

USO INDEBIDO DE SILDENAFIL

(Marzo 2007)

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

Centro de Información sobre Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

El *sildenafil* es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE). Fue aprobado por la FDA (Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos de EEUU) en marzo de 1998.¹

Tan pronto como el *sildenafil* comenzó a comercializarse, se advirtió el empleo inapropiado en muchos pacientes, como el uso concomitante con nitratos o prescripciones de grandes cantidades del medicamento.

En diciembre de 2000 el NIDA (Instituto Nacional de Drogas de Abuso de EEUU) ya informaba sobre el uso, en algunos casos fatales, de *sildenafil* con otras drogas como metanfetamina, nitrito de amilo (“poppers”), ketamina o ácido gamahidroxibutírico (GHB).²

También en España, las autoridades advirtieron sobre esta moda peligrosa, que se ha extendido entre los jóvenes para contrarrestar los efectos de impotencia que provocan el alcohol y otras drogas.³

Informes sobre el uso recreativo de *sildenafil* aparecen en la literatura médica y en los medios de comunicación. Los jóvenes (edad promedio de 26 años) sin disfunción eréctil utilizan el *sildenafil* con la creencia de que éste podría mejorar su rendimiento sexual.

En un contexto social, *sildenafil* ha ganado popularidad, tanto en jóvenes, personas sanas y personas con enfermedades crónicas, incluyendo aquellas con el virus de inmunodeficiencia humano.

El medicamento es adquirido a través de varias fuentes, incluyendo comerciantes, amigos, raves (fiestas electrónicas), la red de Internet y sex shop.²

El potencial de abuso también existe para medicamentos similares como *vardenafil* y *adalafil*, aprobados por la FDA en agosto y noviembre de 2003 respectivamente.

En relación a los productos adquiridos a través de Internet, se ha informado frecuentemente la venta de productos falsificados o adulterados. Además, los

suplementos dietarios que se promocionan como alternativas naturales para la disfunción eréctil, pueden contener *sildenafil*, *vardenafil* o *tadalafil*.⁴

Situación en Argentina

En el año 2003, el diario Clarín ya informaba sobre el fenómeno del aumento de ventas de *sildenafil*, debido al uso en personas jóvenes.

En Argentina, además de las fuentes de adquisición mencionadas anteriormente, los usuarios consiguen el medicamento en las farmacias sin receta médica.⁵

Riesgos para la salud

Efectos adversos

Se han informado acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y eventos adversos vasculares graves con el uso de *sildenafil*, incluyendo muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio, angina inestable, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hemorragia subaracnoidea e intracerebral, hemorragia pulmonar, hipertensión e hipotensión.^{1,6}

Estos acontecimientos tuvieron lugar poco tiempo después del uso de *sildenafil* con o sin actividad sexual. La mayoría de los pacientes, pero no todos, padecían factores de riesgo cardiovasculares.⁶

Durante los primeros 13 meses de comercialización de *sildenafil* en EEUU, la FDA recibió 522 reportes de muertes relacionadas a este medicamento.⁷

Con frecuencia no se informa el tiempo transcurrido entre la administración de *sildenafil* y el evento adverso. Dado que el uso de *sildenafil* tiene lugar bajo un contexto de actividad sexual, y en algunos casos, de enfermedad coronaria subyacente, es difícil de determinar la relación de *sildenafil* con el evento cardíaco adverso.⁸

Según un análisis de los informes de reacciones adversas a *sildenafil* recibidos por la FDA (entre marzo de 1998 y agosto de 1999), se determinó que faltaba información importante como historias clínicas, causa de muerte y dosis de *sildenafil*.⁹

Desde 1999, la FDA no ha emitido información actualizada sobre el número de muertes relacionadas al uso de *sildenafil*.⁷

En la Tabla 1 se mencionan las reacciones adversas de *sildenafil*:⁶

Tabla 1: Reacciones adversas de <i>sildenafil</i>		
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes</i>	palpitaciones
	<i>Poco frecuentes</i>	taquicardia, arritmia ventricular, infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes</i>	vasodilatación

	<i>Poco frecuentes</i>	hipotensión, hipertensión, epistaxis, síncope, trastornos cerebro-vasculares, ataque isquémico transitorio
Trastornos del aparato reproductor	<i>Poco frecuentes</i>	erección prolongada, priapismo
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i>	visión alterada, cromatopsia
	<i>Poco frecuentes</i>	dolor ocular, enrojecimiento ocular/derrame ocular
	<i>Frecuencia desconocida</i>	neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, oclusión vascular retiniana y defectos del campo visual
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i>	reacciones de hipersensibilidad
Trastornos de la piel	<i>Poco frecuentes</i>	erupciones cutáneas
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes</i>	dispepsia
	<i>Poco frecuentes</i>	vómitos
Trastornos respiratorios	<i>Frecuentes</i>	congestión nasal
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes</i>	cefalea
	<i>Frecuentes</i>	mareo

NOTA: Muy frecuentes: $\geq 1/10$. Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$. Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$. Muy raros: $< 1/10.000$. De frecuencia no determinada: no estimable a partir de los datos disponibles

En la Tabla 2 se mencionan los síntomas que requieren atención médica luego del uso de *sildenafil*.

Tabla2: Información para el paciente^{1,10}

Efectos secundarios que requieren atención médica urgente

Busque atención médica tan pronto como sea posible si experimenta alguno de estos síntomas:

- Cambios en la vista, tales como pérdida de la visión, visión borrosa, ojos más sensibles a la luz o problemas para distinguir los colores (la pérdida

de la visión puede ser permanente)^{1,6, 8,10}

- Desmayo, pérdida súbita del conocimiento
- Dificultad para respirar, falta de aliento
- Dolor de cabeza severo o repentino
- Dolor en el pecho o palpitaciones
- Entumecimiento u hormigueo en manos, brazos, piernas o pies.
- Erección prolongada (Si la erección dura más de 4 horas o si se torna dolorosa, puede ser una señal de priapismo, y debe tratarse inmediatamente para prevenir un daño permanente).
- Erupción cutánea, picazón
- Fiebre o incremento brusco de la temperatura corporal
- Hemorragia nasal

Efectos secundarios que, por lo general, no requieren atención médica urgente

- Diarrea
- Mareos
- Enrojecimiento
- Dolor de cabeza
- Indigestión
- Congestión nasal

Interacciones de *sildenafil* ^{10, 11}

Es importante evitar la administración concomitante de medicamentos o drogas, especialmente aquellos que puedan aumentar los niveles plasmáticos de *sildenafil*, ya que pueden conducir a interacciones medicamentosas potencialmente nocivas o fatales.²

A continuación se mencionan los medicamentos o drogas que interactúan con *sildenafil* (con letra mayúscula se mencionan nombres comerciales)*:

- ✓ **Alprostadi**

Se recomienda evitar la administración concomitante de alprostadil (CARDIOBRON, PROLISINA VR, PROSTAVASIN) y *sildenafil* debido al riesgo de priapismo.

✓ **Amprenavir**

Algunos inhibidores de la proteasa han provocado aumentos destacados de los niveles de *sildenafil*. Cabe esperar que el amprenavir (AGENERASE) interactúe de forma similar, y los fabricantes alertan ante la administración concomitante.

✓ **Apomorfina**

No se recomienda la administración de apomorfina (APOKINON) para la disfunción eréctil con otros fármacos para dicha disfunción.

✓ **Atazanavir**

El atazanavir (REYATAZ) puede aumentar los niveles del *sildenafil*.

✓ **Cannabis**

El uso combinado de cannabis y *sildenafil* puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio.

✓ **Cimetidina**

La cimetidina (ACIBILIN, ALCALUM, TAGAMET, ULCERFEN) incrementó las concentraciones del *sildenafil* en un 56%. Parece dudoso que el grado de aumento de los efectos debido a la cimetidina sea muy importante.

✓ **Cisapride**

Debe evitarse el uso conjunto de *sildenafil* y cisapride (CISAPRIDE VANNIER, CISPRIDE, PULSAR) debido a que pueden ocurrir efectos adversos como prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas.

✓ **Claritromicina**

Pueden ocurrir interacciones similares a las informadas con eritromicina. La claritromicina (AEROXINA, CLARIBIOTIC, CLARIMAX, CLAROVIL, ISET, KLARICID, KLONACID), puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a *sildenafil* (hipotensión, cambios visuales, priapismo)

✓ **Delavirdina**

La delavirdina (LEUZAN, RESCRIPTOR) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a *sildenafil* (hipotensión, cambios visuales, priapismo)

✓ **Doxazosina**

La administración simultánea de *sildenafil* (a dosis mayores de 25 mg) y 4 mg de doxazosina (CARDURA, DOXASIN, DOXAZOSINA BIOL, DOXOLBRAN PROSTAZOSINA, VAZOSIN) ocasionalmente provoca síntomas de hipotensión ortostática entre 1 y 4 horas después de la administración.

✓ **Eritromicina**

La eritromicina (AMBAMIDA, ERIGRAND, ERITROBRON, PANTOMICINA, WEMID) casi triplicó el AUC del *sildenafil*.

✓ **“Extasis”**

Se ha descrito que el abuso de *sildenafil* y 'éxtasis' (3,4 metilendioximetanfetamina) causa graves cefaleas y priapismo que requieren tratamiento urgente.

✓ **Fosamprenavir**

No se aconseja la administración concomitante de **fosamprenavir** (TELZIR) y *sildenafil* en presencia de **ritonavir**, dado que los niveles de *sildenafil* pueden aumentar mucho y provocar efectos adversos.

✓ **Indinavir**

El indinavir (AVURAL, CRIXIVAN, ELVENAVIR, FORLI, INDILEA) causa una elevación muy marcada en las concentraciones séricas del *sildenafil*.

✓ **Nitrato de isosorbida y dinitrato de isosorbida**

Está contraindicado el uso del *sildenafil* con nitratos orgánicos, como el nitrato de isosorbida y dinitrato de isosorbida (CILATRON, ISOKET, ISORDIL, ISOSORBIDE 5-MONONITRATO GEN MED, ISOSORBIDE VANNIER, MEDOCOR, MONOKET, MONOTRIN) debido a la posibilidad de que se produzcan descensos importantes en la presión arterial, lo que puede llegar a precipitar un infarto de miocardio. Se han producido muertes.

✓ **Itraconazol**

La eritromicina casi triplicó el AUC del *sildenafil*. Por esta razón, los fabricantes prevén que es probable que el itraconazol (ITRAC 100, MICOTENK, NITRIDAZOL, PANASTAT, SALIMIDIN, SPORANOX) interactúe de forma similar.

✓ **Ketoconazol**

La eritromicina casi triplicó el AUC del *sildenafil*. Por esta razón, los fabricantes prevén que es probable que el ketoconazol (MICORAL, SOCOSEP, ORIFUNGAL) interactúe de forma similar.

✓ **Lopinavir**

Algunos inhibidores de la proteasa han provocado aumentos destacados de los niveles de *sildenafil*. Cabe esperar que el lopinavir (KALETRA) interactúe de forma similar.

✓ **Molsidomina**

Está contraindicado el uso del *sildenafil* con molsidomina (MOLSIDAINÉ) debido a la posibilidad de que se produzcan descensos importantes en la presión arterial.

✓ **Mosapride**

El mosapride (GALOPRAN, INTESUL, LOSTAPRIDE, MOSAR, VAGANTYL) es principalmente metabolizado por el hígado, mediante el sistema de citocromo P-450 (principalmente CYP3A4). Pueden ocurrir interacciones similares a las informadas con cisapride.

✓ **Nelfinavir**

Algunos inhibidores de la proteasa han provocado aumentos destacados de los niveles de *sildenafil*. Cabe esperar que el nelfinavir (FILOSFIL, NALVIR NELFILEA, RETROINHÍ) interactúe de forma similar.

✓ **Nicorandil**

No se sabe todavía si el nicorandil (COROXYGEN, ILIMIT, NICORANDIL LABINCA, NIXORAN) interacciona con el *sildenafil* de manera clínicamente relevante, pero debido a que parte de sus efectos vasodilatadores (como los nitratos convencionales) están mediados por la liberación de óxido nítrico, el uso del nicorandil con el *sildenafil* está contraindicado.

✓ **Nitrito de amilo** (“poppers”)

Está contraindicado el uso del *sildenafil* con nitrito de amilo, debido a la posibilidad de que se produzcan descensos importantes en la presión arterial.

✓ **Nitroglicerina**

Está contraindicado el uso del *sildenafil* con nitratos orgánicos (como la nitroglicerina)(MINITRAN, NITRADISC, NITRO-DUR, NITRODERM, NITROGLICERINA RICHMOND, TRINITROGLICERINA FABRA, TRINITRON) debido a la posibilidad de que se produzcan descensos importantes en la presión arterial, lo que puede llegar a precipitar un infarto de miocardio. Se han producido muertes.

✓ **Nitroprusida**

Está contraindicado el uso del *sildenafil* con nitroprusida (DOKETROL, NITROPRUS, NITROPRUSIATO DE SODIO RICHMOND) debido a la posibilidad de que se produzcan descensos importantes en la presión arterial

✓ **Jugo de pomelo**

El jugo de pomelo puede afectar a la farmacocinética del *sildenafil*.

✓ **Ritonavir**

El ritonavir (KALETRA, RITONAVIR ABBOTT) causa una elevación muy marcada en las concentraciones séricas del *sildenafil*.

✓ **Saquinavir**

El saquinavir(FORTOVASE, PROTEOVIR) causa una elevación muy marcada en las concentraciones séricas del *sildenafil*.

✓ **Tacrolimús**

El *sildenafil* no afecta a la farmacocinética del tacrolimús (PROGRAF, PROTOPIC, TACRO-TIC). Existen algunos indicios que sugieren que el tacrolimús aumenta los niveles de *sildenafil*, y por consiguiente se pueden producir caídas de la presión arterial con la administración concomitante.

Nombres comerciales de *sildenafil*, vardenafil y tadalafil¹²:

Principio activo	Nombres comerciales*
sildenafil	AN AUS, BIFORT, ERECTOL, EXPIT, FALIC, FILE, FIRMEL, INCRESIL, JUVIGOR, LUMIX, MAGNUS, MAXDOS A, NEXOFIL, NITRO, PERMITIL, SEGUREX, SILDEFIL, SILDENAFIL ILAB, SILDENAFIL SANDOZ, TECNOMAX, VIAGRA, VIGOR PLUS, VIMAX, VIRILON, VIRIPOTENS , VORST, 4 x 4
vardenafil	LEVITRA
tadalafil	CIALIS

* Nota: El listado de nombres comerciales es orientativo, no incluye todas las especialidades medicinales registradas en Argentina.

Bibliografía

1. ClinicalPharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso:5/03/07 Disponible en<http://www.clinicalpharmacology.com>
2. Smith K, Romanelli F. Recreatioinal use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. J Am Pharm Assoc. [serial on the Internet]. 2005 [cited 2007 Mar 09] ; 45(1): 63-75 Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/499088_6
3. El consumo de viagra entre jóvenes podría convertirse en una peligrosa moda, según advierte el Gobierno murciano (on-line) Acceso: 7/03/07. Disponible en: <http://www.consumer.es/web/es/salud/2007/01/29/159428.php>
4. Boletín Fármacos. Suplementos dietéticos que se venden por internet para la disfunción eréctil pueden poner en peligro a los usuarios (on-line) Acceso: 28/02/07. Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/>
5. Clarín. Sociedad. El uso de Viagra aumentó más del triple en 5 años. (on-line) Acceso: 19/03/2007. Disponible en:<http://old.clarin.com/diario/2003/04/13/s-04215.htm>

6. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Londres. Reino Unido. Acceso:5/03/07 Disponible en:<http://www.emea.eu.int/>
7. JS Cohen .Comparison of FDA reports of patient deaths associated with sildenafil and with injectable alprostadil The Annals of Pharmacotherapy. [serial on the Internet]. 2001 Sep [cited 2007 Mar 09]; 35: 285-288. Available from:<http://www.theannals.com/cgi/content/abstract/35/3/285>
8. Sweetman SC (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, (Edition 2005)
9. Shinlapawittayatorn K., Chattipakorn S., ChattipakornN..Effect of sildenafil citrate on the cardiovascular system.Braz J Med Biol Res. [serial on the Internet]. 2005 Sep [cited 2007 Mar 09] ; 38(9): 1303-1311. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2005000900003#Text
10. DRUGDEX® System . Thomson Micromedex. <http://www.thomsonhc.com> (accessed March 7, 2006).
11. PharmaEditores S.L. (Ed), StockleyAlertas. [CD. ROM.]: Great Britain, (Edition 2006)
12. AlfabetasACIFyS. **AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line.** [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso:19/03/02007 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>