



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Proceso de revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Sildenafil 100 mg tableta
Institución que lo solicita	EsSalud
Indicación específica:	Disfunción eréctil
Número de casos anuales:	1650 - 2500 pacientes
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir vació importante

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Sildenafil
Formulación propuesta para inclusión	Sildenafil 100 mg
Verificación de Registro Sanitario¹:	Sildenafil 100 mg: 82 registros sanitarios Sildenafil 50 mg: 88 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

I. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿El sildenafil será efectivo y seguro en pacientes con disfunción eréctil?

P	Pacientes con disfunción eréctil
I	Sildenafil
C	Placebo
O	Relación sexual exitosa El éxito se definió como la penetración vaginal. El participante lo califico satisfactorio (la erección fue suficientemente fuerte duradera y prolongada). Reacciones adversas

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso setiembre 2018.



--	--

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta octubre del 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/PubMed	<p>(((((PDE-5 inhibitors) OR "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Mesh] OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) AND ("erectile dysfunction") OR "male erectile dysfunction")) =</p> <p>221 estudios</p>	<p>Revisión sistemática y Metaanálisis en red: Yuan et al (2013) Tsertsvadze A et al (2009)</p> <p>Ensayos clínicos Kaminetsky et al (2017)</p>

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad para alcanzar o mantener una erección que permita mantener relaciones sexuales satisfactorias. La DE afecta a la calidad de vida de muchos hombres y sus parejas⁴.

Los datos epidemiológicos han demostrado una alta prevalencia e incidencia de DE en todo el mundo. En los EE. UU la incidencia de hombres con disfunción eréctil entre los 50 a 59 años de edad es aproximadamente de 1 en 5, y un cierto grado de dificultad para la erección es reportado por la mitad de los hombres de 40 a 70 años. Se estima que 30 millones de hombres se ven afectados por DE en los EE. UU. y junto con la expansión de opciones de tratamiento no invasivas, como los inhibidores de fosfodiesterasa-5, la utilización de los recursos para la atención relacionada con el DE ha aumentado significativamente. La incidencia y las tasas de prevalencia de DE aumenta con la edad. Se ha observado una variación en la raza, ya que los hombres hispanos tenían casi el doble de probabilidades de tener DE y desarrollar la condición a edades más tempranas⁵.

La DE es común en hombres con trastornos sistémicos como hipertensión, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus, y su prevalencia aumenta con la edad. Aunque la disfunción sexual es más común en hombres mayores, también afecta a hombres jóvenes (18 a 25 años). Por lo tanto, los profesionales de la salud deben preguntar a hombres de todas las edades sobre la disfunción sexual como parte de su evaluación psicosocial de rutina. La DE también se puede ver comúnmente en hombres sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata⁶.

Cortez et al (2016)⁷, realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de conocer la prevalencia del consumo de sildenafil en pacientes varones de la ciudad de Cajamarca, para lo cual encuestaron a 195 pacientes entre las edades de 15 a 65 años. La prevalencia del

⁴ Martín-Morales A., Gutiérrez Hernández P.R., Mejjide Rico F., Arrondo Arrondo J.L., Turbí Disla C.. Efectividad y satisfacción con el tratamiento en pacientes con disfunción eréctil en España: Estudio EDOS. Actas Urol Esp [Internet]. 2010 Abr [citado 2018 Sep 20]; 34(4): 356-364. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062010000400008&Ing=es.

⁵ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Erectile dysfunction [actualizada el 30/08/2016; consultado el 23/10/17]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html>

⁶ Khera M, Cunningham G. Tratamiento de la disfunción sexual masculina UpToDate® (version 30.0). [Internet]. [Fecha de consulta: octubre del 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁷ Cortez P, Marín S. Estudio de la prevalencia del consumo de sildenafil en varones de 15 a 65 años de edad de la ciudad de Cajamarca, 2016. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. Facultad en Ciencias en Salud.



consumo fue de 73,2% (n=139) pacientes. De la cuales la mayoría lo adquiere sin prescripción médica (41,7% (n =58) por automedicación y 46,8% (n = 65) por recomendación de amigos). En relación a la concentración de mayor consumo fue de 50 mg con un 54% (n = 75) y el de 100 mg fue de 30,9% (n = 43). Los más altos porcentajes de consumo fueron de la edad en el rango de edades de 21 -30 años con un 52,5% (n = 73), y 27,3% (n = 38) en edades de 31 a 40 años. Según el estado civil el 50,4% (n = 70) son solteros y 18,7% (n = 26) son casados. Considerando su procedencia, se tiene: rural 15,1% (n = 21) y urbana 84,9% (n = 118), lo que indica mayor prevalencia de consumo en la zona urbana y según ocupación 44,6% (n = 62) corresponde a estudiante, 23,7% (n = 33) obrero y 30,2% (n = 42) fue profesional.

Ramos et al (2014)⁸, realizaron análisis retrospectivo descriptivo y de corte transversal con el objetivo de determinar las características de consumo de sildenafil genérico y de marca comercial en botica Inkafarma Trujillo 32 en el periodo de junio 2013 – junio 2014. En la cual concluyeron que la concentración de sildenafil de 100 mg es de mayor consumo con un 60,35 % (988) y de 50 mg 39,65% (649) y el grupo etáreo de mayor consumo está dentro de los 26 a 40 años

En el tratamiento inicial es necesario identificar y tratar una causa curable de disfunción eréctil, incluidas las comorbilidades orgánicas y las disfunciones psicosexuales. Además abordar cambios de estilo de vida y modificar los factores de riesgo reversibles antes o durante el tratamiento farmacológico, por ejemplo en hombres obesos la pérdida de peso mediante el cambio de estilo de vida mejora la disfunción eréctil⁹.

La terapia de primera línea para la disfunción eréctil en la mayoría de los hombres son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) que incluyen al sildenafil, tadalafil, vardafil, avanafil. Otros tratamientos para esta condición son el alprostadil intrauretral, terapia de inyección intracavernosa, dispositivo al vacío que causan erección e implante de prótesis de pene¹⁰.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹¹

a. Farmacodinamia

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de la guanosina monofosfatasa cíclica (GMPc) que es la enzima responsable de la degradación del GMPc. Además de la presencia de esta enzima en el cuerpo cavernoso del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar. Sildenafil, por tanto, eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar produciendo relajación. En pacientes con hipertensión pulmonar esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

b. Farmacocinética

Sildenafil se absorbe rápidamente después de la administración oral, en ayunas, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Cuando sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye

⁸ Ramos L. Consumo de sildenafil Genérico y de Marca Comercial en Botica Inkarma Trujillo 32 en el periodo de junio 2013 – junio 2014. Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico Universidad Nacional de Trujillo. 2014

⁹ Erectile dysfunction. DynaMed Plus by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

¹⁰ Erectile dysfunction. DynaMed Plus by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Sildenafil (Idoka). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; octubre del 2018]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

con un retraso medio en la Tmax de 60 minutos y una reducción media en la Cmax del 29%. El volumen medio de distribución (Vss) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del medicamento. Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetil se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en un 96%. Además Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. El aclaramiento total de sildenafil es de 41 l/h, con una fase terminal resultante de una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80 % de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Best-practice¹²

Para todos los pacientes (excepto aquellos con La enfermedad de Peyronie, disfunción eréctil de causa psicógena y previa lesión pélvica con compromiso arterial)	1st	El tratamiento de una condición subyacente es el primer paso cuando están presente. Los datos del metanálisis han encontrado que Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) son efectivos en el tratamiento de la DE en hombres con hipertensión. En el hipogonadismo el tratamiento con reemplazo con testosterona mejora la respuesta del citrato sildenafil de 75% al 85% El citrato de sildenafil mejora satisfactoriamente en Pacientes con antecedentes de diabetes controlada comparado con hombres diabéticos mal controlados (62% vs. 44%). En hombres diabéticos la disfunción eréctil mejora con inhibidores PDE-5. Adjuntar terapia psicosexual
	2da	Inhibidores fosfodiesterasa Primera opción: sildenafil o tadalafil o vardenafil o avanafil. Adjuntar terapia psicosexual
	3rd	Inyección intracavernosa + Adjuntar terapia psicosexual
	4ta	Supositorio intrauretral + adjuntar terapia psicosexual

DYNAMED PLUS¹³ con respecto a los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDEE) indica lo siguiente:

- Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) se consideran una terapia de primera línea para la disfunción eréctil, a menos que esté contraindicado (UAE Grado A, Nivel 1a, Estándar AUA)

¹² BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Erectile dysfunction [actualizada el 03/2018; consultado el 01/10/18]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/be>

¹³ Erectile dysfunction. DynaMed Plus by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

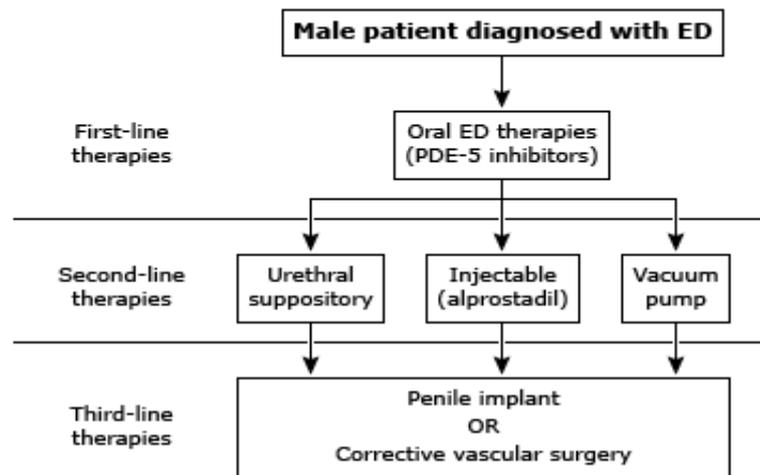
- Todos los inhibidores de PDE5 parecen eficaces y tienen un tratamiento similar para la disfunción eréctil (Evidencia (nivel 2) [nivel medio])
- La elección del medicamento depende de la frecuencia de las relaciones sexuales (terapia ocasional o regular, 3-4 veces por semana). La dosificación de sildenafil es de 50 mg (rango 25-100 mg) por vía oral 1 hora antes del coito y tiene una duración de 4-8 horas.
- Los inhibidores de PDE5 parecen eficaces para tratar la disfunción eréctil en muchos subgrupos de pacientes como el uso de la PDE5 para la disfunción eréctil en pacientes con enfermedad cardiovascular (AHA clase I, nivel A). La seguridad de los inhibidores de PDE5 es desconocida en pacientes con estenosis aórtica grave o miocardiopatía hipertrófica (AHA Clase IIb, Nivel C)
- Los inhibidores de la PDE-5 están contraindicados en pacientes que reciben nitratos debido al riesgo de hipotensión.
- Los efectos adversos que ocurren en > 2% de los hombres que toman sildenafil, tadalafil o vardenafil que incluyen dolor de cabeza, rubor, dispepsia, rinitis, dolor de espalda y disturbios visuales en el color.
- La eficacia de las drogas se ha demostrado en la siguiente enfermedades:
 - Diabetes (evidencia de nivel 1 [probablemente confiable])
 - Cáncer de próstata (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
 - Enfermedad renal crónica (evidencia nivel 2 [nivel medio])
- La eficacia de los medicamentos se ha demostrado específicamente en hombres:
 - Con diabetes (avanafil, sildenafil y tadalafil)
 - Con enfermedad cardíaca (sildenafil)
 - Con esclerosis múltiple (sildenafil)
 - Con lesión traumática de la médula espinal (tadalafil)
 - Con depresión (sildenafil y vardenafil)
 - Con disfunción eréctil inducida por antipsicóticos (sildenafil)
- Sildenafil parece mejorar las erecciones y aumenta la probabilidad de lograr relaciones sexuales exitosas para la disfunción eréctil (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- EL sildenafil se ha asociado con mejora en la calidad disfunción eréctil en los subgrupos de edad (evidencia de nivel 2 [nivel medio])

UPTODATE¹⁴ en el tratamiento de disfunción eréctil considera lo siguiente:

- Identificar la etiología subyacente, incluidos los medicamentos como los antidepresivos o los agentes antihipertensivos que pueden estar causando o contribuyendo a la disfunción eréctil (DE). Así como factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia, Considerar el cambio de estilo de vida y farmacoterapia para la reducción del factor de riesgo, pueden ser eficaces para la prevención y el tratamiento de la disfunción eréctil

¹⁴ Khara M, Cunningham G. Tratamiento de la disfunción sexual masculina UpToDate® (version 30.0). [Internet]. [Fecha de consulta: octubre del 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Manejo del paciente con DE.



- Esto se deriva de la investigación de mercado, pero es consistente con los datos revisados. Aproximadamente el 75 por ciento de los pacientes que reciben tratamiento para la DE están recibiendo inhibidores de la PDE-5.
- Aproximadamente el 20 por ciento está utilizando terapias de segunda línea, mientras que el 6 por ciento más o menos está en tratamiento quirúrgico.

ED: disfunción eréctil; PDE-5: fosfodiesterasa tipo 5.

Los efectos adversos y precauciones de los inhibidores de PDE5 son lo siguiente:

- Dolores de cabeza, dispepsia, vasodilatación, diarrea, rinitis, epistaxis, visión de color azul y otros trastornos visuales.
- Está contraindicado el uso de nitratos debido al riesgo de hipotensión grave y síncope.
- La administración concomitante con bloqueadores alfa-1 puede causar hipotensión sintomática.
- La seguridad es incierta en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática, coagulopatía, hipotensión, enfermedad cardiovascular inestable o avanzado, o trastornos de la retina

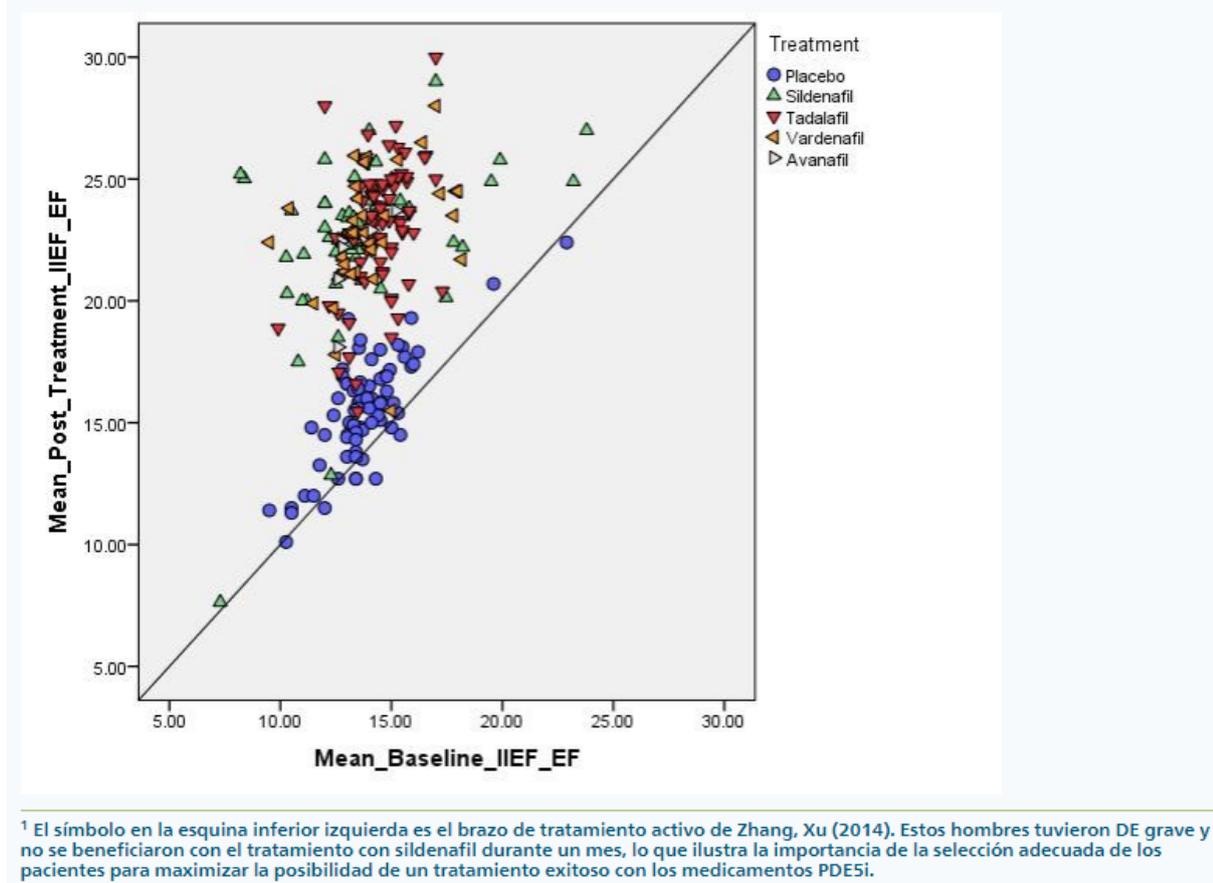
Interacciones medicamentosas:

- El sildenafil se metaboliza por el CYP3A4.
- Los inhibidores fuertes del CYP3A4 elevan las concentraciones de sildenafil. (por ejemplo, los inhibidores de la proteasa, los antifúngicos sistémicos de azol, ciertos antibióticos macrólidos).
- Los inductores de CYP3A4 pueden reducir las concentraciones de sildenafil.
- Sugerimos evitar grandes cantidades de jugo de toronja (un inhibidor de CYP3A4) y alcohol porque puede aumentar el efecto hipotensor.

La eficacia de sildenafil se ha demostrado en varios ensayos. En un metanálisis cuantitativo de 27 ensayos en 6659 hombres con DE, se logró un mayor porcentaje de relaciones sexuales exitosas con sildenafil en comparación con placebo (57 versus 21%, respectivamente). Se observan resultados similares en hombres con diabetes y en hombres con cáncer de próstata que se han sometido a prostatectomía o radioterapia. Los inhibidores de la PDE5 también pueden ser efectivos en el tratamiento de la disfunción eréctil causada por una lesión de la médula espinal.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**ESTADOS UNIDOS**

En la guía de disfunción eréctil de la AUA¹⁵, señala que los inhibidores de PDE5 mostraron que tenían una eficacia similar entre los hombres con DE en general y en aquellos que tenían una variedad de afecciones subyacentes que potencialmente contribuyeron a los síntomas de la DE. Los mismos resultados se pueden observar en el gráfico siguiente que promedian los puntajes de referencia de Índice internacional de función eréctil (IIEF-EF) y los promedios de postratamiento para cada estudio y medicación.



Los hombres con DE que tienen comorbilidades y afectan negativamente la función eréctil, recomiendan cambios en el estilo de vida, incluidos los cambios en la dieta y el aumento de la actividad física que podrían mejorar la salud en general así como mejorar la función eréctil. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: grado C)

Los hombres con disfunción eréctil deben ser informados sobre la opción de tratamiento de un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 aprobado por la FDA (PDE5i), incluida los beneficios y los riesgos. (Recomendación fuerte, Nivel de evidencia: Grado B)

¹⁵ American Urological Association (AUA): Guía sobre la disfunción eréctil (2018)



EUROPA

La Asociación Europea de Urología (EAU) 2016¹⁶, indica como terapia de primera línea a los 4 medicamentos aprobados por la FDA: sildenafil, tadalafil, vardenafil y avanafil.

Hasta la fecha, no hay datos disponibles de estudios multicéntricos doble o triple ciego que comparen la eficacia y / o la preferencia del paciente por el sildenafil, tadalafil, vardenafil y avanafil. La elección del medicamento dependerá de la frecuencia del coito (terapia ocasional o regular, 3-4 veces por semana) y la experiencia personal del paciente.

Los resultados de los ensayos clínicos y los datos posmarketing para los 4 PDE5Is reportaron que no se han incrementado la tasa de infarto de miocardio. Así mismo ninguno de los PDE5Is tenía un efecto adverso al tiempo del ejercicio total o el tiempo hasta la isquemia durante las pruebas de ejercicio en hombres con angina estable.

Todas las PDE5Is están contraindicadas en: i) pacientes que han sufrido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses; ii) pacientes con hipotensión en reposo (presión arterial <90/50 mmHg) o hipertensión (presión arterial > 170/100 mmHg); iii) pacientes con angina inestable, angina relacionado con las actividades sexuales o insuficiencia cardíaca congestiva. Los nitratos están contraindicados usar con los inhibidores de la PDE5.

La administración conjunta de PDE5I con agentes antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, los bloqueadores del calcio, los bloqueadores β y los diuréticos pueden producir leves aumentos en la disminución de la presión arterial. Así mismo el sildenafil debe usarse con precaución en pacientes que usan bloqueadores alfa (especialmente doxazosina).

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Al realizar búsqueda de los estudios en los últimos 10 años se encontraron un ensayo clínico Kaminetsky JC et al (2017)¹⁷ y un metaanálisis en red Yuan et al (2013)¹⁸

ENSAYOS CLÍNICOS

Kaminetsky JC et al (2017)¹⁹, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la calidad de la erección y los eventos adversos (EA) en 997 hombres con disfunción eréctil (DE) que utilizan sildenafil versus placebo y los agrupan según la edad (≤ 45 , 46-55 y ≥ 56 años) para lo cual utilizaron datos agrupados de 4 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo y dosis flexibles. Los ensayos incluyeron períodos de tratamiento de 6 a 10 semanas. La dosis inicial de sildenafil fue de 50 mg una vez al día, con un ajuste posterior de 25 a 100 mg según la eficacia y la seguridad. Los criterios de exclusión fueron presión arterial <90/50 o > 170/110 mmHg, tratamiento con nitrato o donadores de óxido nítrico, insuficiencia cardíaca grave / angina inestable o accidente cerebrovascular reciente o infarto de miocardio. Se analizaron los cambios con respecto al valor inicial en el cuestionario de calidad de erección (QEQ), el Índice internacional de la función eréctil

¹⁶ Hatzimouratidis K, Giulano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. European Association of Urology. Erectile Dysfunction. Premature Ejaculation, Penile Curvature and. Priapism. 2016

¹⁷ Kaminetsky JC, Stecher V, Tseng LJ. Quality of erections by age group in men with erectile dysfunction. Int J Clin Pract. 2017 Oct;71(10). doi: 10.1111/ijcp.12976. Epub 2017 Sep 11.

¹⁸ Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol. 2013 May;63(5):902-12. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.012. Epub 2013 Jan 31. Review

¹⁹ Kaminetsky JC, Stecher V, Tseng LJ. Quality of erections by age group in men with erectile dysfunction. Int J Clin Pract. 2017 Oct;71(10). doi: 10.1111/ijcp.12976. Epub 2017 Sep 11.

(IIEF) y el Inventario de satisfacción con el tratamiento para disfunción eréctil (EDITS). La QEQ valora la firmeza de la erección y la calidad de la erección en general.

Las mejoras en las puntuaciones de QEQ con sildenafil versus placebo fueron significativas ($p < .0001$) para la muestra general (33.7 sildenafil vs 8.1 placebo) y en cada grupo de edad (≤ 45 años: 38.5 sildenafil vs 13.9 placebo; 46-55 años: 34.9 sildenafil vs 5.8 placebo; ≥ 56 años: 26.9 sildenafil vs 4.9 placebo). Como se muestra en la siguiente figura:

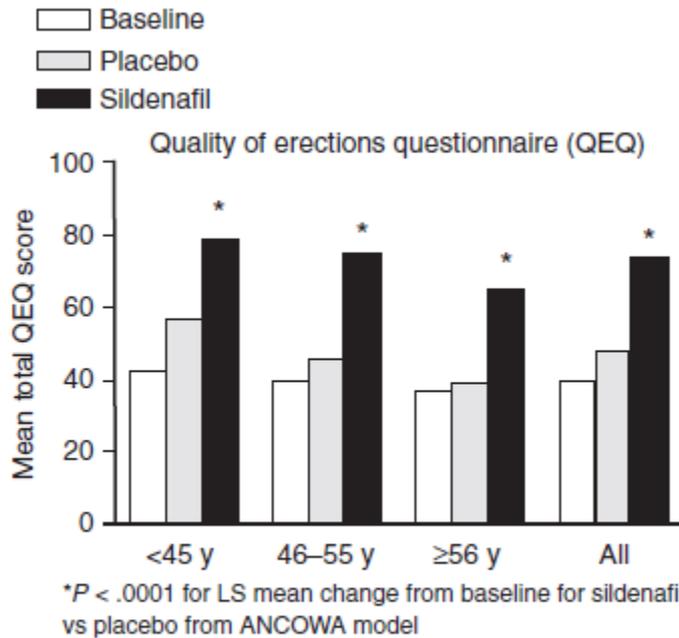
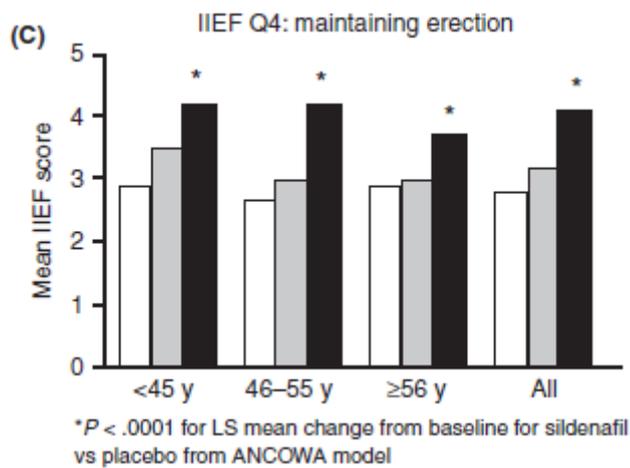
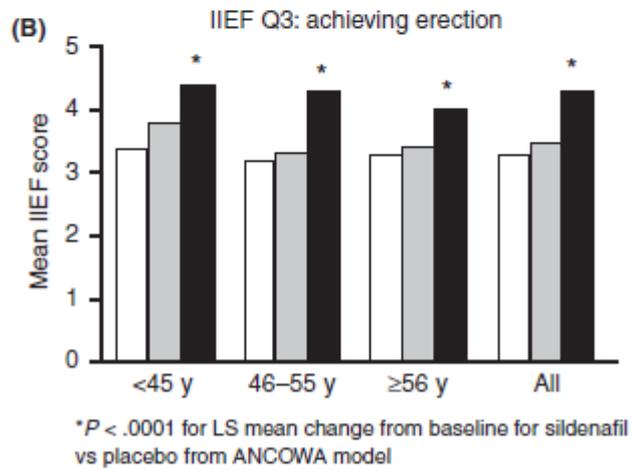
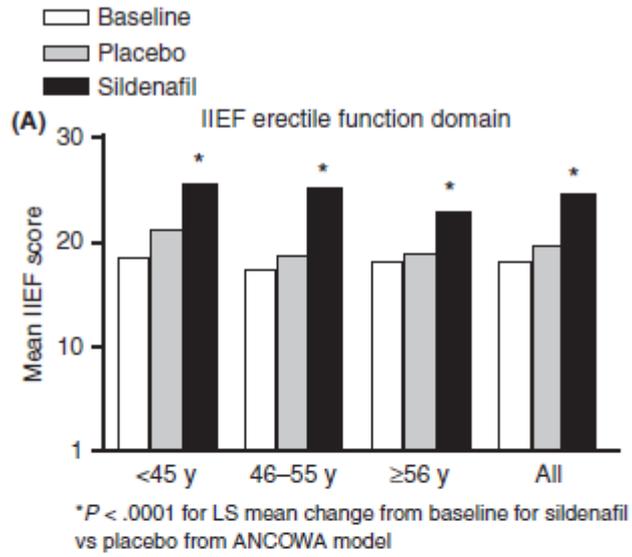


FIGURE 1 Transformed QEQ total scores at baseline and end-point according to age. LS=least squares; ANCOVA=analysis of covariance

En la evaluación IIEF EF de la función eréctil se obtuvo una mejora en el grupo de sildenafil comparado con placebo en la muestra general y por grupo de edad desde el punto de base con una ($P < .0001$). Así también se observó una mejora del grupo de sildenafil en la pregunta 3 (logro de la erección; $P < .003$), y la pregunta 4 (mantenimiento de la erección; $P < .001$). Como se muestra en la siguiente tabla:



REVISIONES SISTEMÁTICAS

Yuan et al (2013)²⁰. realizaron una revisión sistemática y metanálisis en red con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de las diferentes clases de PDE5-Is orales para la disfunción eréctil. Excluyeron a los pacientes con diabetes e hipertensión. Realizaron una búsqueda sistemática en PubMed, Cochrane Library y Embase para identificar ensayos controlados aleatorios que compararon diferentes PDE5-Is con un placebo para la DE. La calidad metodológica de los estudios incluidos fueron evaluadas con la herramienta del sesgo de la Colaboración Cochrane, y la calidad de la evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE. El resultado primario fue la evaluación de la disfunción eréctil a través del cuestionario de evaluación global (GAQ-1) y el índice internacional de la disfunción eréctil (IIEF-EF). Los resultados secundarios incluyeron a los eventos adversos. La medición del efecto fue calculado como la diferencia de medias (MD) y riesgo relativo junto con el intervalo de confianza

Se incluyeron 118 ensayos (31 195 individuos). No hubo una diferencia importante en los resultados entre el metanálisis tradicional y el metanálisis de la red. El metanálisis de red demostró que la PDE5-Is era superior al placebo para mejorar la función eréctil. El sildenafil comparado con placebo demostró tener mejor eficacia como se muestra en la siguiente tabla:

Interventions	GAQ-1, risk ratio (95% CI)			IIEF-EF, mean difference (95% CI)		
	Network meta-analysis	Direct comparison	GRADE	Network meta-analysis	Direct comparison	GRADE
Placebo						
Sildenafil	3.20 (2.33–4.28)	2.54 (2.31–2.80)	High	6.00 (5.25–6.73)	6.03 (5.38–6.68)	High

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Yuan et al (2013)²¹ realizaron una revisión sistemática y metanálisis en red. En cuanto a los efectos adversos de los distintos inhibidores fosfodiesterasa generalmente fueron leve y los más comunes fueron enrojecimiento, dolor de cabeza y dispepsia. Para más detalle se muestra en la siguiente figura:

²⁰ Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 May;63(5):902-12. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.012. Epub 2013 Jan 31. Review

²¹ Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 May;63(5):902-12. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.012. Epub 2013 Jan 31. Review

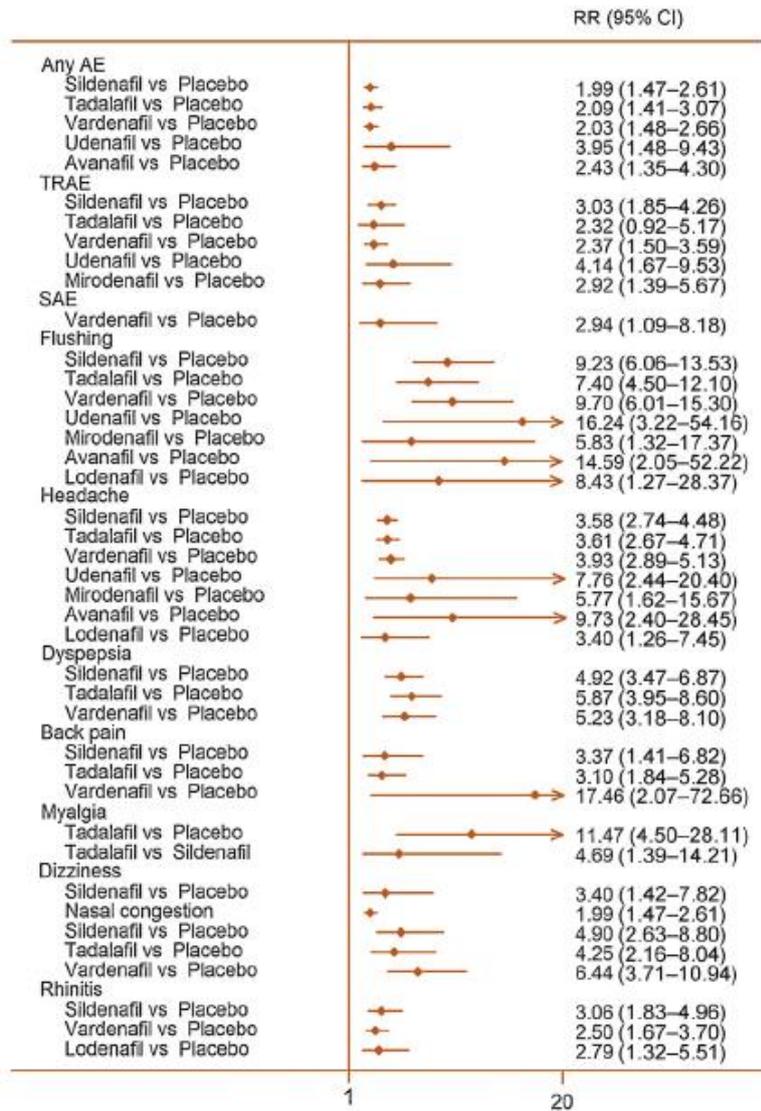


Fig 5 – The safety of different phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction (only comparisons with significance are shown). RR = risk ratio; AE = adverse event; CI = confidence interval; SAE = severe adverse event; TRAE = treatment-related adverse event.

Tsertsvadze A et al (2009),²² realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar el riesgo del daño del sildenafil y placebo en hombre tratados con disfunción eréctil. En este estudio identificaron ensayos controlados con placebo realizando un proceso de búsqueda en MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, SCOPUS, y Cochrane CENTRAL. Se eligieron hombres mayores de 18 años con diversas enfermedades y extrajeron de 49 ensayos clínicos los datos de los eventos adversos (número de sujetos que desarrollaron por lo menos un evento), retirada debido a los eventos adversos, eventos adversos serios y los eventos adversos más frecuentes. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, flushing, dispepsia, y disturbios visuales otros fueron congestión, diarrea y vértigos. Estos eventos fueron numéricamente mayor con sildenafil a cualquier dosis en comparación del placebo considerando. El sildenafil comparado tiene alto riesgo para toda las causas (RR: 1.56, IC95% IC: 1.38, 1.76). Para dolor de cabeza (RR: 2.57, IC 95% : 2.08, 3.17), flushing (RR: 4.99, 95% CI: 3.11, 8.02), dispepsia (RR: 3.00, 95% CI: 1.81, 4.98), y disturbios visuales (RR: 3.51, 95% CI: 2.07, 5.95).

²² Tsertsvadze A, Yazdi F, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ, Bella AJ, et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology*. 2009 Oct;74(4):831-836



Los hombres tratados con sildenafil y placebo tenían similar tasa de eventos adversos serios SAE (pooled RR: 0.97, IC 95%: 0.52, 1.81) o retiradas por eventos adversos (pooled RR: 1.51, IC 95% CI: 0.90, 2.52).

AEMPS ²³

Advertencias y precauciones

Factores de riesgo cardiovascular : Antes de prescribir sildenafil, el médico deberá considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas patologías subyacentes podrían verse afectados de forma adversa por tales efectos vasodilatadores, especialmente combinados con la actividad sexual. Los pacientes con una mayor susceptibilidad a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el infrecuente síndrome de atrofia sistémica múltiple que se caracteriza por una insuficiencia grave del control autónomo de la presión sanguínea.

Priapismo: En la experiencia postcomercialización se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil.

Efectos sobre la visión: De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5.

Uso concomitante con alfabloqueantes: Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafil a pacientes en tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla.

EL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DEL PERÚ informó que a nivel nacional se han reportado (hasta la actualidad),²⁴ un total de 55 casos de reacciones adversas al sildenafil como se muestra en la siguiente tabla:

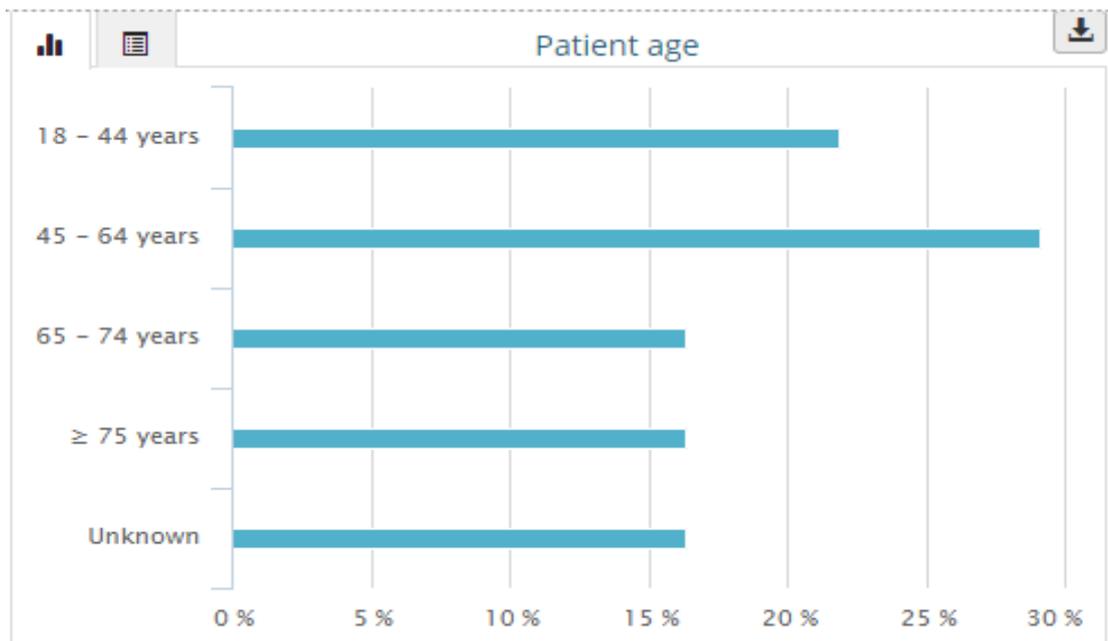
²³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Sildenafil (Idoka). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; octubre del 2018]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

²⁴ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS cholaranfenicol. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú. 2018



Preferred term	Count	Percentage
Death	11	20.0
Headache	9	16.4
Visual impairment	6	10.9
Drug ineffective	5	9.1
Myocardial infarction	3	5.5
Rhinitis	3	5.5
Dyspnoea	2	3.6
Hypertension	2	3.6
Hypoacusis	2	3.6
Medication error	2	3.6
Nausea	2	3.6
Urticaria	2	3.6
Cardiac arrest	1	1.8
Cardiovascular disorder	1	1.8
Chest pain	1	1.8
Chromatopsia	1	1.8
Conjunctivitis	1	1.8
Cystitis	1	1.8
Diarrhoea	1	1.8
Dizziness	1	1.8

Las edades de los reportes de RAM están comprendidas entre los rangos:





IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Precio unitario ²⁵ (S/)
Sildenafil 50 mg	0.70
Sildenafil 100 mg	0.60

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ²⁶	AEMPS ²⁷
	Sildenafil es un inhibidor fosfodiesterasa-5 (PDE5) que está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil (ED)	Sildenafil está indicado en hombres adultos con disfunción eréctil, que es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos²⁸ no se encuentra incluido el medicamento sildenafil.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²⁹ no se encuentra incluido el medicamento sildenafil

d. LISTADO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE PAISES LATINOAMERICANOS

El sildenafil no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales para el tratamiento de disfunción eréctil, sin embargo en algunos países lo tienen para el tratamiento para hipertensión pulmonar como se puede observar en la siguiente tabla:

²⁵ MINSa. Precio de operación reportado por los UUEE en CATPREC. setiembre 2018

²⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sildenafil (Viagra). [En línea]. [octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Sildenafil (Idoka). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; octubre del 2018]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

²⁸ WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th.

²⁹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015.



País	Listado de Medicamento esenciales	Indicación
Brasil	Relación de Medicamento Esenciales 2017 ³⁰	El citrato de sildenafil en presentación de comprimido de 20 mg, 25 mg y 50 mg, se encuentra incluida en su lista para los protocolos de Hipertensión pulmonar
Colombia	Listado de Medicamentos financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) 2017 ³¹	El sildenafil si está en la lista. Financiado con recursos de la UPC para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar grupo 1 clase funcional II, III Y IV de la clasificación de la NYHA/OMS.
Bolivia	Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LINAME) 2014 -2016 ³²	Sildenafil se encuentra en la lista como “Antihipertensivos de Hipertensión pulmonar”
Panamá	Listado de Medicamento esenciales y Especializado ³³	Sildenafil 20 mg y suspensión se encuentra en la lista para el tratamiento Hipertensión Pulmonar
Ecuador	Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na. Revisión. 2013 ³⁴	No se encuentra el sildenafil
México	Lista de Medicamentos y Otros Insumos Esenciales para la Salud. 2017 ³⁵ .	No se encuentra el sildenafil
Republica Dominicana	Cuadro Básico de Medicamentos Esenciales (CBME). 2015 ³⁶	No se encuentra el sildenafil
El salvador	Listado Institucional de Medicamento esenciales (LIME). 2016 ³⁷	No se encuentra el sildenafil

³⁰ Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017

³¹ Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5269 del 22 de diciembre de 2017. Colombia

³² Ministerio de Salud. Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LINAME) 2014 -2016. Bolivia

³³ Ministerio de Salud . Resolución N°834.2017. República de Panamá

³⁴ Ministerio de Salud Pública. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na edición. Ecuador 2013

³⁵ Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. México 2017

³⁶ Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Producto Sanitario.2015. República Dominicana

³⁷ Ministerio de Salud. Listado Institucional de Medicamento esenciales (LIME). El Salvador 2016



e. OTROS

HAS³⁸

La haute autorité de santé (has) es una autoridad pública independiente que tiene el objetivo de proporcionar a las personas acceso equitativo y de largo plazo a una atención y apoyo adecuados, seguros y efectivos. Su misión es evaluar productos de salud para reembolso y recomiendan buenas prácticas a profesionales de la salud, sociales y médico-sociales, así como en las políticas de salud pública. La HAS recomiendan para hipertensión pulmonar.

NICE³⁹

La NICE considera que el tratamiento de primera línea para la disfunción eréctil suele ser un inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). El Departamento de Salud ha modificado las regulaciones para permitir la prescripción sin restricciones del sildenafil genérico para hombres con disfunción eréctil.

XI. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Sildenafil para el tratamiento de Disfunción eréctil el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que no se encuentra dentro de nuestra política de salud y en los diferentes países latinoamericanos y la OMS, quienes no lo consideran como un medicamento esencial.

38 HAS. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2831904/fr/sildenafil-eg

39 NICE: Resumen de la evidencia: Disfunción eréctil: avanafil <https://www.nice.org.uk/advice/esnm45/chapter/full-evidence-summary#estimated-impact-for-the-nhs-2>