410 (17) 87874-0.
- Li WQ. (2014). Uso del sildenafil y aumento del riesgo de melanoma en varones. *revista clinica española*, 475-477.
- McCabe, M. S. (2016). Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *Journal of Sexual Medicine* , *Journal of Sexual Medicine* , 13 (2), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>.
- MHRA. (2017). *Informe de evaluacion publica. Medicamentos de prescripcion medica aventa libre. Viagra connetec 50mg*. MHRA.
- MHRA. (31 de 12 de 2019). *Interactive Drug Analysis Profile*. Recuperado el 30 de 01 de 2020, de [https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=./UK\\_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK\\_NON\\_0010\\_27787986.zip&agency=MHRA](https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=./UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_0010_27787986.zip&agency=MHRA)
- Ministerio de Protección Social. (1995). *Decreto 677 DE 1995*. Bogotá D.C: Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, y se dictan otras disposiciones.
- Ministerio De Protección Social. (2003). *Política Farmacéutica Nacional Republica de Colombia*. Bogotá D.C: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18068es/s18068es.pdf>.

Ministerio De Protección Social. (2005). *Decreto 2200 DE 2005 Republica de Colombia*. Bogotá D.C: Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.

Ministerio De Salud y Protección Social. (2013). *Resolución 1441 DE 2013* . Bogotá D.C: Por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones.

Minsalud. (2017). *Lista UNIRS*. Bogotá D.C, Colombia: <https://www.minsalud.gov.co/documentos%20y%20publicaciones/forms/disform.aspx?id=4091>.

Mónica Diosdado-Figueiredo. (2019). Disfunción eréctil en pacientes con hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular e impacto en su calidad de vida. *Medicina clinica*, 209-2015.

Monica Disodado Figueredo. (2019). Disfuncion erectil en pacientes con hipertension arterial. Riesgo cardiovascular e impacto en su calidad de vida. *Medicina clinica*, 209-2015.

National Institutes of Health. (2019). *LiverTox: Drug Record Sildenafil*. EEUU: <https://livertox.nlm.nih.gov/Sildenafil.htm>.

*National study shows U.S. men avoid the doctor*. (06 de 1999). Recuperado el 13 de 09 de 2019, de <http://www.cnn.com/HEALTH/men/9906/14/mens>.

Olga Morales Rios. (2015). ¿Los pediatras detectan las reacciones adversas. *Boletin medico del hospital infantil de mexico*, 106-111.

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Hipertensión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

Pan American Health Organization (PAHO). (2016). *Conceptos, estrategias y herramientas para una política Farmacéutica Nacional en las Americas*. Washington, D.C. ISBN 978-92-75-31887-4: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28211/9789275318874\\_spa.pdf](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28211/9789275318874_spa.pdf).

Pérez Abreu, J. G. (2014). Fundamentals of erectile dysfunction diagnostics. About 2 prospective studies. Preliminary results . *Revista Internacional de Andrología*, 3(2), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2014.12.005>.

- Pomares Millán, H. &. (2016). Diferencia entre medicamentos de libre venta y con receta. *revista Cofepris*, <http://revistacofepris.salud.gob.mx/images/inter2016/2/cultura/cultura.pdf>.
- PubChem Database. (2019). *National Center for Biotechnology Information. Sildenafil, CID=135398744. EEUU:* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sildenafil> (accessed on Aug. 23, 2019).
- Rafael Prieto Castro. (2010). EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL. FACTORES DE RIESGO. *Unidad de Andrología Medicina Sexual y Reproductiva.*, 637-639.
- Raghava Reddy, A. V. (2016). A Facile, Improved Synthesis of Sildenafil and Its Analogues. *Raghava Reddy, A. V., Srinivas, G., Takshinamoorthy, C., Gupta Peruri, B., & Naidu, A. (2015). A Facile, Improve Scientia pharmaceutica, 84(3), 447–455. doi:10.3390/scipharm84030447. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064236/#!po=75.0000.*
- Rodriguez, M. P. (2018). *Identificación de las señales en farmacovigilancia por análisis de desproporcionalidad de reportes en Colombia entre 2012-2017.* Bogota.
- Roger L Sur. (2000). SILDENAFIL CITRATE-ASSOCIATED PRIAPISM. *Urology, 55.*
- Roldán, J. (2016). *Farmacovigilancia: Datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. . 27(5), 585-593: Revista Médica Clínica Las Condes.*
- Roldan, J. (2016). FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE. *Revista medica clinica los condes, 585-593.*
- Rovira, P. S. (2014). La viagra nuestra de cada día, consumo recreacional y angustias masculinas con respecto a su potencia erectil. *revista latinoamericana sexualidad, salud y sociedad, 140-160.*
- Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J. (2018). *Farmacovigilancia y Farmacia Clínica.* Bogotá D.C-Colombia: Primera edición, oficina de publicaciones y patrimonio Intelectual UDCA. ISBN 978-958-56173-6-0.
- Shalender Bhasin. (2017). Disfunción sexual masculina y femenina. En S. Bhasin, *Williams. Tratado de endocrinología* (págs. Capítulo 20, 785-830). España: Elsevier.

- Toxnet. (2019). *HSDB: SILDENAFIL*. EEUU: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~voyzPh:1>.
- Uppsala Monitoring Centre. (2011). *Anexo 6. Ser miembro del Programa Internacional De Farmacovigilancia de la OMS*. <https://aprendiendodenuestrapractica.files.wordpress.com/2011/02/anexo-6->
- Uppsala Monitoring Centre. (2018). *Glossary of pharmacovigilance terms*. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>.
- Uppsala Monitoring Centre. (2019). *Guardianes de los datos de seguridad global*. <https://www.who-umc.org/vigibase/services/>.
- Uwe Wollein. (2015). Determination and quantitation of sildenafil and its major metabolite. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100–105.
- Velásquez López J.G. (2007). Infarto agudo de miocardio asociado al consumo de sildenafil. Aportación de caso y revisión de la literatura. *Actas urológicas españolas*, vol.31 no.1.
- Widdop, A. C. (2011). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. FOURTH EDITION, Pharmaceutical Press. ISBN 978 0 85369 711 4.
- World Health Organization. (2015). *Who Pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems*. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf).

## 9. ANEXOS

Anexo 1. Listado de RAMs para sildenafil reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019.

Descriptor	No. casos	Descriptor	No. casos
Inefectividad del fármaco	11614	Cianopsia	364
Dolor de cabeza	3786	Insuficiencia cardíaca	355
Respuesta terapéutica disminuida	3178	Dosis incorrecta administrada	351
Erección aumentada	2724	Hiperemia ocular	349
Muerte	2678	Peso disminuido	348
Lavado	1467	dolor de pene	344
Disnea	1443	Insuficiencia cardíaca congestiva	342
Mareos	1417	Nasofaringitis	338
Disfunción eréctil	1362	Molestias abdominales	336
Infarto de miocardio	1114	Cáncer de próstata	333
Discapacidad visual	1045	Tos	327
Melanoma maligno	1024	Sospecha de producto falsificado	326
Malestar	1000	Ansiedad	323
Efecto del producto terapéutico incompleto	914	Rinitis	321
Dolor en el pecho	875	Insomnio	321
Hipotensión	850	Dolor de espalda	320
trastorno de eyaculación	833	Hipoacusia	316
Náuseas	814	Dolor en las extremidades	307
Dispepsia	774	Paro cardíaco	303
Visión borrosa	745	Problema de uso intencional del producto	296
Trastorno del pene	720	Diabetes mellitus	294
Congestión nasal	717	Respuesta terapéutica inesperada	291
Problema de uso del producto	707	Eritema	287
Sofocos	673	Sobredosis intencional	286
Hipertensión	654	Sarpullido	282
Hipertensión pulmonar	640	Retención de líquidos	281
Uso indebido intencional del producto	621	Taquicardia	279
Vasodilatación	618	Edema periférico	278
Diarrea	608	Disminución de la presión arterial	274
Condición agravada	604	Epistaxis	272
Dolor	571	Aumento de la presión arterial	267
Efecto del producto terapéutico disminuido	565	Aumento de la frecuencia cardíaca	266
Neumonía	561	Pérdida de conciencia	263
Caer	509	Anorgasmia	258
		Error de administración del producto	255

Uso fuera de etiqueta	509	Producto caducado administrado	252
Fatiga	503	Mialgia	252
Neuropatía isquémica óptica	498	Hiperhidrosis	251
Ceguera	489	Tinnitus	248
Palpitaciones	476	Dolor abdominal	246
Astenia	471	Ceguera unilateral	245
Interacción con otros medicamentos	465	Fibrilación auricular	241
Sensación anormal	437	Agudeza visual reducida	238
Accidente cerebrovascular	421	Depresión	232
Vómito	420	Prurito	230
Síncope	418	Sordera	227
Evento invaluable	406	Sensación de calor	225
Priapismo	395	Progresión de la enfermedad	224
Problema de calidad del producto	389	Parestesia	220
Trastorno cardíaco	375	Pirexia	218

Omisión de dosis del producto	216	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	136
Dolor abdominal superior	213	Migraña	136
Insuficiencia renal	209	Error de medicación	135
Artralgia	208	Disminución del apetito	135
Hipoestesia	208	Disuria	131
Hipertensión arterial pulmonar	204	Distensión abdominal	127
Molestias en el pecho	204	Hospitalización	127
Peso aumentado	201	Artropatía	125
Perturbación de la marcha	199	Nerviosismo	125
Uso del producto en indicación no aprobada	198	Problema de sustitución del producto	124
Trastorno cerebrovascular	198	Angina de pecho	123
Insuficiencia respiratoria	195	Infección	122
Somnolencia	188	Vértigo	119
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	188	Disnea de esfuerzo	119
Ataque	186	Colapso circulatorio	119
Defecto del campo visual	186	Hinchazón del pene	118
Cromatopsia	185	Trastorno gastrointestinal	117
Deterioro de la memoria	182	Artritis	117
Catarata	172	Trombosis	116
Decoloración de la piel	171	Melanoma maligno in situ	115
Dolor en los ojos	170	Trastorno testicular	115
Aumento del colesterol en la sangre	169	Sepsis	112
Edema	167	Deshidratación	112
Falla de eyaculación	166	Dermatitis	112
Hipersensibilidad	165	Trastorno prostatico	112
Sobredosis	165	Hipoxia	111
Hipersensibilidad a medicamentos	163	Muerte súbita	110
Eyaculación precoz	163	Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto	109

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Condición preexistente mejorada	162	Infección del tracto urinario	107
Fotofobia	161	Rinorrea	106
Espasmos musculares	161	Enfermedad coronaria	105
Efecto terapéutico del producto retrasado	160	Bronquitis	105
Hemorragia	157	Urticaria	105
Erección dolorosa	157	Intolerancia a las drogas	104
Disminución de la saturación de oxígeno	156	Hemorragia cerebral	103
Influenza	154	Sordera unilateral	102
Hinchazón periférica	153	Hemorragia ocular	102
Estado de confusión	153	Estreñimiento	100
Insuficiencia ventricular derecha	152	Aumento de glucosa en sangre	100
Medicamento ineficaz para indicación no aprobada	151	Sinusitis	99
Trastorno ocular	151	Trastorno renal	99
Disfagia	151	La testosterona en sangre disminuyó	97
Boca seca	148	Oclusión de la arteria coronaria	96
Anemia	144	Ataque isquémico transitorio	96
Trastorno pulmonar	144	Diplopia	95
Temblor	143	Glaucoma	95
Accidente de tráfico	139	Derrame pleural	94
Neoplasia maligna	138	Escalofríos	93
Amnesia	138	Sobredosis prescrita	93
Arritmia	137	Ceguera transitoria	92
Edema pulmonar	137	Hemorragia gastrointestinal	92

Dolor orofaríngeo	92	Frecuencia cardíaca irregular	65
Congestión sinusal	92	Disfunción sexual	65
Estrés	91	Infección del tracto respiratorio superior	64
Molestias	90	Disminución de la altura corporal	63
Sensación de ardor	89	Hipercolesterolemia	63
Coma	89	Molestias en la cabeza	63
Lesión renal aguda	86	Embolia pulmonar	63
Pollakiuria	85	Lesión en la cabeza	62
Hemorragia en el pene	85	Agresividad	62
Trastorno del habla	84	Cirugía	62
Fractura de cadera	83	Conjuntivitis	61
Degeneración macular	82	Trastorno sinusal	61
Error de dispensación del producto	82	Trastorno gástrico	60
Denuncia del producto	82	Dolor musculoesquelético	60
Erección espontánea del pene	82	Cara hinchada	60
Trastorno respiratorio	80	Infarto cerebral	59
Efecto terapéutico prolongado del producto	79	Hemoptisis	59
Sedación	79	Error de prescripción del producto	58
Fotopsia	78	Trastorno musculoesquelético	58
Flatulencia	78	Melanoma maligno metastásico	58



**U.D.C.A**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Aumento del antígeno prostático específico	77	Enfermedad de Pyronie	58
Bradycardia	76	Lesión de espalda	57
Sobrecarga de fluidos	76	Toxicidad para diversos agentes	57
Trastorno del equilibrio	76	Gota	57
Edema facial	75	Agitación	57
Enfermedad similar a la influenza	75	Retención urinaria	57
Dolor en la mandíbula	75	Fractura de miembro inferior	56
Fibrilación ventricular	74	Medicamento recetado usado sin receta	56
Sin eventos adversos	74	Diabetes mellitus tipo 2	56
Suicidio completado	73	Hernia	56
Disgeusia	72	Síndrome de disfunción orgánica múltiple	56
Hematuria	72	Oclusión venosa retiniana	55
Presión arterial anormal	71	Terapia sin respuesta	55
Disminución de la libido	71	Presíncope	55
Trastorno cardiovascular	70	Dolor testicular	55
Trastorno de la espalda	70	Lagrimo aumentado	54
Neuropatía periférica	70	Trastorno hepático	53
Hemorragia retiniana	69	Esclerodermia	53
Disminución de la hemoglobina	69	Producto falsificado	53
Fibrosis pulmonar	69	Ascitis	52
Deterioro general de la salud física	68	Frecuencia cardíaca disminuida	52
Contusión	68	Neoplasia pulmonar maligna	52
Alopecia	68	Nefrolitiasis	52
Asma	67	Hipotensión ortostática	52
Accidente	67	Hinchazón testicular	52
Paro cardio-respiratorio	66	Hinchazón articular	51
Desprendimiento de retina	66	Programa inadecuado de administración del producto	50
Volumen de semen aumentado	66	Hipo	50
Debilidad muscular	66	Tos productiva	50
Disfonía	66	Derrame pericárdico	49
Celulitis	65	Pérdida auditiva repentina	49

Flotadores vítreos	49	Eructos	41
Hemorragia rectal	49	Herpes zoster	41
Fractura de columna	49	Relación normalizada internacional aumentada	41
Rigidez musculoesquelética	49	Ataque tónico-clónico generalizado	41
Dependencia de drogas	49	Sabor del producto anormal	41
Insuficiencia renal	49	Enfermedad renal crónica	41
Incontinencia urinaria	49	Hinchazón de los ojos	40
Pérdida de independencia personal en las actividades diarias	49	Trastorno de la retina	40
Infarto agudo de miocardio	48	Lesión nerviosa	40
Paro respiratorio	48	Dolor de cuello	40
Curvatura del pene	48	Neuritis óptica	40
Taquicardia ventricular	47	Comportamiento anormal	40

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Incapacidad de la marcha	47	Hematoquecia	39
Complicación posterior al procedimiento	47	Cirrosis hepática	39
Prueba de función hepática anormal	47	Disminución del recuento de plaquetas	39
Hemiparesia	47	Angiopatía	39
Desorientación	47	Tamaño del pene reducido	39
Alucinaciones	47	Cianosis	38
Síndrome de apnea del sueño	47	Coriorretinopatía	38
Irritación de garganta	47	Insuficiencia hepática	38
Trombocitopenia	47	Cistitis	38
Papiledema	46	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	38
Melanoma maligno estadio I	46	Aumento de la presión arterial pulmonar (38)	38
Trastorno orgásmico masculino	46	Melanoma maligno estadio IV	38
Daltonismo	45	Trombosis venosa profunda	38
Malestar epigástrico	45	Palidez	38
Lesiones	45	Prostatomegalia	38
Lesión articular	45	Cardiomegalia	37
Trastorno mental	45	Trastorno del nervio óptico	37
Trastorno del sueño	45	Brillo visual	37
Estornudos	45	Electrocardiograma anormal	37
Asthenopia	44	Protrusión del disco intervertebral	37
Infección relacionada con el dispositivo	44	Cáncer de colon	37
Dosis extra administrada	44	Esclerosis Múltiple	37
Lesión en la extremidad	44	Abuso de drogas	37
Producto de mala calidad administrado	44	Insuficiencia respiratoria aguda	37
Aumento de la presión intraocular	44	Molestias en el oído	36
Estado de ánimo deprimido	44	Oclusión de la arteria retiniana	36
Operación cardíaca	44	Trombosis de la vena retiniana	36
Infección estafilocócica	43	Interacción con el alcohol	36
Infección viral	43	Afasia	36
Aumento de la creatinina en sangre	43	Demencia	36
Olor anormal en la piel	43	Perturbación en la atención	36
Angioedema	42	Hemorragia subaracnoidea	36
Trastorno de la piel	42	Sibilancias	36
Cese de la terapia	42	Úlcera cutánea	36
Hiperplasia prostática benigna	42	Enfermedad oclusiva arterial	36
Aumento de alanina aminotransferasa	42	Edema genital	36
Hiperglucemia	42	Sordera neurosensorial	35
Disartria	42	Sensación anormal en el ojo	35
Trastorno emocional	42	Irritación ocular	35
Trastorno de los dientes	35	Resaca	29
Interacción alimentaria	35	Colelitiasis	29
Fractura de miembro superior	35	Fractura de pie	29
Letargo	35	Lesión cerebral	29

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Aumento de la libido	35	Trastorno de la sangre	28
Orgasmo anormal	35	Trastorno del oído	28
Insuficiencia respiratoria	35	Hematoma subdural	28
Prurito genital	34	Hipoglucemia	28
Sed	34	Ataxia	28
Infección localizada	34	Discapacidad mental	28
Producto falsificado administrado	34	Parálisis	28
Orina presente en la sangre	34	Miedo	28
Disminución de la movilidad	34	Irritabilidad	28
Melanoma maligno estadio II	34	Operación prostática	28
Trastorno cognitivo	34	Ginecomastia	28
Opresión en la garganta	34	Gastritis	27
Circunstancias o información capaz de conducir a un error de medicación	33	Edema generalizado	27
Automedicación	33	Función hepática anormal	27
Eyacuación retrasada	33	Choque séptico	27
Atrofia óptica	32	Disminución del potasio en sangre	27
Efecto del producto terapéutico aumentado	32	Cateterismo cardíaco	27
Incumplimiento del tratamiento	32	Nivel de droga aumentado	27
Dolor de huesos	32	Hemiplejía	27
Osteoartritis	32	Compresión nerviosa	27
Enfermedad de Parkinson	32	Trastorno del sistema nervioso	27
Intento de suicidio	32	Congestión pulmonar	27
Hinchazón de labios	31	Erupción macular	27
Trastorno de la vesícula biliar	31	Trastorno vascular periférico	27
Disminución de glucosa en sangre	31	Dolor genital	27
Melanoma maligno estadio III	31	Accidente de trabajo	26
Neuralgia	31	Aspartato aminotransferasa aumentada	26
Pensamiento anormal	31	Aumento de los triglicéridos en la sangre	26
Enfermedad pulmonar intersticial	31	Accidente cerebrovascular isquémico	26
Diálisis	31	Trastorno de despersonalización / desrealización	26
Edema de párpado	30	Trastorno de personalidad	26
Hemorroides	30	Hemorragia pulmonar	26
Fractura de tobillo	30	Sarpullido maculopapular	26
Cicatriz	30	Trastorno vascular del pene	26
Ideación suicida	30	Desprendimiento vítreo	26
Sudor frío	30	Obstrucción intestinal	26
Reacción de fotosensibilidad	30	Medicamento eficaz para indicación no aprobada	26
Erupción eritematosa	30	Tolerancia a medicamentos	26
Eritema del pene	30	Diverticulitis	26
Aspiración de neumonía	29	Enfermedad valvular cardíaca	25
Erupción pruriginosa	29	Extrasístoles	25
Aneurisma	29	Pancreatitis	25
Mala circulación periférica	29	Sensación de frío	25
Hematospermia	29	Producto incorrecto administrado	25

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Aleteo auricular	29	Disminución del nivel de drogas	25
Choque cardiogénico	29	Análisis de semen anormal	25
Ojo seco	29	Molestias en las extremidades	25
Molestias musculoesqueléticas	25	Nocturia	22
Lupus eritematoso sistémico	25	Enfisema	22
Mareos posturales	25	Inserción de marcapasos cardíacos	22
Hipertonía	25	Colocación de stent	22
Estado de ánimo eufórico	25	Aneurisma aórtico	22
Broncoespasmo	25	Hematoma	22
Trombosis pulmonar	25	Erupción genital	22
Discapacidad laboral	25	Hinchazon genital	22
Descarga del pene	25	Bloqueo auriculoventricular	21
Aumento de la bilirrubina en sangre	24	Trastorno tiroideo	21
Enzima hepática aumentada	24	Edema macular	21
Artritis reumatoide	24	Desgarro de la retina	21
Parálisis facial	24	Hepatitis C	21
No responde a los estímulos	24	Exposición a través de pareja	21
Trastorno del tracto urinario	24	Producto administrado al paciente de edad inapropiada	21
Falla ventricular izquierda	24	Disminución de la presión arterial sistólica	21
Isquemia miocárdica	24	Hematocrito disminuido	21
Hematemesis	24	Hipercalemia	21
Producto terapéutico variable de efecto	24	Fluctuación de peso	21
Respuesta terapéutica aumentada	24	Cambios de estado mental	21
Exposición accidental al producto por parte del niño	24	Estado de ánimo alterado	21
Sobredosis accidental	24	Lesión cutánea	21
Fractura de costilla	24	Demencia tipo Alzheimer	20
Herida	24	Hemorragia intracraneal	20
Fimosis	23	Ciática	20
La respuesta terapéutica cambió	23	Bebé prematuro	20
Ictericia	23	Sueños anormales	20
Exposición accidental al producto	23	Delirio	20
Aumento sistólico de la presión arterial	23	Pérdida de libido	20
Aumento de urea en sangre	23	Exfoliación de la piel	20
Síndrome del manguito rotador	23	Deterioro de la capacidad de conducción	20
Pérdida sensorial	23	Cirugía de arteria coronaria	20
Trastorno miccional	23	Fluctuación de la presión arterial	20
Equimosis	23	Extrasístoles ventriculares	20
Prostatectomía	23	Evento adverso	20
Miocardopatía	22	La tolerancia al ejercicio disminuyó	20
Dolor de oídos	22	Sensación de nerviosismo	20
Trastorno vascular ocular	22	Infección pulmonar	20
Respuesta terapéutica acortada	22	Exposición durante el embarazo	20
Infección bacteriana	22	Cuerpo extraño	20

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Faringitis	22	Gamma-glutamyltransferasa aumentada	20
Error de almacenamiento del producto	22	Aumento de lipoproteínas de baja densidad	20
Laceración de la piel	22	Tiempo de protrombina prolongado	20
Osteoporosis	22	Tolerancia a la glucosa alterada	20
Cáncer de piel	22	Hiperlipidemia	20
Nivel deprimido de conciencia	22	Rabdomiólisis	20
Trastorno del movimiento	22	Leucemia	20
Dolor de cabeza sinusal	22	Isquemia cerebral	20
Pesadilla	22	Choque	19
Ataque de pánico	22	Hipoestecia genital	19
Trastorno psicótico	22	Pancitopenia	19

Actividad eléctrica sin pulso	19	Fenómeno de Raynaud	18
Taquicardia supraventricular	19	Trastorno de la vena	18
Neuropatía óptica	19	Trastorno escrotal	18
Hernia de hiato	19	Trastorno del movimiento ocular	17
Reacción adversa al fármaco	19	Maculopatía	17
Complicación asociada con el dispositivo	19	Retinopatía	17
Estado terminal	19	Colitis	17
Infección del sitio del catéter	19	Inflamación	17
Infección del oído	19	Dolor en el sitio de infusión	17
Infección por VIH	19	Fracaso del tratamiento	17
Laringitis	19	Úlcera	17
Recuento sanguíneo anormal	19	Daño hepático	17
Análisis de orina anormal	19	Infección por Clostridium difficile	17
Hiponatremia	19	Gastroenteritis viral	17
Trastorno espinal	19	Infección del tracto respiratorio inferior	17
Cáncer de vejiga	19	Fractura de pene	17
Ira	19	Fractura de muñeca	17
Perturbación en la excitación sexual	19	Aumento de la temperatura corporal	17
La tolerancia a la frustración disminuyó	19	Aumento de la hemoglobina glucosilada	17
Blíster	19	Contracciones musculares	17
Rosácea	19	Cáncer hepático	17
Discapacidad	19	Cáncer de garganta	17
Artroplastia de rodilla	19	Síndrome de piernas inquietas	17
Cor pulmonale	18	Amnesia global transitoria	17
Arritmia ventricular	18	Déficit de atención / trastorno de hiperactividad	17
Sordera transitoria	18	Trastorno bipolar	17
Discromatopsia	18	Poliuria	17
Edema periorbitario	18	Sequedad nasal	17
Úlcera gástrica	18	Derivación de la arteria coronaria	17
Recurrencia de la enfermedad	18	Disfunción sexual masculina	17
Lentitud	18	Incompetencia de la válvula mitral	17
Exposición fetal durante el embarazo	18	Incompetencia de la válvula tricúspide	17

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A



**U.D.C.A**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Ruta incorrecta de administración del producto	18	Esguince de ligamentos	16
Exposición materna durante el embarazo	18	Aumento de potasio en sangre	16
Tensión muscular	18	Análisis de sangre anormal	16
Fractura pélvica	18	Disminución del recuento de glóbulos rojos	16
Aumento del recuento de glóbulos blancos	18	Disminución del recuento de glóbulos blancos	16
Hipocalemia	18	Lentigo maligno	16
Fibromialgia	18	Azotaemia	16
Discinesia	18	Cromaturia	16
Disstasia	18	Eccema	16
Problema físico del producto	18	Sensación de ardor en la piel	16
Mania	18	Reacción cutánea	16
Inquietud	18	Coagulopatía	16
Congestión del tracto respiratorio	18	Insuficiencia cardíaca aguda	16
Sarpullido generalizado	18	Prurito ocular	16
Artroplastia de cadera	18	Defecto reflejo pupilar	16
Trasplante de pulmón	18	Hiperclorhidria	16
Arteriosclerosis	18	Infección del tracto respiratorio	16
Embolia	18	Infección viral del tracto respiratorio superior	16
Isquemia	18	Producto contraindicado administrado	16

Cloropsia	15
Trastorno vascular de la retina	15
Incontinencia anal	15
Heces decoloradas	15
Melaena	15
Esofagitis	15
Lengua hinchada	15
Dolor de muelas	15
Síndrome de abstinencia de drogas	15
Trastorno mal definido	15
Deterioro de la curación	15
Respuesta terapéutica retrasada	15
Fractura de fémur	15
Disminución del hierro en la sangre	15
Prueba de laboratorio anormal	15
Exostosis	15
Trastorno de disco intervertebral	15
Afonía	15
Hipersomnia	15
Aneurisma intracraneal	15
Problema de color del producto	15
Disfemia	15
Hiperventilación	15
Edema nasal	15

Hepatomegalia	13
Infección ocular	13
Error de medicación de interacción farmacológica etiquetada	13
Glucosa en sangre anormal	13
Disminución de sodio en sangre	13
Frecuencia cardíaca anormal	13
Pulso anormal	13
Cáncer de mama	13
Linfoma	13
Ageusia	13
Síndrome del túnel carpiano	13
Coordinación anormal	13
Encefalopatía	13
Hipocinesia	13
Mal funcionamiento del dispositivo	13
Reacción de pánico	13
Urgencia miccional	13
Aspiración	13
Trastorno faríngeo	13
Sudaderas nocturnas	13
Erupción papular	13
Trastorno arterial	13
Frialdad periférica	13
<b>Venas varicosas</b>	<b>13</b>

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Piel seca	15	Trastorno genital masculino	13
Irritación de la piel	15	Dolor pélvico	13
Hemorragia interna	15	Leucopenia	13
Dolor de seno	15	Angina inestable	13
Hemorragia vaginal	15	Malestar cardíaco	13
Retinopatía diabética	14	Insuficiencia cardíaca crónica	13
Midriasis	14	Insuficiencia cardiopulmonar	13
Molestias oculares	14	Hipotiroidismo	13
Pólipo de intestino grueso	14	Metamorfopsia	13
Eritema en el sitio del catéter	14	Trastorno del disco óptico	13
Llorando	14	Xantopsia	13
Fractura vertebral cervical	14	Arcadas	13
Luxación articular	14	Muerte aparente	13
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	14	Reparación de hernia	12
Examen de próstata anormal	14	Transfusión	12
Obesidad	14	Prostatitis	12
Trastorno muscular	14	Dolor escrotal	12
Etapas de melanoma de diseminación superficial no especificada	14	Hinchazón escrotal	12
Accidente cerebrovascular hemorrágico	14	Trastorno esofágico	12
Hiperestesia	14	Energía aumentada	12
Sueño de mala calidad	14	Eritema en el sitio de infusión	12
Trastorno alimentario	14	Sensación de flujo sanguíneo	12
Neumotórax	14	Muerte súbita cardíaca	12
Angioplastia	14	Colestasis	12
Operación de cataratas	14	Alergia estacional	12
Decoloración del semen	14	Absceso	12
Sentirse borracho	13	Bacteriemia	12

Colitis por Clostridium difficile	12	Heces anormales	11
Infección micótica	12	Trastorno pancreático	11
Gastroenteritis	12	Quiste	11
Conmoción cerebral	12	Interacción farmacológica inhibitoria	11
Fractura de mano	12	Edema localizado	11
Dolor de procedimiento	12	Potenciación de la interacción farmacológica	11
Fractura de diente	12	Síndrome de abstinencia	11
Colesterol en la sangre anormal	12	Congestión hepática	11
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	12	Hepatotoxicidad	11
Aumento de testosterona en sangre	12	Infección gástrica	11
Saturación de oxígeno anormal	12	Omisión de dosis intencional	11
Pulso ausente	12	Lesión del nervio óptico	11
Aumento de la frecuencia respiratoria	12	Amoniaco aumentado	11
Las transaminasas aumentaron	12	Proteína C reactiva aumentada	11
Sobrepeso	12	Examen de drogas positivo	11
Estenosis espinal	12	Electrocardiograma Elevación del segmento	11

		ST	
Neoplasia	12	Aumento del consumo de oxígeno	11
Neuropatía diabética	12	Hipocalcemia	11
Hipotonía	12	Derrame articular	11
Contracciones musculares involuntarias	12	Dolor musculoesquelético en el pecho	11
Alucinaciones visuales	12	Cáncer renal	11
Insuficiencia respiratoria crónica	12	Epilepsia	11
Garganta seca	12	Hiperactividad psicomotora	11
Acné	12	Trastornos sensoriales	11
Dermatitis de contacto	12	Parto prematuro	11
Consumo de alcohol	12	Dislocación del dispositivo	11
Abuso sexual	12	Problema con la etiqueta del producto	11
Síndrome coronario agudo	12	Trastorno de estrés postraumático	11
Arteriosclerosis de arteria coronaria	12	Leucocitosis	10
Taquicardia sinusal	12	Esplenomegalia	10
Hemorragia conjuntival	12	Bloqueo auriculoventricular completo	10
Ptosis del párpado	12	Lote bloque rama derecha	10
Ceguera nocturna	12	Enfermedad de la válvula mitral	10
Hemorragia vítrea	12	Oclusión vascular retiniana	10
Deposiciones frecuentes	12	Trastorno anorrectal	10
Hemorragia gástrica	12	Sangrado gingival	10
Dolor renal	11	Hernia inguinal	10
Atelectasia	11	Hemorragia gastrointestinal baja	10
Hipercapnia	11	Ulceración de boca	10
Masa pulmonar	11	Pancreatitis aguda	10
Petequias	11	Hipersecreción salival	10
Prurito generalizado	11	Dolor facial	10
Postrado en cama	11	Insuficiencia orgánica	10
Cateterismo venoso central	11	Lesión hepatocelular	10
Trasplante de corazón	11	Hiperbilirrubinemia	10
Operación de rodilla	11	Reacción al excipiente	10
Trasplante de hígado	11	Infección de la piel	10
Injerto vascular	11	Fractura de huesos faciales	10
Estenosis aórtica	11	Fractura	10
Presión arterial controlada de manera inadecuada	11	Lesión en el cuello	10
Dispareunia	11	Envenenamiento	10
menorragia	11	Complicación procesal	10
Anemia por deficiencia de hierro	11	Dióxido de carbono aumentado	10
Aleteo cardíaco	11	Relación normalizada internacional anormal	10
Secreción ocular	11	Velocidad de sedimentación de glóbulos rojos aumentada	10
Diabetes mellitus control inadecuado	10	Trombosis de la arteria retiniana	9
Desequilibrio electrolítico	10	Toxicidad retiniana	9
Dolor en la ingle	10	Dolor abdominal inferior	9

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Degeneración del disco intervertebral	10	Enfermedad celíaca	9
Disminución del rango de movimiento articular	10	Colitis isquémica	9
Rigidez articular	10	Enfermedad de Crohn	9
Opresión muscular	10	Hipoestesia oral	9
Miopatía	10	Estenosis esofágica	9
Carcinoma basocelular	10	Hemorragia digestiva alta	9
Neoplasia cerebral	10	Misa	9
Cáncer gástrico	10	Pólipo	9
Metástasis a ganglios linfáticos	10	Hemorragia por úlcera	9
Mieloma de células plasmáticas	10	Choque anafiláctico	9
Carcinoma de células renales	10	Alergias múltiples	9
Oclusión de la arteria carótida	10	Gangrena	9
Trastorno cerebral	10	Encefalitis por herpes simple	9
Parkinsonismo	10	Infección post procedimiento	9
Problema de fecha de vencimiento del producto	10	Hemorragia posterior al procedimiento	9
Paranoia	10	Aspartato aminotransferasa	9
Tensión	10	Testosterona en sangre anormal	9
Nefritis tubulointersticial	10	Soplo cardíaco	9
Asfixia	10	Disminución de lipoproteínas de alta densidad	9
Molestias del seno paranasal	10	Prueba de VIH positiva	9
Edema faríngeo	10	Prueba de función hepática aumentada	9
Rinitis alérgica	10	Disminución del gasto urinario	9
Psoriasis	10	Acidosis metabólica	9
Cambio de terapia	10	Trastorno óseo	9
Isquemia periférica	10	Osteonecrosis	9
Neurosis	9	Metástasis al hígado	9
Trastorno de la vejiga	9	Edema cerebral	9
Incontinencia	9	Oclusión del dispositivo	9
Disminución del flujo de orina	9	Disfunción ventricular izquierda	9
Edema pulmonar agudo	9	Erupción fija	8
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	9	Costra	8
Apnea	9	Manejo de catéteres	8
Aumento de la secreción de la vía aérea superior	9	Inserción de stent arterial coronario	8
Ortopnea	9	Operación de extremidades	8
Hipersecreción de seno paranasal	9	Oxigenoterapia	8
Respiración anormal	9	Hiperemia	8
Taquipnea	9	Vasculitis	8
Dermatitis exfoliativa	9	Trombosis venosa	8
Crecimiento anormal del cabello	9	sensación de ardor genital	8
Púrpura	9	Infertilidad masculina	8
Piel tibia	9	Eyaculación dolorosa	8
Denegación de tratamiento por paciente	9	Sensación de ardor en el pene	8
Disección aórtica	9	Eyaculación espontánea	8

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Oclusión venosa	9	Dolor en el lugar de la inyección	8
Eyacuación retrograda	9	Hepatitis	8
Retinosis pigmentaria	9	Reacción anafiláctica	8
Hiperemia conjuntival	9	Sarcoidosis	8
Inflamación ocular	9	Otitis media	8
Halo vision	9	Neumonía bacteriana	8
Hemorragia de disco óptico	9	Mordedura de artrópodos	8

Lesión de menisco	8	Divertículo	7
Fracturas múltiples	8	Hemorragia hemorroidal	7
Lesión muscular	8	Isquemia intestinal	7
Lesión de la médula espinal	8	Hemorragia intraabdominal	7
Quemadura térmica	8	Síndrome del intestino irritable	7
Disminución de magnesio en sangre	8	Trastorno labial	7
Ecocardiograma anormal	8	Edema de boca	7
Fracción de eyección disminuida	8	Trastorno oral	7
Prueba de ejercicio anormal	8	Dolor oral	7
Disminución de la tasa de filtración glomerular	8	Estomatitis	7
Aumento de la producción de orina	8	Pérdida de dientes	7
Vitamina D disminuida	8	Disminución de la actividad	7
Trastorno de alimentación	8	Tolerancia al fármaco aumentada	7
Hipertrigliceridemia	8	Carcinoma de páncreas	7
Hipofagia	8	Carcinoma de células escamosas	7
Aumento del apetito	8	Hipoxia cerebral	7
Desnutrición	8	Arteriosclerosis carotídea	7
Atrofia muscular	8	Atrofia cerebral	7
Cáncer de laringe	8	Trombosis cerebral	7
Enfermedad de la arteria carótida	8	III parálisis nerviosa	7
Síndrome miasténico	8	Disfunción motora	7
Visión de túnel	8	Estupor	7
Cambios de humor	8	Dolor de cabeza por tensión	7
Anuria	8	Falla del dispositivo	7
Fibrosis pulmonar idiopática	8	Problema con el número de lote del producto	7
Enfermedad venooclusiva pulmonar	8	Trombosis en dispositivo	7
Rales	8	Anhedonia	7
Espujo aumentado	8	Apatía	7
Desajuste de perfusión de ventilación	8	Hemorragia del tracto urinario	7
Linfadenopatía	8	Vejiga hipertónica	7
Fibrilación cardíaca	8	Necrosis tubular renal	7
Trombosis de la arteria coronaria	8	Úlcera de decúbito	7
Sordera bilateral	8	Eritema multiforme	7
Derrame del oído medio	8	Problema económico	7
Hipertiroidismo	8	Inmóvil	7
Amaurosis fugaz	8	Colocación del catéter	7
Miopía	8	Colecistectomía	7
Infarto del nervio óptico	8	Reemplazo valvular cardíaco	7

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A



**U.D.C.A**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Edema retiniano	8	Amputación de pierna	7
Urgencia de defecación	8	Inestabilidad hemodinámica	7
Dolor gastrointestinal	8	Infarto	7
Hemorragia bucal	8	Enfermedad oclusiva arterial periférica	7
Edema de la lengua	8	Oclusión vascular	7
Descarga del sitio del catéter	8	Eritema escrotal	7
Resistencia a medicamentos	8	Sensación de cambio de temperatura corporal	7
Neutropenia	7	Hipotermia	7
Bloqueo auriculoventricular de primer grado	7	Hemorragia en el sitio de infusión	7
Hipertrofia ventricular	7	Edema del sitio de infusión	7
Hipocinesia ventricular	7	Esteatosis hepática	7
Daltonismo adquirido	7	Trastorno del sistema inmunitario	7
Trastorno de lagrimeo	7	Artritis infecciosa	7
Hipertensión ocular	7	Aspergilosis broncopulmonar	7
Trastorno vítreo	7	Herpes simple	7
Caries dental	7	Infección renal	7

Onicomiasis	7	Disnea en reposo	6
Osteomielitis	7	Hipoventilación	6
Infección de próstata	7	Infiltración pulmonar	6
Infección por virus respiratorio sincitial	7	Respiración dolorosa	6
Infección dental	7	Ronquidos	6
Urosepsis	7	Espudo decolorado	6
Lesión craneocerebral	7	Dermatitis alérgica	6
Lesión ocular	7	Dermatitis ampollosa	6
Procedimiento quirúrgico repetido	7	Eritema en el sitio de inyección	6
Lesión pulmonar traumática	7	Obstrucción	6
Disminución de la presión arterial diastólica	7	Colecistitis	6
Aumento del ácido úrico en sangre	7	Hepatitis colestática	6
Péptido natriurético cerebral aumentado	7	Sinusitis aguda	6
Disminución del gasto cardíaco	7	Infección por Candida	6
Radiografía de tórax anormal	7	Infección por Helicobacter	6
Electrocardiograma complejo QRS prolongado	7	Hepatitis B	6
Conteo sanguíneo completo disminuido	7	Faringitis estreptocócica	6
Aumento del marcador de necrosis miocárdica	7	Retinitis	6
Disminución del nivel de protrombina	7	Enfermedad de transmisión sexual	6
Prueba de función renal anormal	7	Bacteriemia estafilocócica	6
Presión sistólica ventricular derecha aumentada	7	Absceso dental	6
Hipovolemia	7	Infección del dispositivo vascular	6
Rigidez muscular	7	Infección de la herida	6
Trastorno tendinoso	7	Lesión del cartílago	6
Cáncer de mama femenino	7	Dosis incorrecta administrada	6

**U.D.C.A**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS  
APLICADAS Y AMBIENTALES

Metástasis a pulmón	7	Lesión en el pene	6
Tendinitis	6	Lesión de columna vertebral	6
Cáncer de hueso	6	Subdosis	6
Nevus melanocíticos	6	Amilasa aumentada	6
Neoplasia metastásica	6	Disminución de la albúmina en sangre	6
Recurrencia de neoplasias	6	Aumento de creatina en sangre	6
Linfoma no Hodgkin	6	Disminución de la temperatura corporal	6
Cáncer de próstata recurrente	6	Prueba de esfuerzo cardíaco anormal	6
Cáncer rectal	6	Tiempo de coagulación prolongado	6
Estado alterado de conciencia	6	Fracción de eyeción anormal	6
Anosmia	6	Electrocardiograma QT prolongado	6
Hemianopia	6	Condición física general anormal	6
Monoplejia	6	Lipasa aumentada	6
Nistagmo	6	Espermatozoides anormales	6
Paraplejia	6	Bursitis	6
Parosmia	6	Condriopatía	6
Problema del dispositivo	6	Dolor en el costado	6
Trastorno afectivo	6	Escoliosis	6
Bradyphrenia	6	Artrosis espinal	6
Ilusión	6	Incompetencia valvular	6
Dependencia	6	Disfunción del nódulo sinusal	6
Angustia emocional	6	Taquiarritmia	6
Masturbación excesiva	6	Trastorno auditivo	6
Esquizofrenia	6	Bocio	6
Nefropatía	6	Trastorno de acomodación	6
Proteinuria	6	Trastorno corneal	6
Quiste renal	6	Eritropsia	6
Dolor uretral	6	Exoftalmos	6
Olor anormal en la orina	6	Hipermetropía	6

Trastorno lagrimal	6	Consumidor de tabaco	5
Degeneración de la retina	6	Trasplante	5
Retinopatía hipertensiva	6	Prostatectomía transuretral	5
Retinopatía del prematuro	6	Arteriosclerosis aórtica	5
Pérdida visual repentina	6	Disfunción endotelial	5
Molestias anorrectales	6	Crisis hipertensiva	5
Heces blandas	6	Presión sanguínea lábil	5
Intoxicación alimentaria	6	Arteritis temporal	5
Trastorno gastrointestinal funcional	6	Balanopostitis	5
Gastritis erosiva	6	Trastorno genital femenino	5
Trastorno gingival	6	Lesión genital	5
Íleo	6	Parestesia genital	5
Vaciado gástrico alterado	6	Trastorno menstrual	5
Edema labial	6	Prurito vulvovaginal	5
Malabsorción	6	Trombosis venosa cerebral	5
Parestesia oral	6	Dolor de cabeza en racimo	5

Úlcera péptica	6	Diplejia	5
Prolapso rectal	6	Disestesia	5
Trastorno de la lengua	6	Disgrafía	5
Reacción adversa	6	Encefalopatía hepática	5
Muerte cerebral	6	Encefalopatía metabólica	5
Prurito del sitio del catéter	6	Migraña con aura	5
Erupción en el sitio del catéter	6	Espasticidad muscular	5
Enfermedad concomitante agravada	6	Mioclono	5
Progresión concomitante de la enfermedad	6	Infarto de la médula espinal	5
Prurito en el sitio de infusión	6	Trastorno del gusto	5
Anemia por pérdida de sangre	6	Aborto espontáneo	5
Diátesis hemorrágica	6	Fuga de dispositivo	5
Arritmia supraventricular	6	Problema de tamaño del producto	5
Estenosis de la arteria coronaria	6	Alcoholismo	5
Dilatación ventricular	6	Trastorno por consumo de drogas	5
Pie diabético	6	Autolesiones intencionales	5
Síndrome de Stevens-Johnson	6	Trastorno de la libido	5
Erupción tóxica de la piel	6	Insomnio medio	5
Pérdida de empleo	6	Síntoma psiquiátrico	5
Quimioterapia	6	Sonámbulo	5
Colectomía	6	Espasmo de la vejiga	5
Amputación de dedo	6	Cólico renal	5
Trasplante renal	6	Obstrucción del tracto urinario	5
Operación espinal	6	Anormalidad urinaria	5
Estenosis arterial	6	Asfixia	5
Embolia arterial	6	Hemotórax	5
Hipertensión esencial	6	Hipopnea	5
Flebitis	6	Molestias nasales	5
Tromboflebitis	6	Trastorno nasal	5
Ruptura vascular	6	Disnea nocturna	5
Molestias vulvovaginales	6	Trastorno obstructivo de las vías respiratorias	5
Síndrome de tos de las vías aéreas superiores	5	Hinchazón faríngea	5
Erupción de drogas	5	Dolor pleurítico	5
Trastorno de las uñas	5	Congestión del tracto respiratorio superior	5
Dolor de piel	5	Infección del sitio de inyección	5
Atrofia de la piel	5	Erupción pustular	5
Homicidio	5	Síndrome de shock tóxico	5
Problema de seguro	5	Envenenamiento por alcohol	5
		Complicación anestésica	5

Fuente: ( VigiAccess TM, 1998-2019)

Anexo 2. Artículo de Investigación.

## **ESTUDIO DESCRIPTIVO DE REACCIONES ADVERSAS CON SILDENAFIL REPORTADOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS DEL AÑO 1998 A SEPTIEMBRE DE 2019**

*Viviana Cristina Morales I, Yira Consuelo Parra <sup>1</sup>, Juan Sebastián Sabogal <sup>2</sup>.*

1. *Facultad Ciencias, Programa de Química Farmacéutica Universidad de Ciencias Aplicadas y ambientales U.D.C.A Bogotá, Colombia*  
[VMORALES@udca.edu.co](mailto:VMORALES@udca.edu.co), [yiparra@udca.edu.co](mailto:yiparra@udca.edu.co)
2. *Universidad de Ciencias Aplicadas y ambientales U.D.C.A. Bogotá, Químico Farmacéutico, Magister en Toxicología, Bogotá, Colombia*  
[jusabogal@udca.edu.co](mailto:jusabogal@udca.edu.co)

### **RESUMEN**

**Objetivos:** Caracterizar las reacciones adversas con Sildenafil reportados al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio del tipo descriptivo, retrospectivo., para la revisión y análisis de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) para Sildenafil reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019.

**Resultados:** Durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019 el programa mundial de farmacovigilancia de la OMS recibió un total de 53.219 casos de posibles RAM y 89.175 descriptores para sildenafil. Estos reportes se caracterizaron y analizaron por año, distribución geográfica, grupo de edad, sexo del paciente y se clasificaron mediante sistema/órgano MedDRA. El sexo que más presento posibles RAM fue el masculino con n=42313 casos (80%). Los rangos de edades 0 a 17 años reportaron muy pocos casos de RAMs n=599 casos (1%), el grupo etario con mayor prevalencia de RAM fue de 45 a  $\geq 75$  años (51%). El continente de América con n=42605 (80%) registro mayor número de reportes de RAM. Los años que se presentaron más reportes de RAMs fueron el 2000 y el 2015. La ineffectividad del fármaco n=11616 casos (21.83%) y dolor de cabeza n= 3790 (7.12%) presentaron un mayor número de casos reportados de RAM. Según la clasificación sistema/órgano MedDRA de RAMs las alteraciones que más predominaron fueron los Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración con n= 24994 casos.

**Conclusiones:** Según la clasificación sistema/órgano MedDRA de RAM los Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración se presentaron en mayor frecuencia. Las RAMs más comunes son la ineffectividad del fármaco y dolor de cabeza. El sexo masculino presentó mayor número de RAM. Los rangos de edades 0 a 17 años reportaron muy pocos casos de RAM y el grupo etario con mayor prevalencia de RAM fue de 45 a  $\geq 75$  años.

**Palabras claves:** sildenafil, RAM

## SUMMARY

**Objectives:** To characterize the adverse reactions with Sildenafil reported to the WHO global pharmacovigilance program from 1998 to September 2019.

**Materials and methods:** A retrospective descriptive study was conducted for the review and analysis of adverse drug reactions (ADR) for Sildenafil reported to the database (VigiAccess) of the WHO global pharmacovigilance program of the year 1998 to September 2019.

**Results:** During the period from 1998 to September 2019, the WHO global pharmacovigilance program received a total of 53,219 cases of possible (ADR) and 89,175 descriptors for sildenafil. These reports were characterized and analyzed by year, geographic distribution, age group, sex of the patient and were classified by MedDRA system / organ. The sex that presented the most possible (ADR) was the male with  $n = 42313$  cases (80%). The age ranges 0 to 17 years reported very few cases of ADR  $n = 599$  cases (1%), the age group with the highest prevalence of ADRs was 45 to  $\geq 75$  years (51%). The continent of America with  $n = 42605$  (80%) recorded the highest number of (ADR) reports. The years that presented more reports of (ADR) were 2000 and 2015. The ineffectiveness of the drug  $n = 11616$  cases (21.83%) and headache  $n = 3790$  (7.12%) presented a greater number of reported cases of (ADR). According to the MedDRA system / organ classification of (ADR), the most prevalent alterations were general disorders and conditions at the site of administration with  $n = 24994$  cases.

**Conclusions:** According to the MedDRA system / organ classification of (ADR), general disorders and conditions at the site of administration were presented more frequently. The most common (ADR) are the ineffectiveness of the drug and headache. The male gender presented a greater number of ADRs. The age ranges 0 to 17 years reported very few cases of RAM and the age group with the highest prevalence of (ADR) was 45 to  $\geq 75$  years.

**Keywords:** sildenafil, ADR

## INTRODUCCION

La Organización mundial de la salud (OMS) establece que las RAM son una de las 10 causas principales de muerte en todo el mundo. En relación a esto, las (RAM) se han convertido en un nuevo problema de Salud Pública, en cifras que podrían denominarse de pandemia, obligándonos a continuar la investigación de las consecuencias del uso de los medicamentos tras su comercialización a través de la Farmacovigilancia. (Esteban Jiménez, Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario, 2017).

En 1986 un grupo de investigación en Sándwich Reino Unido, con el objetivo de tratar la angina sintetizaron una molécula más tarde llamada sildenafil. En 1991, comenzaron los ensayos clínicos en individuos sanos y en pacientes con problemas cardiovasculares, los resultados mostraron que era poca la eficacia en pacientes con angina. Sin embargo, se informó la aparición de la erección como un evento adverso. Los investigadores reunieron un programa completo de investigación clínica para evaluar la efectividad y seguridad de sildenafil para tratar la DE, en 1998 fue aprobado por la (FDA) y la (EMA). (Goldstein I., 2019).

Hasta hace 15 años cerca de 150 millones de hombres en el mundo entero sufrían de Disfunción eréctil (DE), 30 millones de ellos en EEUU presentan algún grado DE. El estudio Massachusetts Male Aging Study reveló que en la población general de hombres sanos entre los 40 a 70 años, el 52% presentó DE. El estudio DENSA DE en el Norte de Sudamérica, reveló que más de la mitad de los hombres mayores de 40 años de edad en Venezuela, Colombia y Ecuador sufre algún grado de alteración con su erección. En estudios realizados en Colombia en 512 pacientes, se encontró que el 47%

presentaban DE con un rango de 40 a 75 años. . (Arcila, 2018)

Por otro lado, un ensayo clínico pediátrico a largo plazo, reciente mostró que los niños que toman una dosis alta de sildenafil tienen un mayor riesgo de muerte que los niños que toman una dosis baja, además demostraron que las dosis bajas no son efectivas para tratar la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos, por lo cual la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EEUU recomienda que no se prescriba sildenafil a niños, (Food and Drug Administration (FDA), 2017)

El programa de farmacovigilancia de la OMS mediante la base de datos (VigiAccess) reportó 53.219 casos de posibles RAMs de las cuales hubo n=2.676 casos (5.03%) de muertes con sildenafil entre el año 1998 a septiembre del 2019. ( VigiAccess TM, 1998-2019).

Actualmente en Colombia el sildenafil está aprobado para tratar la DE en adultos y para el tratamiento crónico de la (HAP), bajo prescripción médica. (INVIMA, 2019). Sildenafil también lo utilizan como medicamento de Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS), nominado por las Sociedades Científicas como pendiente de evaluación, Indicado para tratar la hipertensión pulmonar secundaria en población pediátrica y enfermedad de Raynaud severo (provoca un estrechamiento de los vasos sanguíneos generalmente en manos y pies). (Minsalud, 2017).

Por lo anteriormente expresado se pretende categorizar por año, distribución geográfica, grupo de edad, sexo del paciente y clasificar mediante sistema/órgano MedDRA los reportes de RAM con Sildenafil encontrados en el sistema de farmacovigilancia de la OMS 1998 a septiembre de 2019.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de investigación:** Estudio descriptivo, retrospectivo.

**Diseño de la investigación:** Se realizó la revisión y el análisis de las (RAM) de Sildenafil reportados al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

**Selección de la muestra:** Se tomó el total de reportes presentados de (RAM) de Sildenafil reportados en el Programa de Farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

**Selección de variables:** Se describieron las variables: distribución geográfica, grupo de edad, sexo del paciente, por año, clasificación sistema/órgano MedDRA para sildenafil establecidas en el formato de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

**Criterios de inclusión:** Se realizó la inclusión de todos los reportes de (RAM) de Sildenafil reportados en el Programa de Farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron los reportes correspondientes a (RAM) por otros fármacos diferentes al Sildenafil, reportes realizados erróneamente o duplicados.

**Control de sesgos:** Este estudio se va a realizar teniendo en cuenta la información presentada en la base de datos (VigiBase) del Programa de Farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre 2019. Los datos de sospechas de RAM registrados en la base están sujetos a diversos factores, por ejemplo: el alcance del uso del producto, la publicidad, la naturaleza de las reacciones, la condición individual de cada paciente, la recolección de datos la realizan bajo la normativa de las diferentes legislaciones y políticas nacionales de cada país, entre otras. ( VigiAccess TM, 1998-2019).

## RESULTADOS

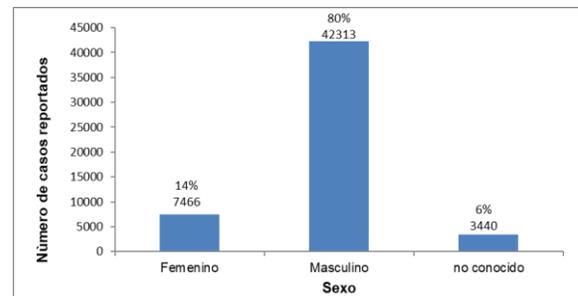
Para el desarrollo de este estudio se analizaron 53.219 casos de posibles RAMs, con sildenafil, los cuales corresponden a

89.175 descriptores reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019, casos que cumplieron con el criterio de inclusión.

### Reporte por sexo

Representa el número de reportes de RAMs por sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 según el tipo de sexo reportados al Programa mundial de farmacovigilancia.

**Grafico 1.** RAMs de acuerdo al sexo con sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

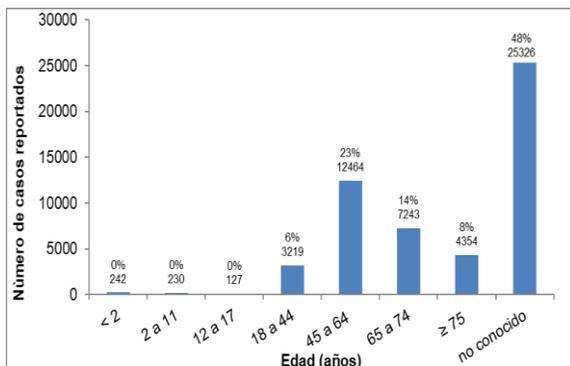
En el grafico N°1 podemos observar que el sexo con más RAMs reportadas es el masculino con 42.313 casos siendo un (80%), esto debido a que la disfunción eréctil afecta al 30% de los hombres en edades entre 50 y 59 años (Irwin Goldstein, MD, 2019) y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (I5PD) son un grupo de medicamentos utilizados casi exclusivamente para el tratamiento de la disfunción eréctil (José Olcina Rodríguez a, 2018), o disfunción endotelial y/o desregulación del músculo liso vascular y cavernoso del pene (Mónica Diosdado-Figueiredo, 2019). Los reportes asociados al sexo femenino y no conocido podrian deberse a que en estudios recientes se ha demostrado otros usos de sildenafil como hipertension pulmonar en niños (Jennifer L. Cohen, 2019) y adultos (Gunjan Gar, 2014), (Uwe Wollein, 2015) la reduccion de la hipertrofia cardiaca,

agregación plaquetaria, trastorno de excitación femenino (Bloemers J, 2019). Sin embargo estos son usos de menor prevalencia que el consumo para la disfunción eréctil en la población masculina. Por tanto las reacciones adversas que fueron reportadas y consultadas en el desarrollo de este trabajo fueron reportadas por población masculina con un alto porcentaje con respecto a la población femenina y no conocido.

### Reporte por rango de edad

Representa el número de reportes de RAMs para sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 según los grupos de edad de los pacientes reportados por la base de datos del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS. Los rangos de edades 0 a 17 años reportaron muy pocos casos de RAMs y los que presentaron mayor número de casos de RAMs es el rango de 45 a 74 años.

**Grafica 2.** RAMs por rangos de edad con sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

Esta gráfica muestra una gran cantidad 25.326 casos reportados un (48%) donde no se conoce la edad, esto se puede asociar a que los reportes realizados al programa no se realizaron de manera correcta; por otro lado para la población de 0 a 17 años fueron muy pocos los casos reportados 599 un ( 0%) de RAMs debido a que este medicamento solo

está aprobado por la EMA (Europa) (European Medicines Agency (EMA), 2019), para la población infantil; La (FDA) de EEUU recomienda que no se prescriba sildenafil a niños, debido a que en un reciente ensayo clínico pediátrico a largo plazo (Barts R, , 2014) se muestra que los niños que toman una dosis alta de sildenafil tenían un mayor riesgo de muerte que los niños que toman una dosis baja y las dosis bajas de sildenafil no son efectivas para los niños. (Food and Drug Administration (FDA), 2017). Sin embargo, se ha usado ampliamente fuera del uso aprobado para la hipertensión pulmonar pediátrica desde 2005. La FDA lanzó una advertencia contra el uso de sildenafil en pacientes pediátricos de 1 a 17 años, pero la Red de hipertensión pulmonar pediátrica presentó una declaración de consenso destacando las limitaciones del estudio y la advertencia de la FDA se revisó más tarde para agregar que los médicos debe considerar el riesgo y los beneficios del sildenafil para cada paciente individual. (Jennifer L. Cohen, 2019).

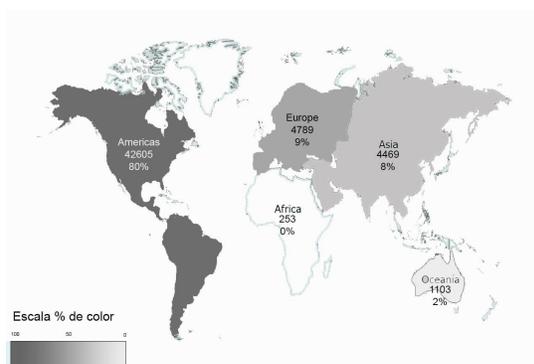
Los rangos de edad en el que se presentan mayor número de casos bien reportados 12.464 un (23%) está entre 45 a 64 años y 65 a 74 años con 7.243 casos (14%). Estos resultados podrían deberse a que se ha encontrado que del 5% al 47% de la población adulta presenta o manifiesta DE moderada a completa, aumentando esa proporción en relación directa con la edad. (Arcila, 2018), en particular en hombres entre 40 y 70 años con una incidencia entre de 25-30 nuevos casos por 1000 habitantes y año (Rafael Prieto Castro, 2010), Un estudio realizado en España mostro una prevalencia del 46%, mostrando una relación similar con otros estudios como el del Massachusetts Male Aging Student que incluyo 1.290 hombres entre 40 y 70 años, tuvo una prevalencia del 52%; en otro estudio realizado por el EDEM en pacientes entre 20 y 70 años se observó una prevalencia de 19%

umentando al 49% en edades mayores a 60 años (Monica Disodado Figueredo, 2019), demostrando así que los reportes de RAM asociados a este rango de edad, se deben a que el sildenafil se consume primordialmente para tratar la disfunción eréctil en varones y todos los estudios reflejan la relación que tiene la edad en la prevalencia de la DE.

### Reportes por distribución geográfica

Representa el número de reportes de RAMs para sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 según la distribución geográfica reportados por la base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia de la OMS, donde se evidencia que el continente de América con 42.605 casos un (80%) registra mayor número de reportes con respecto a los otros continentes.

**Grafica 3.** RAMs con sildenafil según la distribución geográfica reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

El principal factor predisponente para el consumo de sildenafil es haber sufrido de disfunción eréctil (Javier Martínez Torres, 2015); Se ha encontrado que el rango de prevalencia de la disfunción eréctil varía ampliamente, Martins et al. estudiaron a jóvenes de 18 a 40 años en Brasil y encontraron una prevalencia general de 35.0% de (D)E, mientras que Moreira et al.

también estudiaron a personas de 40 a 70 años en Brasil y encontraron una prevalencia general de (DE) de 45.9%. en México se encontró una prevalencia de 55% y en estados unidos de 52% (Dehesa Davila M, 2007)

En una búsqueda entre los estudios basados en la población que investigan la prevalencia de (DE) en la población general, se encontró que la prevalencia global fue de 13,1 a 71,2%. Los resultados mostraron que la prevalencia más alta se encontró en Europa (10–76.5%), Asia (8–71.2%), Oceanía (40.3–60.69%), África (24–58.9%), América del Norte (20.7–57.8%), y en un porcentaje más bajo en América del Sur (14–55.2%); La causa de las diferencias geográficas en la prevalencia de la disfunción eréctil es multifactorial, probablemente estén involucrados factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. (Anna Kessler, 2019).

Como podemos observar en la gráfica N°3 las reacciones adversas reportadas son proporcionales a la prevalencia de la disfunción eréctil en el caso de Europa con una prevalencia de 76,5% y un numero de porcentaje de reacciones adversas reportados de 9%, Asia con una prevalencia de (DE) de 71,2% y un porcentaje de reacciones adversas reportados de 8%, Oceanía con una prevalencia de (DE) de 60,69% y un porcentaje de casos reportados de 2% y África con una prevalencia de 58,9% y un porcentaje de casos reportados de 0%. En América se observa una excepción a esta relación ya que el mayor número de casos reportados de reacciones adversas tuvo una prevalencia menor que los demás continentes esto se puede atribuir a que el consumo de sildenafil en este continente no estaría relacionado con su principal uso como terapia farmacológica de primera línea contra la DE, si no también se estaría dando un consumo recreacional; hay una tendencia mencionada en investigaciones alrededor del mundo que

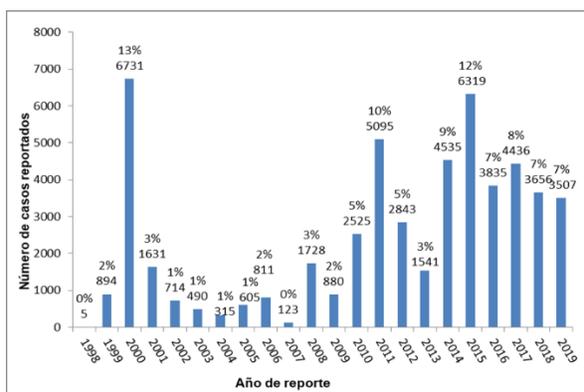
muestra que hombres jóvenes y sin receta médica consumen sildenafil como parte de sus experimentaciones sexuales (Rovira, 2014), se menciona que en Latinoamérica el éxito del sildenafil ha sido impresionante

De acuerdo a la información dada por el periódico la nación en septiembre del 2011 Costa Rica es el país de centro América con mayor consumo de sildenafil de la marca viagra y compite con 17 marcas más; esto nos da una idea de que las que el numero reacciones adversas tan elevado reportado en el continente americano puede ser a que el consumo esté relacionado con patologías diferentes a la disfunción eréctil y sin prescripción médica lo cual es evidente tendrá una mayor riesgo para el paciente.

### Reporte por año

Representa el número de RAMs registrados en cada año para sildenafil durante el periodo 1998 a septiembre del 2019. El porcentaje en cada uno de los años es calculado respecto al total de reportes de RAMs por uso de sildenafil al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS en el periodo anteriormente señalado.

**Grafica 4.** Número de reportes RAMs con sildenafil por año reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.



Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

A pesar de la aprobación del sildenafil por la FDA en EEUU y la EMA en Europa en el año de 1998, muchos médicos aún no estaban convencidos que la DE fuera un problema médico, de igual manera, hubo una resistencia similar entre los hombres, como se observó en las encuestas publicadas en 1999 por the National Men's Health (National study shows U.S. men avoid the doctor, 1999) y la AARP/Modern Maturity Sexuality Study. (Irwin Goldstein, MD, 2019), los hombres que presentaron síntomas de (DE) solo el 2% usaron el medicamento como se muestra en el grafica 4. A pesar que se demostró un perfil de seguridad aceptable durante el desarrollo de sus investigaciones realizadas por el innovador y que la FDA expandiera su programa MedWatch para reportar RAMs en respuesta a las preocupaciones de seguridad del medicamento solo se presentó un reporte de RAM a nivel mundial de un 2% entre los dos primeros años de consumo, esto obligo a que por medio de la educación pública y profesional se tratara de concientizar que la DE era un problema médico y un síntoma de patologías relacionadas con la salud de los hombres, debido a esto, en 1999 el proceso de atención sobre la DE designo al sildenafil como terapia de primera línea para el tratamiento de la DE, marcando un umbral en qué las opciones de tratamiento para la DE se trasladaran a una simple, confiable, medicación oral. En el año 2000 como se observa en la gráfica 4., el incremento de casos reportados fue a un 13% con un total de 6731 casos, cifra insignificante si tenemos en cuenta que para el año 2000 se estima que 10 millones de personas recibieron tratamiento con sildenafil (Velásquez López J.G, 2007). La seguridad del medicamento es tal que en el año 2017 la Agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios del Reino unido actualizó la clasificación del sildenafil como un medicamento con prescripción médica a un medicamento de venta libre en dosis de 50 mg como Viagra Connect para hombres de 18 años de edad

con DE (Agency MaHPR. MHRA reclassifies Viagra Connect tablets to a pharmacy medicine, 2017).

### Sospecha de RAM

Representa las primeras 20 RAMs con mayor cantidad de reportes para sildenafil entre los años de 1998 a septiembre del 2019 reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia de la OMS, donde la ineffectividad del fármaco 11.616 casos un (21.83%) y dolor de cabeza 3.790 un (7.12%) presentan un mayor número de casos reportados.

**Tabla 1.** Primeras 20 RAMs con mayor número de reportes para sildenafil reportadas al Programa mundial de farmacovigilancia durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019.

Reacciones adversas	No. de reportes	%
Inefectividad del fármaco	11616	21,83
Dolor de cabeza	3790	7,12
Respuesta terapéutica disminuida	3180	5,98
Erección aumentada	2724	5,12
Muerte	2676	5,03
Enrojecimiento	1467	2,76
Disnea	1449	2,72
Mareo	1418	2,66
Disfunción eréctil	1362	2,56
Infarto de miocardio	1114	2,09
Discapacidad visual	1044	1,96
Melanoma maligno	1020	1,92
Malestar	1001	1,88
Efecto del producto terapéutico incompleto	914	1,72
Dolor en el pecho	875	1,64
Hipotensión	850	1,6
Trastorno de eyaculación	833	1,57
Nauseas	816	1,53
Dispepsia	774	1,45
Visión borrosa	745	1,4
TOTAL	39668	74,54

Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

La ineffectividad del fármaco reportada en el caso del consumo de sildenafil como terapia farmacológica para tratar la DE puede atribuirse a que este tipo de fármacos no logra una erección por sí mismo si no hay un

estímulo sexual previo (Hill, 2020); además como se evidencio en la clasificación de los reportes por continente, el mayor número de casos reportados de RAMs se realizó en America, continente donde hay una menor prevalencia del DE, lo cual nos muestra que el consumo de sildenafil no fue específicamente para tratar la DE si no también otras patologías y usos recreacionales ; además se tiene casi la mitad de los pacientes tratados con iPDE5 lo abandonan debido a que no cumple las expectativas o por problemas de índole psicológica, como pueden ser ansiedad, temores, sentimientos negativos o creencias erróneas. Ya que los tratamientos médicos por sí mismos no son suficientes, hay que buscar otras estrategias que optimicen los beneficios de este tipo de terapias. Hay que entender la DE como una enfermedad orgánica en la que el componente emocional juega un importante papel y en la que se ven implicados otros actores, además del paciente, como son las parejas.

Los IPDE-5, pese a ser fármacos muy eficaces, tienen un porcentaje de fracasos que rondan el 30 % de los varones con DE que los reciben. Citrato de sildenafil es el fármaco del grupo de los IPDE-5 más ampliamente utilizado y el que mayor número de evidencias acumula. Su efecto terapéutico se inicia a los 30-60 minutos después de su administración. La ingesta de comidas ricas en grasa puede retrasar el inicio de acción. (Ana Puiveg Martinez, 2013)

Otros efectos adversos se relacionan con la inhibición no selectiva de las isoformas de fosfodiesterasa de otros tejidos. La cefalea o dolor de cabeza que como se observa en la tabla 4, tuvo 3.790 casos reportados, el enrojecimiento con 1.457 casos reportados estos efectos adversos están relacionados con el mecanismo vasodilatador de acción del fármaco. La selectividad en la inhibición de la PDE5 se mide por el cociente entre la potencia inhibitoria de las isoformas de la PDE distintas de la 5 y la potencia inhibitoria

de esta isoforma. En el caso de PDE6, Los efectos secundarios retinianos del sildenafil obedecen a la inhibición de la PDE6 de la retina, como se observa en la tabla 4 se presentaron 1.044 casos reportados de discapacidad visual y 745 de visión borrosa; mientras que los dolores musculares o malestar general experimentados por una pequeña porción de los pacientes 1.001 casos se deben a la inhibición de la PDE11 del músculo esquelético. (Shalender Bhasin, 2017).

El uso del sildenafil puede estar asociado a un aumento de riesgo de desarrollar melanoma como se observa en la tabla hay 1.020 casos reportados de melanoma maligno en acuerdo con un estudio realizado en estados unidos el cual mostro 0.5% casos de melanoma, 2.2% casos de carcinoma escamoso y 11.7% de carcinoma basocelular asociados al consumo de sildenafil en varones; En el 2011 se descubrió que la activación oncogénica del gen BRAF inhibía a la PDE5 en los melanocitos tumorales y que esta inhibición aumentaba su invasividad y su capacidad de producir metástasis pulmonares (Li WQ, 2014)

El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo que resulta en disminuciones leves y transitorias de la presión arterial, se encontraron 850 casos reportados de hipotension. El sildenafil aumenta la cGMP dentro de las células del músculo liso vascular pulmonar, lo que resulta en la relajación. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, esto puede conducir a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, a la vasodilatación en la circulación sistémica (BETTY L. GAHART RN, 2020)

### Clasificación MedDRA

Representa los reportes por clases sistema/órgano MedDRA de RAMs para sildenafil entre los años 1998 a septiembre del 2019 reportadas a nivel mundial con un

total de 53.219 eventos adversos donde se describe los sistemas afectados.

**Tabla 2.** Reporte por clases sistema/órgano MedDRA de RAMs con sildenafil reportadas a nivel mundial durante el periodo de 1998 a septiembre del 2019

Clases sistema/órgano MedDRA	No. de reportes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	377
Trastornos cardíacos	4319
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	153
Trastornos del oído y del laberinto	1024
Trastornos endocrinos	70
Trastornos oculares	4672
Trastornos gastrointestinales	4219
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	24994
Trastornos hepatobiliares	365
Trastornos del sistema inmunitario	410
Infecciones e infestaciones	2683
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	5853
Investigaciones	3365
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1316
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2055
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	2248
Trastornos del sistema nervioso	8673
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	56
Problemas de producto	1103
Trastornos psiquiátricos	2602
Trastornos renales y urinarios	1096
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	6435
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4845
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2021
Circunstancias sociales	245
Procedimientos quirúrgicos y médicos	871
Trastornos vasculares	5139

Fuente: tomado de (VigiAccess, 2019)

Según la clasificación por sistema /órgano se observa en la tabla 5. Un mayor número de casos reportados 24994 están clasificados como trastornos generales y afecciones en el lugar de administración, dentro de los cuales se encuentra la inefectividad del fármaco asociando esta reacción adversa a que se han encontrado un 30% de casos a los cuales no tuvo una respuesta aceptable para tratar la DE, además se está utilizando para otro tipo de patologías como la hipertensión pulmonar arterial, otras patologías y uso recreacional.

Los trastornos del sistema nervioso son otro grupo que presenta un importante número de casos (8673 dentro de los cuales se encuentra un evento adverso con 3790 casos que reportaron dolor de cabeza 8). A la hora de valorar el efecto de estos inhibidores selectivos, hay una serie de factores que hay que tener en cuenta: muchos de estos agentes poseen sitios de acción adicionales; un determinado inhibidor selectivo puede incidir, al aumentar los niveles de un nucleótido cíclico, sobre la actividad de isoenzimas de la PDE distintos al primitivamente inhibido las isoenzimas 3,4,5 predominan en el músculo liso bronquial y vascular causando vasodilatación que esta asociado al dolor de cabeza.

## CONCLUSION

Se analizaron 53.219 casos de posibles RAMs con sildenafil los cuales corresponden a 89.175 descriptores reportados a la base de datos (VigiAccess) del programa mundial de farmacovigilancia de la OMS del año 1998 a septiembre del 2019, donde los trastornos de la sangre/sistema linfático y los trastornos cardíacos presentaron un mayor número de casos reportados. Las RAMs que más se manifiestan son ineffectividad del fármaco y dolor de cabeza. A pesar que hay una gran cantidad casos reportados donde no se conoce la edad el rango que mostró más casos fue de 45 a 74 años donde prevalece el sexo masculino. Además, se evidencia que el continente de América registra mayor número de reportes con respecto a los otros continentes.

Se propuso un material audiovisual dirigido a pacientes y personal de salud para identificar, reportar, prevenir y tratar las reacciones adversas con Sildenafil.

Se elaboró un artículo de investigación con los resultados obtenidos.

Finalmente, es fundamental informar las RAMs, esto permite una continua vigilancia de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos la cual puede disminuir la morbilidad y mortalidad. Se invita los profesionales de salud y a la comunidad en general a notificar las RAMs a través del sistema nacional de notificación al ente regulador de cada país, este ente presenta las RAMs a la OMS que es organismo que vela por la seguridad de los medicamentos a nivel mundial de los países miembros.

## REFERENCIAS

- VigiAccess TM. (1998-2019). *Programa mundial de farmacovigilancia*. <http://www.vigiaccess.org/>.
- A. Fajardo-Gutiérrez. (2017). *Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto*. México: Rev Alerg Mex 64(1):109-120. <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/252/448>.
- Administration Therapeutics Good (TGA). (2013). *Medical Dictionary for Regulatory Activities-MedDRA*. Australian Government: <http://www.tga.gov.au/safety/d/aen-meddra.htm#terms>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. (2015). *Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por*

parte de profesionales sanitarios. España.

Sixteenth Edition. ISBN: 9780444537164.

- Agency MaHPR. MHRA reclassifies Viagra Connect tablets to a pharmacy medicine. (28 de 11 de 2017). Recuperado el 13 de 09 de 2019, de <https://www.gov.uk/government/news/mhra-reclassifies-viagra-connect-tablets-to-a-pharmacy-medicine>
- Ana Puiveg Martinez. (2013). *Documento de concenso sobre la disfuncion erectil*. madrid: Grupo 2 comunicacion medica.
- Anna Kessler. (2 de julio de 2019). *intramed.net*. Obtenido de [www.intramed.net](http://www.intramed.net)
- Anton N Sidawy, B. A. (2019). *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. erectile dysfunction 9 Edition*. . Washington DC: Elsevier Chapter 191, 2475-2487.e3.
- Arcila, J. &. (2018). Resumen de la Guia de Práctica Clínica de Disfunción erérctil. *Colombian Urology Journal*, 27(03), 203–213. doi:10.1055/s-0038-1676044.
- Aronson, J. K. (2015). Meyler's Side Effects of Drugs:The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. *Elsevier Science*,
- Association, American Heart. (2016). *Hipertensión pulmonar: hipertensión arterial en el sistema corazón-pulmón*. <https://www.goredforwomen.org/es/health-topics/high-blood-pressure/the-facts-about-high-blood-pressure/pulmonary-hypertension-high-blood-pressure-in-the-heart-to-lung-system>.
- Barts R, . (2014). D. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment naive patients with pediatric pulmonary arterial hypertension. *circulation*, 1914-1923.
- BETTY L. GAHART RN. (2020). Gahart's 2020 Intravenous Medications. En B. L. RN, *Gahart's 2020 Intravenous Medications* (págs. 1193-1223). Elsevier.
- Bloemers J. (2019). The Effect of Food on the Pharmacokinetics of Sildenafil after Single Administration of a Sublingual Testosterone and Oral Sildenafil Combination Tablet in Healthy Female Subjects. *journal of sexual medicine*, 1433-1443.

- Catalina Cañas. (2017). *uso del sildenafil en poblacion juvenil*. Medellin: Universidad Nacional abierta ya distancia.
- CIE\_10. (2020). *Buscador CIE\_10. Disfunción*.  
<https://cpockets.com/cie10>.
- Colson, M. H. (2018). Current epidemiology of erectile dysfunction, an update. *Sexologies*, 27(1), e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2018.01.018>.
- Decreto 780 de 2016. (s.f.). *Ministerio de salud y protección social*. Bogotá.
- Dehesa Davila M. (2007). ocho años de experiencia con sildenafil. una revision sobre eficacia y seguridad. *Revista mexicana de urologia*, 35-48.
- Dodson, M. B. (2018). Hipertensión arterial pulmonar. *Clínicas de insuficiencia cardíaca*, 14 (3), 255–269. doi: 10.1016 / j.hfc.2018.02.003 .
- Emma Mitidieri. (2020). farmacologia y perspectivas de la disfuncion erectil en el hombre. *Pharmacology and Therapeutics*.
- Esteban Jiménez, Ó. N. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*, 1, e201712050. Epub 22 de diciembre de 2017. Recuperado en 23 de septiembre de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es).
- Esteban Jiménez, Ó. N. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*, 1, e201712050. Epub 22 de diciembre de 2017. Recuperado en 23 de septiembre de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&tlng=es).
- European Medicines Agency (EMA). (2019). *REvatio, ANNEX ISUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. Europa: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_en.pdf).
- European Medicines Agency (EMA). (2019). *visión general*. <https://europa.eu/european->

- union/about-  
eu/agencies/ema\_es.
- Fernando Medina. (2007). *Imputacion de datos: teoria y practica*. Chile: Naciones unidas.
- Food and Drug Administration (FDA). (2017). *FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension*. EEUU:  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-use-revatio-sildenafil-children-pulmonary>.
- Food and Drug Administration (FDA). (2018). *¿Qué hace la FDA?*  
<https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/que-hace-la-fda>.
- Goldstein I., B. A. (2019). The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine Reviews*, 7 (1) , pp. 115-128.
- Gunjan Gar. (2014). Pulmonary artery hypertension in adults: Old. *current medicine research and practice* 5, 92-96.
- Hilary M. DuBrock, S. M. (2020). Pulmonary Hypertension. En *Insuficiencia cardíaca: un compañero de la enfermedad cardíaca de Braunwald* (págs. Pages 617-630.e3).
- Hill, M. (29 de 01 de 2020). *Sildenafil antidisfuncion erectil*. Obtenido de Acces-Medicina:  
[www.accesmedicina.mhmedical.com](http://www.accesmedicina.mhmedical.com)
- INVIMA. (2015). *Guía para determinar la causalidad de RAMS*.  
[https://paginaweb.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf](https://paginaweb.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf).
- INVIMA. (2019). *Consulta datos de productos: sildenafil*. Bogotá D.C Colombia.
- Irwin Goldstein, MD. (2019). La historia fortuita del sildenafil: una terapia oral inesperada. *Sexual medicine reviews*, 115-128.
- J.G. velasquez Lopez. (2007). Infarto agudo de miocardio asociado al consumo de sildenafil. Aportación de caso y revisión de la literatura. *Actas Urológicas Españolas*, 52-57.
- Javier Martinez Torres. (2015). Prevalencia y factores asociados al consumo de citrato de sildenafil en estudiantes universitarios colombianos, durante el primer

- semestre del 2013. *Revista Duazary*, 118-124.
- Jennifer L. Cohen. (2019). Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. *the journal of pediatrics*, 205:29-34.
- Jessica Turner Mrcog. (2020). Safety and efficacy of sildenafil citrate to reduce operative birth for intrapartum fetal. *American journal obstetrics gynecology*, 0.
- José Olcina Rodriguez a. (2018). Seguridad cardiovascular del uso recreativo de cannabis asociado a sildenafil: revisión sistemática. *Revista internacional de Andrologia*, 4.
- L.Regard, & D.Montani. (2018). *EMC-Tratado de medicina. Hipertensión arterial pulmonar*. Elsevier BV. ISSN: 1636-5410, Vol: 22, Edición: 1, Página: 1-11. DOI 10.1016 / s1636-5410 (17) 87874-0.
- Li WQ. (2014). Uso del sildenafil y aumento del riesgo de melanoma en varones. *revista clinica española*, 475-477.
- McCabe, M. S. (2016). Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *Journal of Sexual Medicine* , Journal of Sexual Medicine , 13 (2), 135–143.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>.
- MHRA. (2017). *Informe de evaluación pública. Medicamentos de prescripción médica aventa libre. Viagra connetec 50mg*. MHRA.
- MHRA. (31 de 12 de 2019). *Interactive Drug Analysis Profile*. Recuperado el 30 de 01 de 2020, de [https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK\\_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK\\_NON\\_001027787986.zip&agency=MHRA](https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_001027787986.zip&agency=MHRA)
- Ministerio de Protección Social. (1995). *Decreto 677 DE 1995*. Bogotá D.C: Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, y se dictan otras disposiciones.
- Ministerio De Protección Social. (2003). *Política Farmacéutica Nacional Republica de Colombia*. Bogotá D.C: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18068es/s18068es.pdf>.

- Ministerio De Protección Social. (2005). *Decreto 2200 DE 2005 Republica de Colombia*. Bogotá D.C: Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.
- Ministerio De Salud y Protección Social. (2013). *Resolución 1441 DE 2013* . Bogotá D.C: Por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones.
- Minsalud. (2017). *Lista UNIRS*. Bogotá D.C, Colombia: <https://www.minsalud.gov.co/documentos%20y%20publicaciones/forms/dispform.aspx?id=4091>.
- Mónica Diosdado-Figueiredo. (2019). Disfunción eréctil en pacientes con hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular e impacto en su calidad de vida. *Medicina clinica*, 209-2015.
- Monica Disodado Figueredo. (2019). Disfuncion erectil en pacientes con hipertension arterial. Riesgo cardiovascular e impacto en su calidad de vida. *Medicina clinica*, 209-2015.
- National Institutes of Health. (2019). *LiverTox: Drug Record Sildenafil*. EEUU: <https://livertox.nlm.nih.gov/Sildenafil.htm>.
- National study shows U.S. men avoid the doctor*. (06 de 1999). Recuperado el 13 de 09 de 2019, de <http://www.cnn.com/HEALTH/men/9906/14/mens>.
- Olga Morales Rios. (2015). ¿Los pediatras detectan las reacciones adversas. *Boletín medico del hospital infantil de mexico*, 106-111.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Hipertensión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
- Pan American Health Organization (PAHO). (2016). *Conceptos, estrategias y herramientas para una política Farmacéutica Nacional en las Americas*. Washington, D.C.ISBN 978-92-75-31887-4: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28211/9789275318874\\_spa.pdf](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28211/9789275318874_spa.pdf).
- Pérez Abreu, J. G. (2014). Fundamentals of erectile dysfunction diagnostics. About 2 prospective studies. Preliminary results . *Revista*

- Internacional de Andrologia*, 3(2), 54–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.androl.2014.12.005>.
- Pomares Millán, H. &. (2016). Diferencia entre medicamentos de libre venta y con receta. *revista Cofepris*, <http://revistacofepris.salud.gov.mx/images/inter2016/2/cultura/cultura.pdf>.
- PubChem Database. (2019). *National Center for Biotechnology Information. Sildenafil*, CID=135398744. EEUU: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sildenafil> (accessed on Aug. 23, 2019).
- Rafael Prieto Castro. (2010). EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL. FACTORES DE RIESGO. *Unidad de Andrología Medicina Sexual y Reproductiva.*, 637-639.
- Raghava Reddy, A. V. (2016). A Facile, Improved Synthesis of Sildenafil and Its Analogues. *Raghava Reddy, A. V., Srinivas, G., Takshinamoorthy, C., Gupta Peruri, B., & Naidu, A. (2015). A Facile, Improve Scientia pharmaceutica*, 84(3), 447–455.  
doi:10.3390/scipharm84030447.
- [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064236/#!po=75.0000](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064236/#!po=75.0000).
- Rodriguez, M. P. (2018). *Identificación de las señales en farmacovigilancia por analisis de desproporcionalidad de reportes en colombia entre 2012-2017*. Bogota.
- Roger L Sur. (2000). SILDENAFIL CITRATE-ASSOCIATED PRIAPISM. *Urology*, 55.
- Roldán, J. (2016). *Farmacovigilancia: Datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile.* . 27(5), 585-593: *Revista Médica Clínica Las Condes*.
- Roldan, J. (2016). FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE. *Revista medica clinica los condes*, 585-593.
- Rovira, P. S. (2014). La viagra nuestra de cada dia, consumo recreacional y angustias masculinas con respecto a su potencia erectil. *revista latinoamericana sexualidad, salud y sociedad*, 140-160.
- Sabogal Carmona J, Urrego Novoa J. (2018). *Farmacovigilancia y Farmacia Clínica*. Bogotá D.C-Colombia: Primera edición, oficina de publicaciones y

- patrimonio Intelectual UDCA.  
ISBN 978-958-56173-6-0.
- Shalender Bhasin. (2017). Disfunción sexual masculina y femenina. En S. Bhasin, *Williams. Tratado de endocrinología* (págs. Capítulo 20, 785-830). España: Elsevier.
- Toxnet. (2019). *HSDB: SILDENAFIL*. EEUU:  
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~voyz>  
Ph:1.
- Uppsala Monitoring Centre. (2011). *Anexo 6. Ser miembro del Programa Internacional De Farmacovigilancia de la OMS*.  
<https://aprendiendodenuestractica.files.wordpress.com/2011/02/anexo-6->.
- Uppsala Monitoring Centre. (2018). *Glossary of pharmacovigilance terms*. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>.
- Uppsala Monitoring Centre. (2019). *Guardianes de los datos de seguridad global*.  
<https://www.who-umc.org/vigibase/services/>.
- Uwe Wolle. (2015). Determination and quantitation of sildenafil and its major metabolite. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100–105.
- Velásquez López J.G. (2007). Infarto agudo de miocardio asociado al consumo de sildenafil. Aportación de caso y revisión de la literatura. *Actas urológicas españolas*, vol.31 no.1.
- Widdop, A. C. (2011). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. FOURTH EDITION, Pharmaceutical Press. ISBN 978 0 85369 711 4.
- World Health Organization. (2015). *Who Pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems*.  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficiency/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf).

## Anexo 3. Material informativo

### SILDENAFIL

Es un medicamento Vasodilatador Inhibidor de la enzima fosfodiesterasa-5. que se usa para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. (PubChem Database, 2019).



#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Si toma sildenafil no consumir bebidas alcohólicas ni sustancias psicoactivas. (Aronson, 2015).
- Si perdura con una erección por más de 4 horas debe buscar asistencia médica inmediata, ya que se puede producir daños en el tejido del pene e impotencia permanentemente. (Toxnet, 2019)
- No consuma el medicamento si presenta trastornos de coagulación o hemorrágicos, Además, cuando haya riesgo de disminución y pérdida de la audición y de la visión.. (INVIMA, 2019).
- Usar bajo estrecha vigilancia médica en enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y en pacientes mayores de 65 años. . (INVIMA, 2019).

#### CONTRAINDICACIONES

- ♦ Sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes.. (INVIMA, 2019)
- ♦ No usar este medicamento en niños menores de 18 años. (INVIMA, 2019).



## SILDENAFIL



La OMS reportó 53.219 casos de Reacciones adversas de las cuales hubo n=2.676 casos un (5.03%) de muertes con sildenafil entre el año 1998 a septiembre del 2019. ( VigAccess TM, 1998-2019).

**"SILDENAFIL REQUIERE EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO, PRESCRIPCIÓN Y SUPERVISIÓN MÉDICA". (INVIMA, 2019)**



Acuda al médico si presenta alguna de estas reacciones:

- Inefectividad del fármaco
- Dolor de cabeza
- Enrojecimiento
- Problemas cardiacos
- Erección aumentada
- Perdida aguda de visión y oído
- Dolor de pecho, manos y hombros
- Disnea

## COMO REPORTAR UN EVENTO ADVERSO

Diligenciar el formato **FOREAM** que se encuentra en el enlace: [www.invima.gov.co/procesos](http://www.invima.gov.co/procesos)

**FORMATO DE REPORTE DE SUSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO – FORAM**

Reporte ante la más mínima sospecha de reacción adversa a medicamento, según la información obtenida de forma directa, indirecta, o por terceros, comunicándola en su caso al conector y según las pautas establecidas en la siguiente página.

I. DATOS DEL MEDICAMENTO											
Nombre de medicamento		Presentación				Distribuidor					
Año de fabricación		Forma farmacéutica		Volumen		Código de identificación		Código de fabricación		Código de distribución	
II. INFORMACIÓN DEL PACIENTE											
Región de estudio		Sexo		Edad		Etnia		Ocupación			
Código de región		M		E		E		Código de ocupación			
Código de sexo		M		F		O		Código de etnia			
Código de edad		0-14		15-24		25-34		Código de ocupación			
Código de etnia		M		E		O		Código de ocupación			
III. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
IV. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
V. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
VI. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
VII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
VIII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
IX. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
X. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XI. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XIII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XIV. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XV. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XVI. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XVII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XVIII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XIX. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XX. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXI. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXIII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXIV. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXV. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXVI. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXVII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXVIII. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXIX. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											
XXX. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN: ¿el caso de interés debe ser reportado por ser grave o potencialmente grave?											
<input type="checkbox"/> No es grave ni potencialmente grave <input type="checkbox"/> Es grave o potencialmente grave											