

REVISIÓN

Seguridad cardiovascular del uso recreativo de cannabis asociado a sildenafil: revisión sistemática



José Olcina Rodríguez^a, Eduardo López Briz^{b,*} y Pablo Olcina Domínguez^c

^a Unidad de Conductas Adictivas, Departamento de Salud de Gandía, Gandía, Valencia, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Recibido el 21 de agosto de 2018; aceptado el 2 de diciembre de 2018

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Sildenafil;
Cannabis;
Uso recreativo;
Seguridad
cardiovascular;
Revisión sistemática

Resumen

Objetivos: La utilización con fines recreativos de sustancias de abuso asociadas a algunos medicamentos también empleados en estos contextos obliga al profesional a conocer la posibilidad de interacciones entre ambos. El objetivo de la presente revisión sistemática es actualizar la información disponible sobre la seguridad cardiovascular de la asociación de cannabis y sildenafil.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, PreMedline, Medline, Embase, ChemID, HSRPROJ, POPLINE y TOXLINE, desde el inicio de las bases de datos hasta el 1 de marzo del 2018 con los términos clave «sildenafil», «vardenafil», «tadalafil», «phosphodiesterase inhibitors» y «cannabis», combinándolos y cruzándolos mediante operadores booleanos con «adverse effects» y «cardiovascular». No se restringió por idioma ni por tipo de estudio.

Resultados: Se encontraron 13 publicaciones, de las cuales 5 analizaban la combinación de cannabis y sildenafil como un nuevo estilo de uso recreativo, no médico, del consumo conjunto de ambas sustancias, pero solo 3 lo relacionaban con alteraciones cardíacas: un infarto posterior sin onda Q, otro sin elevación ST y un síndrome coronario agudo.

Conclusiones: La gravedad de los eventos cardiovasculares de sildenafil asociado a cannabis obliga al profesional a tenerlos en cuenta ante cuadros de miocardiopatía isquémica de difícil filiación.

© 2019 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez.edubri@gva.es (E. López Briz).

KEYWORDS

Sildenafil;
Cannabis;
Recreational
marijuana;
Cardiovascular
safety;
Systematic review

Cardiovascular safety of the recreational use of cannabis associated to sildenafil: Systematic review

Abstract

Objectives: The recreational use of drugs of abuse associated to therapeutically used drugs in sexual contexts forces the health care professional to know the possibility of drug-drug interactions among them. The aim of this review is updating the available information on cardiovascular safety of recreational use of sildenafil and cannabis.

Materials and methods: A systematic search in databases PubMed, PreMedline, Medline, Embase, ChemID, HSRPROJ, POPLINE and TOXLINE, from the start of the databases until to March 1, 2018 was made. Search terms were "sildenafil", "vardenafil", "tadalafil", "phosphodiesterase inhibitors" and "cannabis", combining and crossing them by means of Boolean operators with "adverse effects" and "cardiovascular". No restrictions for language or type of study were made.

Results: Thirteen papers were found, 5 out of them analyzed cannabis and sildenafil combination as a new style of recreational non-medical use. Only 3 papers related sildenafil-cannabis association with cardiovascular events: one posterior myocardial infarction without Q wave, one myocardial infarction without ST elevation and one acute coronary syndrome.

Conclusions: Severity of sildenafil-cannabis-related cardiovascular events forces the healthcare professionals to take them into account and considering them in clinical pictures of an ischemic cardiomyopathy hard to classify.

© 2019 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las llamadas «drogas recreativas» son un grupo de sustancias cuya característica común es su utilización en un contexto de ocio y de interacción social, fundamentalmente los fines de semana¹. No hay entre ellas nexos de unión químicos ni farmacológicos, lo que hace su clasificación sistemática sumamente laxa. Dentro de este grupo, se incluyen tanto drogas de abuso de las que podríamos considerar clásicas (alcohol, tabaco, cannabis, cocaína, LSD), como de las denominadas emergentes (anfetaminas, mefedrona, quetamina, gammahidroxibutirato, nitrito de amilo) o incluso algunos fármacos (alprazolam, metilfenidato).

Este nuevo modelo de abuso de sustancias va ligado fundamentalmente a sectores más jóvenes de la población y a ambientes donde la música desempeña un papel importante, como bares de copas y discotecas, de donde ha tomado su nombre de *clubbing* en inglés¹.

Un caso particular de este uso recreativo de drogas lo constituye el fenómeno que se conoce como *chemsex* (por contracción de las palabras inglesas *chemical* y *sex*), consistente en la práctica de sexo entre hombres bajo la influencia de ciertas drogas psicoactivas, principalmente mefedrona, gammahidroxibutirato, gammabutirolactona o metanfetamina, con objeto de disminuir las inhibiciones y la fatiga y aumentar el placer sexual². Aparte de los riesgos asociados al uso combinado de las sustancias mencionadas y a los efectos sobre el organismo de la duración de las sesiones (en ocasiones hasta 72 h sin comer ni dormir), las enfermedades de transmisión sexual representan también un notable peligro potencial, puesto que en estas sesiones es muy frecuente el sexo sin protección³.

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (I5PD) son un grupo de medicamentos utilizados casi exclusivamente para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE). El primero de la serie fue sildenafil, al que posteriormente se han ido añadiendo otros fármacos del grupo, como vardenafil o tadalafil. Desde su introducción en terapéutica en 1998 han sido objeto de un intenso uso clínico y de una alta penetración social, que ha convertido a la llamada «pastilla azul» o «la viagra» en uno de los medicamentos más populares, atribuyéndosele además propiedades incrementadoras del rendimiento sexual⁴.

Muy poco tiempo después de la comercialización de sildenafil ya pudo constatar un uso inapropiado en conjunción con drogas recreativas como nitritos o metilendioximetanfetamina (MDMA), que llevó a las autoridades de diversos países a emitir alertas acerca de su posible peligrosidad⁴. Aunque es difícil conocer exactamente la prevalencia de consumo del uso combinado de sildenafil u otros I5PD y drogas psicoactivas, debido a los ambientes y el ámbito de confidencialidad en que se produce el consumo, algunos estudios han intentado profundizar en estos aspectos. La mayor parte de ellos han constatado el uso combinado de sildenafil con drogas recreativas como MDMA, gammahidroxibutirato, quetamina o alguna otra de las consideradas *club drugs*^{4,5}, pero se conoce muy poco acerca del uso combinado con cannabis, a pesar de ser esta la droga de abuso de uso más prevalente.

En un estudio realizado en consultas externas de medicina familiar y urología en el Brooklyn Hospital Center se distribuyó un cuestionario anónimo a 231 usuarios de sildenafil de entre 18 y 80 años. La prevalencia de la DE en la muestra total de estudio fue del 40,3% (n = 93). De aquel-

los sin DE, el 76% (n = 105) admitió el consumo de cannabis, en comparación con el 7,5% (n = 7) de los sujetos que presentaban esta condición. Los autores concluyeron que el uso ilícito de cannabis es un fuerte predictor del uso recreativo de sildenafil en pacientes sin DE⁶.

En otro trabajo⁷ se entrevistó a usuarios de clubes nocturnos a los que acudían hombres que tenían sexo con hombres y se les preguntó sobre el uso de drogas recreativas y sildenafil durante su vida y en el año anterior a la encuesta. De un total de 313 personas encuestadas durante 4 noches, 282 (90,1%) eran varones y 248 (79,2%) practicaban sexo con hombres. Las drogas recreativas cuyo uso se reconoció fueron: mefedrona (74,1%), cocaína (61,3%), MDMA/éxtasis (59,2%), gammahidroxibutirato/gammabutirolactona (52,8%), cannabis (51,8%) y quetamina (50%). De toda la muestra, 136 (49,1%) hombres que tenían sexo con hombres frente a 6 (18,8%) personas que no practicaban esta conducta, informaron del uso indebido de sildenafil alguna vez durante el año anterior a la encuesta y 161 (64,9%) informaron el uso indebido de sildenafil alguna vez en su vida. Este estudio demuestra una alta prevalencia de uso indebido de sildenafil en una población que consume grandes cantidades de drogas recreativas, a lo que se añade la improbabilidad de que esta población, en su mayoría joven, tenga una DE subyacente como una razón para el uso terapéutico de sildenafil.

Admitiendo, por tanto, esta realidad de consumo combinado, nos hemos propuesto en este trabajo analizar de manera sistemática la bibliografía actual para valorar los riesgos implícitos en el consumo combinado de ambas sustancias.

Material y métodos

Se llevó a cabo una revisión en las bases de datos PubMed, PreMedline, Medline, Embase, ChemID, HSRPROJ, POPLINE y TOXLINE, desde el inicio de las bases de datos hasta el 1 de marzo del 2018 con los términos clave «*sildenafil*», «*vardenafil*», «*tadalafil*», «*phosphodiesterase inhibitors*» y «*cannabis*», combinándolos y cruzándolos mediante operadores booleanos con «*adverse effects*» y «*cardiovascular*». No se restringió por idioma ni por tipo de estudio. Se revisó la bibliografía de los artículos encontrados con objeto de hacer seguimiento de las referencias.

Resultados

Con la estrategia de búsqueda establecida, se hallaron 13 publicaciones, de las cuales solo 5 analizaban la combinación de cannabis y sildenafil como un nuevo estilo de uso recreativo, no médico, del consumo conjunto de ambas sustancias. De ellas, 3 relacionaban el uso combinado de cannabis y sildenafil con alteraciones cardíacas relacionadas con dicho consumo. Todas ellas eran comunicaciones de casos clínicos.

McLeod et al.⁸ describieron el caso de un paciente de 41 años sin antecedentes de DE ni de cardiopatía isquémica, no fumador ni diabético, normotenso y normolipémico, que desarrolló un infarto posterior sin onda Q 12 h después de ingerir sildenafil y consumir cannabis. Arora et al.⁹, por su parte, comunicaron el caso de un paciente similar al

del caso anterior, en el que se desarrolló un infarto agudo de miocardio sin elevación ST 36 h tras fumar marihuana e ingerir 2 comprimidos de sildenafil con fines recreativos. En este último caso, parece menos clara la relación del evento cardiovascular con la asociación de cannabis más sildenafil, dado que el paciente estaba en tratamiento con amlodipino, que pudo aumentar los efectos hipotensores de sildenafil¹⁰.

Lee et al.¹¹ publicaron también un caso de síndrome coronario agudo inducido por consumo combinado de cannabis y sildenafil. Se trataba de un hombre de 42 años de edad que acudió al servicio de urgencias con un fuerte dolor torácico continuo que irradiaba a ambos brazos, seguido de náuseas y sudoración excesiva. El dolor había comenzado poco después de haber fumado 2 cigarrillos de cannabis asociados a 50 mg de sildenafil y posterior actividad sexual. El único factor distorsionador del proceso indicado de uso de sildenafil previo a la relación sexual fue el consumo de cannabis.

Discusión

Ante la realidad del consumo de cannabis y la despenalización o legalización de su uso en algunas zonas del planeta, se postula que tanto su consumo recreativo como su uso terapéutico van a ir aumentando en los próximos años, motivo por el cual los clínicos deben conocer a fondo las formas modernas de su consumo, así como sus interacciones, entre las que se ha revisado la relacionada con el sildenafil y su posible repercusión cardiovascular.

Aunque los ISPD fueron investigados en principio como antianginosos, los efectos adversos más conocidos de este grupo de medicamentos recaen fundamentalmente sobre la esfera cardiovascular¹². Casi desde los comienzos de su utilización, se advirtió acerca del uso combinado de sildenafil con nitratos u otros donantes de óxido nítrico (p. ej., nitrito de amilo o *poppers*) como una causa potencial de hipotensión grave¹³ y se contraindicó su uso conjunto. La evidencia actual, sin embargo, no parece tan clara y únicamente parece necesaria una separación de 10-12 h entre ambos tipos de fármacos¹⁴.

Por su parte, los efectos fisiopatológicos del consumo de cannabis y su relación con los eventos cardiovasculares adversos también son conocidos^{15,16}.

Dado el perfil de seguridad cardiovascular de ambos agentes, y lo prevalente de su uso, resulta interesante y necesario conocer la contribución relativa del consumo de cannabis cuando se combina con sildenafil en la patogénesis del síndrome coronario agudo.

Con el aumento en el abuso de sustancias, la incidencia de infarto agudo de miocardio en la población más joven ha ido también en aumento. Tradicionalmente, ha sido la cocaína la sustancia que más se ha relacionado con el infarto agudo de miocardio pero no puede descartarse el cannabis como factor desencadenante. En un estudio de 2001¹⁷, se entrevistó a 3.882 pacientes (1.258 mujeres) con infarto agudo de miocardio, en un promedio de 4 días después del inicio del infarto. Se valoró el uso reportado de marihuana en la hora anterior a los síntomas del inicio del infarto y se comparó con datos de control. Se llegó a la conclusión de que el riesgo resultó casi 5 veces mayor en los 60 min posteriores al consumo de marihuana, disminuyendo rápidamente a partir de entonces.

El sildenafil se metaboliza predominantemente por el citocromo P450 3A4 y sus efectos pueden, por lo tanto, ser potenciados por los inhibidores de dicho citocromo¹⁸. El cannabidiol, uno de los componentes principales del cannabis, es un potente inhibidor de esta isoenzima¹⁹, por lo que su utilización conjunta con sildenafil podría potenciar los efectos de este, especialmente en el ámbito cardiovascular.

Los receptores cannabinoides están presentes en una gran variedad de tejidos del organismo, como cerebro, corazón, vasos sanguíneos, bazo y sistema inmunitario, y, como es sabido, su consumo aumenta la actividad simpática a la vez que disminuye la actividad parasimpática, produciendo taquicardia y aumento de la contractilidad miocárdica. Además, el cannabis fumado se asocia con un aumento en la carboxihemoglobina, lo que provoca una disminución de la capacidad de transporte de oxígeno²⁰⁻²². Por lo tanto, el síndrome coronario agudo asociado al cannabis podría ser el resultado de una mayor demanda de oxígeno que no llega a ser satisfecha, con el consecuente déficit de su aporte al miocardio²⁰⁻²². Todo ello, junto a una disminución de la presión arterial debida al aumento de las concentraciones de sildenafil por inhibición de su metabolismo por parte del cannabidiol¹⁹, podría explicar la aparición de síntomas y la isquemia miocárdica en individuos vulnerables, llegando a provocar incluso la muerte súbita.

Conclusiones

Aunque raros, la gravedad de los eventos cardiovasculares asociados al consumo conjunto en contextos recreativos de cannabis y sildenafil obliga a los profesionales de la salud a tomar en consideración la posible interacción. La alta prevalencia del consumo de ambas sustancias por separado y su posible asociación recomienda la realización de estudios epidemiológicos a gran escala para definir con claridad los riesgos asociados a esta práctica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Calafat A, Juan M. De la etiología a la prevención del uso y abuso de drogas recreativas. *Adicciones*. 2003;15 Supl. 2:261-87.
- McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? *BMJ*. 2005;351:h5790.
- Dolengevich-Segal H, Rodríguez-Salgado B, Ballesteros-López J, Molina-Prado R. Chemsex. Un fenómeno emergente. *Adicciones*. 2017;29:207-9.
- Smith KM, Romanelli F. Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. *J Am Pharm Assoc*. 2005;45:63-75.
- Martín Morales A. Uso no prescrito de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iFDE5) e Internet. *Rev Int Androl*. 2007;19:82-7.
- Eloi-Stiven ML, Channaveeraiah N, Christos PJ, Finkel M, Reddy R. Does marijuana use play a role in the recreational use of sildenafil? *J Fam Pract*. 2007;56:E1-4.
- Chan WL, Wood DM, Dargan PI. Significant misuse of sildenafil in London nightclubs. *Subst Use Misuse*. 2015;50:1390-4.
- McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clin Cardiol*. 2002;25:133-4.
- Arora S, Goyal H, Aggarwal P, Kukar A. ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries —it is not always cocaine. *Am J Emerg Med*. 2012;30, 2091.e3-5.
- 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(5A):21C-8C.
- Lee KB, Song BG, Kang GH, Park YH. Cannabis smoking and sildenafil citrate induced acute coronary syndrome in a patient with myocardial bridge. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13:180-1.
- Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev*. 2018;6:242-52.
- Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:766-78.
- Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F, Salonia A. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:141-52.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *Br J Psychiatry*. 2001;178:101-6.
- Caldicott DG, Holmes J, Roberts-Thomson KC, Mahar L. Keep off the grass: Marijuana use and acute cardiovascular events. *Eur J Emerg Med*. 2005;12:236-44.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103:2805-9.
- Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell R, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:273-82.
- Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: Role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sciences*. 2011;88:730-6.
- Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int*. 2001;124:200-3.
- Lindsay AC, Foale RA, Warren O, Henry JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *Int J Cardiol*. 2005;104:230-2.
- Fisher BA, Ghuran A, Vadmalai V, Antonios TF. Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: A case report and review of the literature. *Emerg Med J*. 2005;22:679-80.