

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 10

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 1999

Artículo:

Uso de sildenafil en hombres con cardiopatía coronaria: Consideraciones clínicas y epidemiológicas

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Uso de sildenafil en hombres con cardiopatía coronaria: Consideraciones clínicas y epidemiológicas

Jesús M Canale,* Fulvio Bustamante**

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad coronaria en hombres de edad media y avanzada es realmente alta en México como en muchos otros países de cultura occidental, a la vez que también lo es la prevalencia de la disfunción eréctil en sujetos en ese mismo estrato etario. El tratamiento de la disfunción eréctil con sildenafil es propuesto o solicitado cada vez más por un mayor número de sujetos. La potencial coexistencia, en un grupo amplio de individuos, de enfermedad coronaria y de uso de sildenafil tiene implicaciones clínicas y epidemiológicas que el clínico debe conocer. Se presenta aquí un conciso análisis clínico-epidemiológico sobre esta materia.

Palabras clave: Sildenafil, enfermedad coronaria, disfunción eréctil.

ABSTRACT

The prevalence of coronary heart disease in adult and elderly men in Mexico is remarkable as it is the prevalence of erectile dysfunction. The use of sildenafil in the management of the erectile dysfunction is becoming more popular and involves today a great number of middle and advanced-age men. The simultaneous occurrence of ischemic heart disease with the procurement for the use of sildenafil implies peculiar characteristics and potential risks that are relevant since the clinical and epidemiological scopes. We here describe a concise analysis of the clinical and epidemiological implications of sildenafil use in men with coronary disease as we consider them to be relevant for the practitioner.

Key words: Sildenafil, coronary heart disease, erectile dysfunction.

INTRODUCCIÓN

En México se identifica claramente una tendencia al envejecimiento poblacional, así, cuando en 1990 la esperanza de vida general era de 70.83 años, para 1993 fue ya de 71.54, y específicamente al varón correspondía en 1990 una esperanza de vida de 67.92 años y en 1993 era ya de 68.83 años.¹ Además, el número absoluto de hombres mayores de 40 años aumenta en nuestro país: en 1990 eran 7,583,000 y para 1995 se estimaban 9,255,000.² Estos hechos, aunados a la prevalencia de ciertos padecimientos metabólicos, vasculares, neurológicos y psiquiátricos contribuyen a que un segmento considerable de hombres se perciban con disfunción eréctil (DE). Se estima que un 35% de los hombres con edades entre los 40 y 70

años sufre DE moderada o completa.^{3,4} De esta manera puede suponerse que, en México, unos tres millones de hombres en ese rango de edades sufren DE por lo menos moderada.

En términos económicos, si se supone que la cuarta parte de esos tres millones de mexicanos con DE consumieran una tableta de 50 mg de sildenafil cada semana, se gastarían unos \$390,000,000 MN (aproximadamente US Dls \$41,000,000) en un año por ese concepto.

Algunos informes de muertes por eventos cardíacos en usuarios de sildenafil, —entre ellos sujetos en tratamiento antianginoso con nitratos— han provocado inquietud en relación a una posible vinculación causal compartida por el fármaco.⁵

La elevada prevalencia de la enfermedad coronaria (EC) en México, precisamente en el segmento poblacional adulto y de edad avanzada, nos lleva a considerar con gran interés las posibles interacciones que pudieran ocurrir en el enfermo coronario usuario de sildenafil. Téngase en cuenta que las cardiopatías son la

* División de Enseñanza e Investigación. Hospital General del Estado de Sonora (HGES). Hermosillo, Sonora, México.

** Servicio de Cardiología. HGES.

primera causa de mortalidad general en México y que solamente la cardiopatía isquémica cobró 42,516 vidas en 1997, más que las correspondientes a cualquier otra enfermedad individualizada.⁶

A continuación consideraremos algunos puntos de interés que se relacionan, directa o indirectamente, con el empleo de sildenafil en el hombre que padece EC.

FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL SILDENAFIL

El flujo sanguíneo llega al pene a través de las arterias cavernosas y sus ramas, las arterias helicinas, que vierten su torrente en los espacios cavernosos. La erección es, precisamente, la plétora sanguínea de los espacios cavernosos a una presión casi igual a la presión arterial. Esta plétora sucede gracias a la dilatación arterial secundaria a la relajación del músculo liso vascular de los cuerpos cavernosos. La dilatación de los cuerpos cavernosos llenos de sangre comprime las venas de drenaje de manera que se dificulta la salida de la sangre del pene (el llamado mecanismo venooclusivo) sosteniéndose así el aumento del volumen peneano, es decir, la erección.⁷

La relajación del músculo arterial del pene y la erección resultante dependen de la acción del sistema nervioso autónomo a través de una interacción entre efectos parasimpáticos y simpáticos. El principal mediador de la relajación del músculo liso peneano es una de las variedades de óxido nítrico (ON) (conocido también como factor relajante dependiente del endotelio) que es liberado por neuronas, células endoteliales y células del músculo liso peneano a partir de un estímulo sexual. El ON estimula a la enzima guanilciclase para producir el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que actúa como segundo mensajero promoviendo la salida de calcio de la musculatura lisa del pene, la cual se relaja y permite así el acceso de un mayor flujo sanguíneo.^{8,9}

El GMPc se degrada a monofosfato de guanosina no cíclico (GMP) que es inactivo, por lo que la relajación cede, la vasodilatación se revierte y entonces el pene pierde volumen y retorna al estado de reposo o flaccidez. Este proceso de reversión, es decir, la degradación de GMPc a GMP en el pene, depende de la acción de una enzima, la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5).¹⁰

El sildenafil inhibe la acción de la FDE-5, con lo que impide la degradación del GMPc, por lo que se mantiene la vasodilatación del pene y con ello su erección.¹⁰

Efectos cardiovasculares del coito en el varón

El gasto energético cardíaco —y metabólico en general— durante la relación sexual varían de acuerdo a las diferentes características de ésta. La frecuencia cardíaca máxima promedio durante el coito, en hombres sanos, es, según diferentes estudios, de 110 a 130 por minuto y el consumo metabólico promedio es de 2.5 a 3.3 METs aunque se ha visto que alcanza poco más de 5 METs en algunos casos.¹¹ (Un MET es el consumo de 3.5 ml de O₂ por c/kg de peso corporal en un minuto). Así pues, la carga energética que requiere o consume el hombre durante el coito es variable.

En hombres con EC ya identificada, sin estar recibiendo medicación antianginosa, se ha encontrado que la monitorización electrocardiográfica durante el coito revela que la frecuencia cardíaca va de 118 a 185 por minuto al momento del orgasmo y que una tercera parte de ellos puede manifestar cambios isquémicos y, de éstos, la tercera parte tiene dolor precordial y en las otras dos terceras partes la isquemia es silenciosa. En esos estudios se ha visto que prácticamente todos los hombres que tuvieron isquemia durante el coito tuvieron prueba de esfuerzo positiva.¹² Esto avala notablemente la utilidad de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo en hombres con EC en relación a su vida sexual.

Se ha encontrado que en sujetos con EC pueden aparecer diversas arritmias cardíacas durante el coito hasta en un 56% de los casos mientras que sólo el 38% de ellos desarrollan arritmias cuando se someten a prueba de esfuerzo, sin embargo, la exacerbación de la actividad ectópica preexistente es más frecuente durante el esfuerzo en banda sin fin que durante la relación sexual.¹³

En otro estudio se encontró que durante la relación sexual aparecían extrasístoles ventriculares que no eran necesariamente provocables por otros estímulos.¹⁴ Se ha informado que, en hombres con angina de pecho, la frecuencia cardíaca máxima promedio con y sin bloqueador beta adrenérgico durante la relación sexual fue de 82 y 122 por minuto respectivamente. Cuando recibían el bloqueador beta, el dolor precordial durante el acto sexual no ocurría pero cuando no lo recibían sufrían angor,¹⁴ lo que pone de manifiesto, una vez más, el potencial que tiene la relación sexual de facilitar el desarrollo de isquemia miocárdica en el hombre con EC.

Seis de cada mil casos de muerte súbita se relacionan con el acto sexual, lo que significa que la muerte

atribuible al coito es poco frecuente.¹⁵ Se estima que nueve de cada mil casos de infarto miocárdico se inician a partir del coito y se presume que la práctica de ejercicio físico bien dosificado podría reducir el riesgo de que el acto sexual contribuya a precipitar un infarto del miocardio.¹⁷

Debe considerarse que, en general, los estudios cardiovasculares durante el coito se han efectuado bajo condiciones normales o estándar, es decir, durante la relación sexual con la esposa, sin haber ingerido bebidas alcohólicas ni tras una comida copiosa. Y se sabe que el hombre en mayor riesgo es aquél de edad mediana durante una relación extraconyugal.¹⁸

Como la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es capaz de probar al enfermo a un estrés energético similar al del coito, se presume, en general, que si durante la prueba el sujeto alcanza los 5 o 6 METs sin que ocurran arritmias ni aparezcan manifestaciones de isquemia, lo más probable es que ese hombre no esté en riesgo alto de desarrollar isquemia durante el acto sexual normal o en condiciones estándar.¹⁸ Y, por extensión, puede suponerse que, en caso de que el electrocardiograma en esfuerzo no proceda, se puede efectuar un ecocardiograma en estrés con fármaco o marcapasos artificial o bien una exploración nuclear del miocardio durante provocation farmacológica.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DEL SILDENAFIL

El sildenafil produce una leve reducción de la presión arterial: unos 10 mmHg en la sistólica y unos 5 mmHg en la diastólica, con efecto máximo más o menos una hora después de la toma y desvanecimiento del efecto unas cuatro horas después de su administración. Esta acción es similar en los hombres de edad mediana y en los mayores de 65 años y parece no ser dependiente de la dosis, al menos en el rango de 25 a 100 mg (Pfizer, datos no publicados). Es importante considerar que la biodisponibilidad del sildenafil aumenta con la edad, por lo cual, los niveles plasmáticos se incrementan en 40% en pacientes mayores de 65 años; 80% en enfermos con insuficiencia hepática y 100% en sujetos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 30 mL/min).¹⁸ En raras ocasiones hay manifestaciones por descenso tensional ortostático. El sildenafil no ejerce cambios significativos en la frecuencia cardíaca.¹⁸

Como el sildenafil es altamente selectivo para la FDE-5 y ésta no existe en las células miocárdicas, se presume que no ejerce cambios directos en la contrac-

tilidad del miocardio pero considérese que aún no ha sido ampliamente investigado en hombres con insuficiencia cardíaca.

Se han encontrado descensos significativos en el índice de la resistencia vascular sistémica después de una infusión de sildenafil (Pfizer, datos no publicados) y se le reconoce una acción arteriodilatadora y venodilatadora pero su efecto clínico en la presión arterial sistémica generalmente no es significativo cuando se toma solo.

En el enfermo con insuficiencia cardíaca y volumen circulante limítrofe bajo debe asumirse un cuidado especial al considerar la indicación del sildenafil. Igualmente con el paciente con presión arterial fronteira baja.¹⁸

Los efectos adversos atribuibles a la vasodilatación son la cefalea (16%), rubor facial (10%) y rinitis (4%) quizás debida a hiperemia de la mucosa nasal. Ocurren por igual con sildenafil que con placebo casos de mareo (2%) así como de hipotensión e hipotensión postural (2%).¹⁸

Interacción de sildenafil con nitratos y otros fármacos cardiovasculares

La vasodilatación ejercida por los nitratos y otros donadores del ON se ve exagerada cuando se usa concomitantemente sildenafil. Esta interacción puede conducir a cambios hemodinámicos de magnitud tal que pueden amenazar seriamente la función cardiovascular del sujeto e incluso ser fatales.⁵ Esta observación resulta epidemiológicamente muy relevante si se considera la elevada frecuencia con la que se emplean nitratos para la prevención y el alivio de los episodios de angina de pecho en los pacientes con EC. Para dar una idea mencionaremos que se ha calculado que en los Estados Unidos de Norteamérica entre 5 y 6 millones de hombres están en tratamiento habitual con nitratos¹⁹ y, aunque es difícil precisar una cifra correspondiente a México, los usuarios actuales y potenciales de ese tratamiento en nuestro país suman un total nada despreciable.

Se desaconseja categóricamente el uso combinado de sildenafil con cualquier nitrato o donador del ON en un lapso de por lo menos 24 horas. Cuando ya han pasado 24 horas de la última dosis de sildenafil podría considerarse dar algún nitrato pero se recomienda vigilante cautela en las primeras dosis. Ese lapso será mayor cuando se estime que la duración del efecto del sildenafil se haya prolongado por cualquier motivo (p.ej. en la insuficiencia renal o hepática o por interacción medicamentosa).

De igual manera, el paciente que por alguna razón hubiere recibido algún nitrato y planea tomar sildenafil, será advertido de no hacerlo antes de las 24 horas —por lo menos— de la última dosis del nitrato y esto se aplica por igual para la nitroglicerina sublingual aunque su acción sea muy corta pues aún pequeñas cantidades de nitrato circulante podrían generar, en presencia de sildenafil, efectos inconvenientes.¹⁸

Se ha estudiado la interacción de amlodipino -un fármaco antihipertensivo- con sildenafil en sujetos con hipertensión arterial esencial y se encontró que si bien existe una acción aditiva no se produce una acción sinérgica.²⁰ Quizás se efectúen estudios formales que analicen la interacción de sildenafil con otros antihipertensivos pero hasta el momento, con la experiencia acumulada en pacientes que reciben un antihipertensivo (tiazídico, diurético de asa, inhibidor de la ECA, antagonista del calcio y alfa o beta bloqueador) parecen no haberse consignado cambios adversos significativos por reducción exagerada de la presión arterial.¹⁸ No obstante, debe seguirse de cerca la posibilidad de un efecto individual exagerado al recibir sildenafil en presencia de algún antihipertensivo y más especialmente en pacientes que reciben combinaciones de antihipertensivos.

CONSIDERACIONES FINALES

Según los resultados de 21 estudios en doble ciego, con selección de los pacientes al azar, comparativos contra placebo y multicéntricos, el sildenafil es un fármaco eficaz en una buena proporción de pacientes con disfunción eréctil tanto de etiología vasculogénica (p.ej. diabetes mellitus) como neuroreflejo génica (lesión de médula espinal) o psicógena, para lograr y mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria.¹⁸

Los hombres con DE pertenecen mayormente a grupos de edad por arriba de los 40 años, precisamente cuando el riesgo de EC va en aumento. Así pues, existe una vinculación epidemiológica entre la EC y la DE y, por ende, con la posibilidad de procurar el uso de sildenafil. La necesidad que tiene entonces el médico de estar familiarizado con la posible concurrencia de estos aspectos no es, pues, para una aplicación esporádica, sino más bien frecuente.

El médico debe estar advertido de los potenciales riesgos que pudieran existir al prescribir sildenafil en hombres cardiopatas pero a la vez no estar sobrealarmado o inadecuadamente restringido en relación al empleo de sildenafil.

Las siguientes son algunas recomendaciones útiles para el médico:

- a) El tratamiento simultáneo con sildenafil y nitratos o donadores del ON está siempre y formalmente contraindicado.
- b) El médico debe advertir a los pacientes que toman nitratos que no habrán de recibir sildenafil, de igual manera que los usuarios de sildenafil sabrán que no deben recibir nitratos.
- c) Se presume que una prueba electrocardiográfica en esfuerzo es útil para orientar al médico sobre la posibilidad de que su paciente coronario desarrolle isquemia durante el coito. En caso de que la prueba de esfuerzo sea improcedente, podría ser útil un ecocardiograma en estrés con fármacos o bien un gammagrama de perfusión miocárdica farmacológico.
- d) Está descrito que un hombre de edad mediana con EC, en una relación sexual extramatrimonial o después de haber ingerido alcohol o una comida abundante, es el que se encuentra en mayor riesgo de desarrollar isquemia miocárdica transcoital.
- e) Se tendrá precaución al considerar la prescripción de sildenafil en enfermos con insuficiencia cardíaca, especialmente con volumen circulante límite bajo, así como en hombres con presión arterial fronteriza baja. Igualmente en pacientes que reciben antihipertensivos, más aún si están en un régimen combinado o múltiple.
- f) Si un paciente que recibe sildenafil sufre infarto agudo del miocardio se tratará de la manera usual, según describen, por ejemplo, las guías del American College of Cardiology/American Heart Association, excepto que no recibirá nitratos por un lapso de tiempo razonable.
- g) Si un paciente que recibe contemporáneamente sildenafil y nitratos sufre un estado de hipotensión arterial grave deberá considerarse colocarlo en posición de Trendelenburg, administrar cargas intravenosas de líquidos, así como el empleo de algún agonista alfa adrenérgico (quizás un agonista alfa-beta) y, quizás, el empleo de balón de contrapulsación aórtica.
- h) Es necesario un ajuste de la dosis de sildenafil en pacientes que concomitantemente usen potentes inhibidores del citocromo P450 3A4, como eri-

tromicina (200% de incremento en los niveles plasmáticos), antibióticos (ketoconazol e itraconazol), claritromicina y cimetidina.¹⁸

- i) En enfermos con disfunción eréctil grave, el sildenafil es efectivo en el 46 al 73% de los casos.

En conclusión, la detección de cardiopatía en un hombre, incluyendo la EC, no lo excluye necesariamente de tener relaciones sexuales ni de ser tratado con sildenafil: son el estudio del tipo y de la gravedad de la cardiopatía, los fármacos que ya se reciben y los padecimientos asociados, los que en cada caso determinarán quién deberá ser advertido de un riesgo elevado de tener relaciones sexuales y de la existencia de limitaciones o de contraindicación formal para el uso de sildenafil.

La coexistencia de EC y de una potencial procuración de tratamiento con sildenafil surge en nuestro país, como en muchos otros, con ciertas características que la hacen clínica y epidemiológicamente muy relevante de manera que el médico debe contar con un sustento de información suficiente para actuar diligentemente en esta materia.

REFERENCIAS

1. Centro de información y Documentación Empresarial sobre Iberoamérica (CIDEIBER), 1998.
2. INEGI: XI Censo Nacional de Población y Vivienda, 1990, y Censo de Población y Vivienda, 1995.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
4. Zusman RM. Cardiovascular data on sildenafil citrate: Introduction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1C-2C.
5. Summary of Death Reports in Viagra Received from Marketing through 1998. Washington, DC: Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research); 1998.
6. INEGI, SSA/DGEI, 1998.
7. Anderson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
8. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424-31.
9. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dory FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Eng J Med* 1992; 326: 90-4.
10. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75: 725-48.
11. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1745-8.
12. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 835-7.
13. Drory Y, Fisman EZ, Shapira Y, Puines A. Ventricular arrhythmia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 992-4.
14. Johnston BL, Fletcher GF. Dynamic electrocardiographic recording during sexual activity in recent post-myocardial infarction and revascularization patients. *Am Heart J* 1979; 98: 736-41.
15. Jackson G. Sexual intercourse and angina pectoris. *Int Rehabil Med* 1981; 3: 35-7.
16. Ueno M. The so-called coition death. *Jpn J Leg Med* 1963; 17: 330-40.
17. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion: Determinants of Myocardial Infarction Onset study investigators. *JAMA* 1996; 275: 1405.
18. Cheitlin M, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO et al. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease: AHA/ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Card* 1999; 33: 273-82.
19. Mitka M: Viagra leads as rivals are moving up. *JAMA* 1998; 280: 119-20.
20. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ: Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83: 21C-28C.

Dirección para correspondencia:

Dr. Jesús M Canale

Viena 45

P. Centenario

83260 Hermosillo, Sonora, México

Tel: (62)12-18-57. Fax(62)12-18-90

E-mail: jcanale@infosel.net.mx