

## Repercusión Cardiovascular, con y sin Alcohol, del Carbonato de Lodenafila, un Nuevo Inhibidor de la PDE5

Adauto Carvalho Silva<sup>1</sup>, Odaly Toffoletto<sup>2</sup>, Luiz Antonio Galvão Lucio<sup>3</sup>, Paula Ferreira dos Santos<sup>1</sup>, Jorge Barros Afiune<sup>3</sup>, João Massud Filho<sup>2</sup>, Sergio Tufik<sup>1</sup>

Unidade de Farmacocinética Biocrom<sup>1</sup>; Newco Trials Pesquisa Científica Ltda<sup>2</sup>; Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA<sup>3</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La disfunción eréctil afecta a un gran número de hombres en el mundo y los inhibidores de PDE5 (iPDE5) están entre los principales métodos de tratamiento de estos pacientes. El consumo social de alcohol y el acto sexual presentan una relación considerable. Por lo tanto, puede ocurrir una asociación entre alcohol e iPDE5. El carbonato de lodenafila es un nuevo iPDE5 desarrollado por una empresa brasileña.

**Objetivo:** Evaluar la repercusión cardiovascular del carbonato de lodenafila, asociado o no al alcohol, así como las alteraciones en la farmacocinética que esta asociación pueda determinar.

**Métodos:** Estudio realizado con 15 voluntarios sanos que recibieron en momentos diferentes el carbonato de lodenafila (CL) en la dosis de 160mg en ayunas, CL (160 mg) con alcohol, o solamente placebo. Estos pacientes fueron monitoreados por 24 horas, siendo evaluado el cuadro clínico, la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC), el intervalo QT y también los datos de farmacocinética.

**Resultados:** El carbonato de lodenafila, aisladamente o asociado con alcohol, no determinó alteraciones clínicas significativas en la PA o FC, aunque se haya registrado una disminución de la PA estadísticamente significativa después de 4 horas en los voluntarios que recibieron medicamento y alcohol, así como un aumento de la FC después de 6 horas en los pacientes que recibieron el CL. El análisis del intervalo QT corregido no mostró alteración significativa. El alcohol aumentó la biodisponibilidad del medicamento en un 74%. Se registraron sólo 2 quejas de cefalea leve, posiblemente asociada al medicamento.

**Conclusión:** El carbonato de lodenafila, aun asociado al alcohol, no determinó repercusiones clínicas importantes en la PA, FC, o alteraciones en el intervalo QTc; la ingestión con alcohol, a su vez, aumentó significativamente su biodisponibilidad. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 152-158)

**Palabras clave:** Disfunción eréctil, riesgo atribuido, consumo de bebidas alcohólicas, sistema cardiovascular, inhibidores de fosfodiesterasa.

### Introducción

La disfunción eréctil (DE) es un problema de causa multifactorial<sup>1</sup>, vinculada no sólo a factores psicológicos, sino también orgánicos<sup>2</sup> y medicamentosos<sup>3</sup>. Se estima que un 39% a un 67% de los hombres entre 40 y 70 años sufren de algún grado de DE, de los cuales el 10% sufre de DE completa<sup>4</sup>. El tratamiento de la DE incluye desde tratamientos psicoterápicos y uso de diversos agentes de acción local y/o sistémica, hasta cirugías para implante de prótesis. Recientemente, inhibidores específicos de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE5), isoenzima altamente concentrada en el cuerpo cavernoso del pene, fueron introducidos en la terapia oral de la DE,

conduciendo a una mejora significativa en la calidad de vida de esos pacientes.

Aunque los inhibidores de la PDE5 puedan desencadenar algunos efectos hemodinámicos derivados de la vasodilatación que proporcionan, las dosis terapéuticas producen efectos leves y pasajeros sobre la presión arterial<sup>5,6</sup>.

El carbonato de lodenafila (CL) es un dímero constituido por dos moléculas de lodenafila enlazadas por un puente de carbonato, que se comporta, por lo tanto, como una prodroga, liberando la lodenafila como metabolito activo. Este nuevo inhibidor de la PDE5 fue desarrollado enteramente por una empresa brasileña. Los estudios preclínicos y clínicos demostraron su baja toxicidad, seguridad y eficacia en el tratamiento de la DE<sup>7-16</sup>.

El alcohol es ampliamente consumido en Brasil. Cerca del 69% de la población consumió esta sustancia en algún momento de su vida. El alcohol tiene efectos hemodinámicos complejos, causando vasodilatación<sup>18</sup> por acción directa en

**Correspondencia:** Jorge Barros Afiune •

Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847 - 05581-001, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: jorgeafiune@crystalia.com.br

Artículo recibido el 28/05/08; revisado recibido el 05/09/08; aceptado el 18/09/08.

el tono de la musculatura lisa vascular<sup>19</sup> y actuando también a través del sistema del óxido nítrico<sup>20,21</sup>. Su efecto sobre la presión arterial es bifásico, causando un aumento inicial y, posteriormente, una caída sostenida<sup>22,23</sup>.

Independientemente del uso de iPDE5, el consumo social de alcohol está bastante relacionado al acto sexual<sup>24</sup>. Muchas veces el alcohol puede ser visto como un “facilitador” para la relación entre las personas, pues, cuando se consume en pequeñas cantidades, puede causar euforia. No obstante, cuando se consume de forma aguda, en grandes cantidades, presenta una acción sedante, actuando como un potente depresor del sistema nervioso central. En estos casos, el hombre presentará dificultad para tener o mantener la erección, dificultad directamente relacionada con la intoxicación alcohólica aguda. Hombres que son alcohólicos crónicos pueden desarrollar un cuadro de neuropatía sacral, que conduce a impotencia de origen alcohólico<sup>23</sup>.

En este contexto, vimos la necesidad de estudiar la interacción entre el alcohol y el carbonato de lodenafila *in vivo*, en la medida que puede ocurrir eventual asociación medicamentosa entre alcohol e iPDE5.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar, en voluntarios sanos, el potencial del carbonato de lodenafila para provocar alteración hemodinámica y arritmias, sea ingerido aisladamente o asociado con alcohol; se pretende evaluar también la presencia o ausencia de interacción farmacocinética entre las sustancias.

## Métodos

### Diseño del estudio

Este estudio - abierto, cruzado, aleatorio, controlado por placebo - fue conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación ANVISA. Su protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP). Todos los individuos fueron voluntarios y firmaron el término de consentimiento libre e informado antes de participar en el estudio.

Criterios de inclusión: edad entre 18 y 45 años; peso corporal > 50 kg e índice de masa corporal (IMC) entre 19 y 28 kg/m<sup>2</sup>; capacidad de comprensión y concordar en firmar el término de consentimiento libre e informado; ser saludable de acuerdo con su historia y exámenes realizados como máximo 90 (noventa) días antes del inicio del protocolo; ser seronegativo para VIH 1 y 2, hepatitis B y C, presentar valores normales para hemoglobina, conteo diferencial y total de leucocitos; presentar valores normales para los tests bioquímicos (creatinina, urea, TGO, TGP, Gama GT, proteína total, ácido úrico, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa e indirecta, glucemia en ayunas, colesterol total y fracciones y triglicéridos) y examen de orina normal.

Criterios de exclusión: historia de alergia al carbonato de lodenafila y drogas correlacionadas; evidencias, en los exámenes clínicos o de laboratorio, de disfunción orgánica o cualquier desvío clínicamente significativo de la normalidad; historia de enfermedad, sea gastrointestinal, hepática,

renal, cardiovascular, pulmonar, neurológica, hematológica, diabetes o glaucoma; historia de enfermedad psiquiátrica que pudiera impedir el juicio adecuado para firmar el término de consentimiento; fumadores regulares o ex-fumantes que pararon hace menos de 1 (un) año; historia de uso de drogas psicotrópicas o de consumo excesivo de alcohol (más de dos unidades de bebida alcohólica por día, siendo una unidad equivalente a 1 vaso de cerveza o vino o 1 dosis de bebida destilada) o, además, que presentaran dificultad para abstenerse durante el estudio; uso de sustancias moduladoras de la actividad microsomal hepática en los 30 (treinta) días precedentes al estudio; participación en ensayos clínicos en los 3 (tres) meses precedentes; donación de sangre (>500 ml) en los 3 (tres) meses precedentes; individuos sin acceso venoso adecuado (brazo derecho o izquierdo) para la recolección de 68 (sesenta y ocho) muestras de sangre.

### Tratamientos

Los siguientes tratamientos fueron administrados después de por lo menos 10 horas de ayuno, en un diseño cruzado y aleatorio, separados por un intervalo de 3 días.

- *Tratamiento A (trt A)* - Dosis única oral de 160 mg (2 comprimidos de 80 mg) de carbonato de lodenafila. Después de 30 minutos, los voluntarios recibieron 200 ml del diluyente de la bebida alcohólica.

- *Tratamiento B (trt B)* - Dosis única oral de 160 mg (2 comprimidos de 80 mg) de carbonato de lodenafila. Después de 30 minutos, los voluntarios recibieron 0,5 mg/kg de alcohol diluido hasta un volumen final de 200 ml.

- *Tratamiento C (trt C)* - 2 comprimidos de placebo. Después de 30 minutos, los voluntarios recibieron 200 ml del diluyente de la bebida alcohólica.

Tanto los comprimidos de carbonato de lodenafila como los de placebo fueron ingeridos con 200 ml de agua a temperatura ambiente. La cantidad de alcohol ajustada por peso se diluyó con jugo de fresa comercial, sin azúcar, hasta un volumen final de 200 ml. La administración del alcohol se planificó para que el pico plasmático de la lodenafila y del alcohol coincidieran, de forma de maximizar la interacción entre ambos. Los voluntarios permanecieron sentados durante las 4 horas siguientes a la ingestión del medicamento. Se sirvieron comidas estandarizadas después de 4, 7, 11, 13 y 23 después de la dosis. Los voluntarios permanecieron internados hasta 24 horas después de la dosis en cada período y fueron dispensados después del examen clínico. Durante todo el período de internación se monitoreó el cuadro clínico y las posibles quejas de los individuos. Una semana después del término del estudio, se realizaron exámenes de seguridad.

A fin de efectuar la evaluación cardiovascular, el electrocardiograma fue registrado continuamente por 24 horas (Holter), iniciando el registro 30 minutos antes de la administración del medicamento o placebo. En los 15 voluntarios se analizaron frecuencia cardíaca y ocurrencia de arritmias. La dinámica del intervalo QT se analizó en 13 de estos voluntarios, a partir de los cuales se obtuvieron valores del intervalo QT corregido (QTc). Además de ello, la presión arterial se registró cada 2 horas, por medida manual con aparatos de columna de mercurio.

### Recolección de sangre y determinación de lodenafila

Se recolectaron muestras de sangre 0,5 horas antes de la dosificación y 0,33; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 6; 8; 10; 12; 16 y 24 horas después de la dosis, en tubos conteniendo K<sub>3</sub>EDTA, para determinación de la concentración plasmática de lodenafila y alcohol. Las muestras fueron centrifugadas a 4°C por 10 minutos; el plasma se separó y se almacenó en tubos de polipropileno a -20°C, dentro de, como máximo, 1 hora después de recolección. La determinación de lodenafila se realizó por método desarrollado y validado en nuestro laboratorio, por medio de HPLC acoplado a un espectrómetro de masas (triple cuadrupolo, Micro Mass). El método es lineal entre 1 y 2000 mg/ml, y el coeficiente de variación intra día y entre días fue menor que el 7%. La concentración plasmática de alcohol se determinó por CGMS (cromatografía gaseosa y espectrometría de masa).

### Análisis estadístico de los resultados

Los datos se analizaron mediante ANOVA factor único, utilizando el procedimiento de Tukey-Kramer cuando fue necesario, o el test *t* de Student pareado (Excel; Microsoft Corp, Redmond, Wash), cuando resultó apropiado. Valores de *P*<0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

## Resultados

### Población del estudio

Fueron incluidos y completaron el estudio 15 voluntarios del sexo masculino. El promedio (mín; máx) de edad fue de 29,7 años (21; 41) y el de peso fue 70,1 kg (60,7; 79,8); el promedio de altura fue 1,73 m (1,65; 1,80), al tiempo que el de IMC fue 23,5 kg.m<sup>2</sup> (21,8; 26,1).

### Resultados de Farmacodinamia

#### Presión arterial

Los valores basales [promedio ± desviación estándar

(SD) en mmHg] y aquellos registrados entre los grupos del trt A (114,3±10,2), trt B (113,6±8,5) y trt C (113,2±7,5) no presentaron diferencias estadísticas entre sí (ANOVA, *p*> 0,05) (tabla 1). La presión arterial (PA) se observó en cada tratamiento durante 24 horas tras la administración del carbonato de lodenafila (figura 1). ANOVA indicó alteración de PA en el tiempo de 4 horas después de la dosis (*p*<0,05; tabla 2), mientras que el test Tukey-Kramer indicó que la PA fue más baja en el trt B (carbonato de lodenafila + alcohol) (106,7±8,2) que en los tratamientos A (carbonato de lodenafila) (117,3±10,5) y C (placebo) (118,9±10,7), los cuales no difieren entre sí.

### Frecuencia cardíaca

En cada tratamiento, la frecuencia cardíaca (FC) fue monitoreada durante 24 horas después de la administración del carbonato de lodenafila (figura 2). Los valores basales [promedio±SD en latidos/minuto (lpm)] fueron: en el trt A, 61,7±7,8; en el trt B, 63,2±7,2; y en el trt C, 67,8±7,7. Se detectó diferencia estadística entre los grupos sólo en el tiempo de 6 horas después de la dosis (ANOVA, *p*<0,05). El test Tukey-Kramer indicó que los promedio de las frecuencias cardíacas en los tratamientos A (71,1±9,4) y B (78,1±13,2) fueron estadísticamente mayores con relación al tratamiento placebo (61,9±5,9) (tabla 2), aunque A y B no difiriesen entre sí.

### Intervalo QTc máximo

La dinámica del intervalo QTc fue analizada en 13 voluntarios. El intervalo QTc máximo fue de (promedio±SD) 451±19 msec, 453±20 msec y 458±23 msec, respectivamente para los tratamientos C (placebo), A (carbonato de lodenafila) y B (carbonato de lodenafila + alcohol). El análisis de varianza no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos (*p*=0,6332). La figura 3 muestra el diagrama de caja del intervalo QTc máximo de los tratamientos; ya la figura 4 presenta la correlación entre el QTc máximo y la concentración sérica de lodenafila.

Tabla 1 - Valores basales de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica

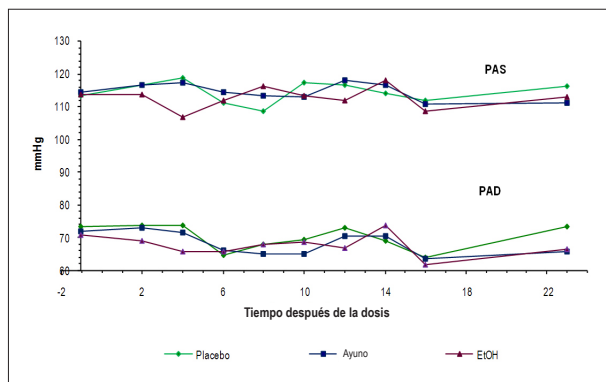
Parámetro	trt A	trt B	trt C	ANOVA (p)
	160 mg CL	160 mg CL + 0,5 g/kg alcohol	placebo	
PA sistólica basal (mmHg)				
Promedio±SD (CV)	114,3±10,2 (10,2)	113,6±8,5 (7,4)	113,2±7,5 (6,6)	0,9380
(mediana) (mín-máx)	(114) (101-132)	(113) (102-129)	(113) (100-127)	
PA diastólica basal (mmHg)				
Promedio±SD (CV)	72,1±7,8 (10,8)	70,9±7,3 (10,3)	73,3±8,1 (11,1)	0,6991
(mediana) (mín-máx)	(69) (62-83)	(70) (59-83)	(71) (62-90)	
Frecuencia cardíaca basal (lpm)				
Promedio±SD (CV)	61,7±7,8 (12,6)	63,2±7,2 (11,5)	67,8±7,7 (11,4)	0,0823
(mediana) (mín-máx)	(62) (51-78)	(63) (52-77)	(67) (57-81)	

CL - carbonato de lodenafila, CV - coeficiente de variación.

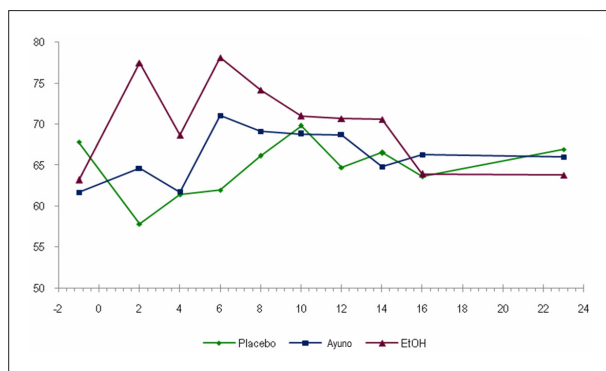
**Tabla 2 - Valores del tiempo en que fue encontrada diferencia estadística en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica**

Parámetro	trt A	trt B	trt C	ANOVA (p)
	160 mg CL	160 mg CL + 0,5 g/kg alcohol	placebo	
PA sistólica				
4 horas después de la dosis				
Promedio±SD	117,3±10,5 (10,5)	106,7±8,2 (7,7)	118,9±10,7 (9,0)	0,003*
(mediana) (mín-máx)	(120) (94-134)	(105) (93-123)	(119) (95-136)	
PA diastólica				
4 horas después de la dosis				
Promedio±SD	71,5±8,5 (11,9)	65,8±8,7 (13,2)	73,7±9,2 (12,4)	0,0482*
(mediana) (mín-máx)	(70) (60-84)	(54) (51-81)	(74) (59-86)	
Frecuencia cardíaca				
6 horas después de la dosis				
Promedio±SD	71,1±9,4 (13,2)	78,1±13,2 (16,8)	61,9±5,9 (9,5)	0,0003†
(mediana) (mín-máx)	(72) (56-86)	(75) (62-98)	(61) (50-72)	

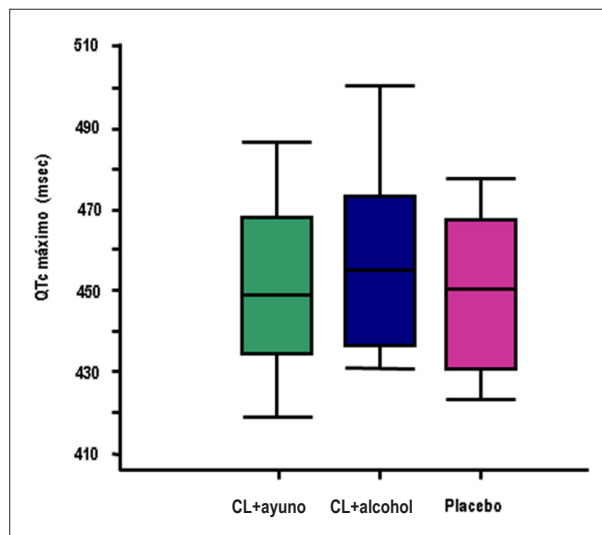
Después del análisis de varianza (ANOVA) los grupos se compararon dos a dos, utilizando el procedimiento de Tukey-Kramer. CL - carbonato de lodenafila, CV - coeficiente de variación. \* tratamiento B difiere del tratamiento A y del tratamiento C; los tratamientos A y C no difieren entre sí. † tratamientos A y B difieren del tratamiento C, pero no difieren entre sí.



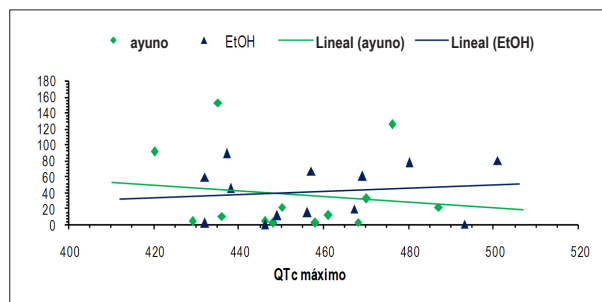
**Fig. 1 - PAS y PAD promedio en los tres tratamientos, durante 24 horas. PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica.**



**Fig. 2 - Frecuencia cardíaca promedio en los 3 tratamientos, durante 24 horas.**



**Fig. 3 - Intervalo QTc promedio en los tres grupos. ANOVA, p=0,6332. CL - carbonato de lodenafila.**



**Fig. 4 - Correlación entre el intervalo QTc máximo y la concentración sérica de lodenafila.**

### Resultados de farmacocinética

La concentración máxima de alcohol (C<sub>máx</sub>) se alcanzó 30 minutos después de la ingestión [ $1,1 \pm 0,2$  mg/ml; Coeficiente de variación (CV) 20%]. El hecho de administrar el alcohol 30 minutos después de la ingestión del carbonato de lodenafila posibilitó que ambas sustancias alcanzaran su C<sub>máx</sub> en momentos muy próximos (1 hora), lo que permitió una evaluación en condiciones de concentración máxima de alcohol y lodenafila. Comparando los tratamientos A y B, se observa que la ingestión de alcohol (trt B) no sólo aumentó la C<sub>máx</sub> de lodenafila (promedio  $\pm$  SD) - trt A  $158 \pm 108$  ng/ml vs trt B,  $210 \pm 123$  ng/ml,  $p=0,0138$  -, sino también el área bajo la curva (AUC<sub>0-24</sub>) (promedio  $\pm$  SD) - trt A,  $528 \pm 380$  vs trt B,  $922 \pm 758$  ng-h/ml,  $p=0,0082$ . La figura 5 muestra el perfil farmacocinético de la lodenafila, en 24 horas, cuando se ingiere sin alcohol (trt A), con alcohol (trt B) y también del alcohol dosificado aisladamente en las primeras 4 horas.

### Eventos adversos

Durante las 3 internaciones, en que los pacientes recibieron el carbonato de lodenafila (160 mg) en ayunas o carbonato de lodenafila (160 mg) con alcohol o incluso el placebo, hubo 3 relatos de eventos adversos, en pacientes diferentes. Un relato fue de cefalea leve, después de la administración de placebo. Los otros dos también fueron de cefalea leve, en pacientes que recibieron el tratamiento B (CL y alcohol). No hubo necesidad de utilización de analgésico en ninguno de los casos, con recuperación completa.

### Discusión

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) presentan una acción vasodilatadora. No obstante, cuando se utilizan en dosis terapéuticas para el tratamiento de la DE, generalmente no causan hipotensión clínicamente significativa<sup>25-27</sup>.

El uso concomitante de alcohol y de inhibidores de PDE-5 puede ocurrir y, puesto que ambos tienen acción cardiovascular, su combinación puede tener efecto aditivo. En estudio realizado con alcohol y sildenafil se demostró que este último, aisladamente, determinó una discreta hipotensión, aunque sin alteración clínica significativa. El alcohol, a su

vez determinó un efecto bifásico, con un aumento de la frecuencia cardíaca y modesta elevación inicial de la presión arterial, seguido por una disminución más sostenida de la PA. Con todo, la asociación entre sildenafil y alcohol no presentó interacción, de forma de potencializar los efectos hipotensores individuales de ambas drogas<sup>28</sup>. Del mismo modo, estudios involucrando vardenafil y alcohol<sup>29</sup>, así como el tadalafil y alcohol<sup>30</sup> no identificaron alteraciones clínicas significativas en la PA.

En el presente estudio, realizado con voluntarios sanos, no se observó efecto aditivo entre el carbonato de lodenafila y el alcohol capaz de determinar repercusión clínica en ningún momento, así como para los otros iPDE5. El único resultado estadísticamente significativo fue la disminución de la presión arterial 4 horas después de la dosis en el trt B, que recibió alcohol 30 minutos después de la ingestión de carbonato de lodenafila. En este momento, la C<sub>máx</sub> de lodenafila correspondía al 74% de la C<sub>máx</sub> obtenida en el trt B, lo que nos muestra que el momento en que hubo la mayor caída de la PA no correspondió al momento de C<sub>máx</sub>. La concentración de lodenafila en este momento (4 horas después de la dosis) también era menor que la concentración máxima obtenida en el trt A (carbonato de lodenafila sin el alcohol). Por ese motivo creemos que el alcohol pueda estar relacionado con la disminución de la PA cuando se asocia con la lodenafila, puesto que la presión arterial del grupo que recibió sólo el carbonato de lodenafila (trt A) no mostró diferencia estadística, al compararlo con el momento en que los voluntarios recibieron el placebo.

Estudios que evaluaron sustancias como sildenafil, vardenafil y tadalafil demostraron alteraciones pequeñas o incluso no significativas en el aumento de la frecuencia cardíaca de los pacientes que recibieron los iPDE5<sup>27,28</sup>. En nuestro estudio no se evidenció repercusión clínica en los pacientes cuando utilizaron carbonato de lodenafila ingerido tanto en ayunas como con alcohol. Hubo alteración estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca sólo 6 horas después de la dosis.

Podemos observar que, al inicio del registro de la frecuencia cardíaca, el promedio obtenido entre los tratamientos fue próximo. Entre los momentos 1 y 2 horas, período éste en que las concentraciones de lodenafila están próximas a la concentración máxima, los tratamientos A y B pasan a presentar un comportamiento por un lado similar entre sí, y por otro, divergente del tratamiento placebo. Sólo en el momento 6 horas después de la ingestión del medicamento, hubo una divergencia estadísticamente significativa de la FC en los tratamientos A y B con relación al tratamiento con placebo (C), con todo, sin presentar diferencia entre sí. Este aumento de la frecuencia cardíaca, en el tiempo de 6 horas - y sólo en los tratamientos que recibieron el carbonato de lodenafila - no determinó repercusión clínica en ninguno de los individuos. La concentración de lodenafila 6 horas después de la dosis correspondió, en promedio, al 15% de la C<sub>máx</sub> en el tratamiento y al 30% en el tratamiento B.

De un modo general, al evaluar los efectos hemodinámicos causados por el carbonato de lodenafila y su asociación con alcohol, nuestros resultados, principalmente con relación a la presión arterial, están de acuerdo con el encontrado en

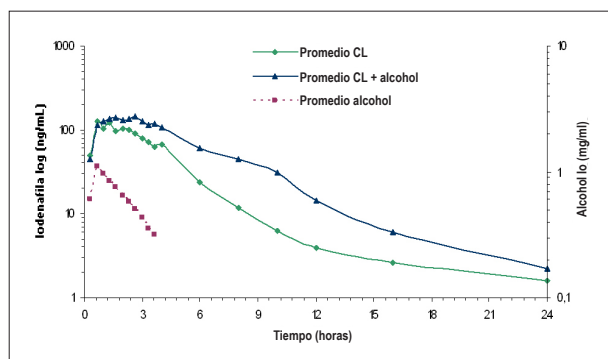


Fig. 5 - Perfil farmacocinético del alcohol aisladamente y de la lodenafila, después de la administración de 160 mg de carbonato de lodenafila en ayunas y con alcohol. CL - carbonato de lodenafila.

los estudios sobre la interacción del alcohol con sildenafil<sup>28</sup> y vardenafil<sup>29</sup>. En estos estudios, los efectos, cuando estaban presentes, fueron atribuidos al alcohol y no a la interacción entre éste y los iPDE5, lo que presuponemos que también haya sucedido en este estudio. Con relación a la frecuencia cardíaca, la asociación entre los iPDE5 y alcohol tampoco tuvo repercusión clínica en los pacientes. La alteración observada en los valores de la frecuencia cardíaca en el momento 6 horas después de la dosis, en los tratamientos A y B, parece tener correlación con el fármaco y no con el alcohol, aunque la concentración plasmática del fármaco ya estuviera por debajo del 30% de la C<sub>máx</sub>. Este efecto deberá ser investigado futuramente.

Una de las preocupaciones relacionadas con el uso de inhibidores de PDE5 es su potencial arritmogénico, el cual ha sido motivo de estudios con el objetivo de evaluar dosis terapéuticas y sobredosis de los iPDE5 ya existentes, así como la medida del intervalo QTc. Estos estudios mostraron alteraciones del espaciamiento del intervalo QT por debajo de 10msec, valor considerado seguro dentro de la metodología aplicada en ellos<sup>25</sup>. El vardenafil fue el inhibidor de PDE 5 que presentó mayor aumento en el intervalo QTc, aunque dentro de los valores aceptables como límite máximo de variación<sup>25,31</sup>.

En nuestro estudio, la evaluación electrocardiográfica, más específicamente, del intervalo QTc máximo, no mostró alteraciones significativas causadas por el uso del carbonato de lodenafila, así como los otros iPDE5 existentes en el mercado, que también presentan un límite de seguridad confiable. No obstante, no se identificaron estudios que agregaran el alcohol a la dosis aumentada del iPDE5.

El alcohol, cuando se ingiere en forma aguda y en grandes cantidades, puede causar prolongamiento del intervalo QTc, lo que está asociado a taquiarritmias ventriculares y muerte súbita<sup>31</sup>. Además de ello, también se ha relatado la aparición de fibrilación atrial y arritmias ventriculares reentrantes, con potencial riesgo de muerte<sup>31</sup>.

En este estudio, la utilización del carbonato de lodenafila en la dosis de 160mg, el doble de la dosis terapéutica propuesta, asociada a 0,5 g/kg de alcohol, ofreció una condición que propiciaría un mayor riesgo de alargamiento del intervalo QTc, pues la metodología empleada hizo que la C<sub>máx</sub> del alcohol y del iPDE5 ocurrieran en momentos muy próximos. De este modo, pudimos observar que, aun en condiciones extremas, el carbonato de lodenafila no interfirió en el intervalo QTc máximo. Además de ello, tanto las concentraciones séricas del metabolito lodenafila como las medidas máximas del intervalo QTc no mostraron correlación entre sí, habiendo momentos en que, en algunos individuos, las concentraciones elevadas de la lodenafila, no tuvieron aumento correspondiente en el intervalo QTc máximo.

Cabe destacar que no hubo relación sexual o cualquier otra actividad física implicada en el estudio, no habiendo, por lo tanto, influencia de esta variable en los parámetros cardiovasculares evaluados.

Este estudio utilizó el doble de la dosis terapéutica propuesta para el carbonato de lodenafila a fin de observar las posibles repercusiones cardiovasculares que una dosis

mayor pudiera causar, teniendo siempre en vista el riesgo del uso de este medicamento en casos de sobredosis. Las cantidades de alcohol utilizadas en este estudio fueron similares a aquellas utilizadas en los estudios de interacción con el vardenafil (0,5g/kg de alcohol)<sup>29</sup> y tadalafil (0,6g/kg de alcohol)<sup>30</sup>. La acción vasodilatadora ejercida por los iPDE5 siempre genera preocupaciones para el médico que lo prescribirá a un paciente con problemas cardiovasculares, circunstancia muy común en la práctica clínica de quien trata DE. El alcohol constituye un hábito de buena parte de los brasileños y es una droga cuyas repercusiones cardiovasculares son bastante conocidas, pudiendo causar hipertensión, hipotensión e incluso arritmia. La aparición del carbonato de lodenafila como un nuevo tratamiento en la familia de los iPDE5 señala la necesidad de someterlo a estudios, no sólo en voluntarios sanos, como también en pacientes, particularmente los cardiopatas. No es de conocimiento de los autores de este estudio la realización, hasta el momento presente, de estudios comparativos directos entre el carbonato de lodenafila y los otros iPDE5. Tampoco hay registro de estudios en que se evaluara el intervalo QT en pacientes que hicieron uso del sildenafil, vardenafil o tadalafil, asociado a la ingestión concomitante de alcohol, tal como fuera realizado en este estudio.

La farmacocinética del sildenafil y del vardenafil no se ve afectada por el alcohol<sup>28,29</sup>. En nuestro estudio, la farmacocinética de la lodenafila sufrió influencia del alcohol, con un aumento de C<sub>máx</sub> y de la AUC, lo que eleva, de esta forma, la biodisponibilidad de la lodenafila. El comportamiento de absorción lineal presentado por el carbonato de lodenafila - al menos hasta la dosis de 160mg<sup>14</sup> -, nos permite inferir que, en la dosis de 80mg actualmente comercializada, el comportamiento con relación a la biodisponibilidad sería similar.

Buscamos, con este estudio, identificar el comportamiento de las respuestas fisiológicas de individuos sanos, frente al carbonato de lodenafila y su asociación con alcohol. Esto nos permitiría establecer el comportamiento esperado en individuos que no presentan alteraciones en el sistema cardiovascular, para que, futuramente, estudios similares puedan ser realizados en pacientes cardiopatas.

Tomando en consideración el hecho de que en este estudio se utilizó el doble de la dosis terapéutica de carbonato de lodenafila y también que el alcohol aumentó la biodisponibilidad de la lodenafila, podemos concluir que, en la población estudiada, los parámetros clínicos y electrofisiológicos de la respuesta obtenida sugieren no haber una influencia significativa del carbonato de lodenafila sobre el sistema cardiovascular. Cabe agregar que tal sustancia no determinó repercusiones clínicas detectables por los métodos empleados, particularmente en lo que respecta al potencial arritmogénico.

#### Límites del estudio

La población de este estudio estaba compuesta por hombres jóvenes que tenían historia de enfermedad cardiovascular. Aunque representa la población de individuos que utilizan inhibidores de PDE-5 con intención recreativa, este grupo no

puede ser considerado como modelo perfecto de la población de pacientes que sufre disfunción eréctil.

### Agradecimientos

Agradecemos al Cristália por el suministro de las sales de carbonato de lodenafila y lodenafila utilizados como patrón cromatográfico.

### Potencial Conflicto de Intereses

Los Drs. Luiz Antonio Galvão Lucio y Jorge Barros Afiune

son médicos y forman parte del staff del laboratorio Cristália, donde fue concebido el protocolo.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

### Referencias

- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil study group. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1397-404.
- Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic: hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction. *JAMA.* 1980; 243: 750-5.
- Stein R, Hohmann CB. Atividade sexual e coração. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 61-7.
- 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 (1): 54-61.
- Albuquerque DC, Miziara LJ, Saraiva JFK, Rodrigues US, Ribeiro AB, Wajngarten M. Efficacy, safety and tolerability of sildenafil in Brazilian hypertensive patients on multiple antihypertensive drugs. *Int Braz J Urol.* 2005; 31: 342-55.
- Sussman DO. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Am Osteopath Assoc.* 2004; 3 (Suppl 4): s11-s15.
- De Nucci, G, Lorenzetti R, Okuyama CE, Baracat JS, Donato JL, Antunes E, et al. Pharmacological characterization of the novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. *BMC Pharmacology.* 2007, 7 (Suppl 1): P13.
- Zincaglia LCM, De Angelis K, Taricano ID, Pagani E. Toxicidade oral aguda do carbonato de lodenafila em camundongos. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 140.
- Taricano ID, Zicaglia LCM, Nicolau AA, Pagani E. Toxicidade oral aguda do carbonato de lodenafila em cães. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 143.
- Taricano ID, De Angelis K, Bonamin LV, Zincaglia LCM, Pagani E. Avaliação histopatológica de órgão reprodutivo masculino após administração de carbonato de lodenafila a ratos. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 51.
- Zincaglia LCM, Taricano ID, De angelis K, Bonamin LV, Pagani E. Toxicidade doses repetidas para carbonato de lodenafila em rato. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 136.
- Lucio LA, Pagani E, Afiune JB. Carbonato de lodenafila no tratamento da disfunção erétil. *RBM Rev Bras Med.* 2007; 64 (9): 425-32.
- De Nucci. Estudo clínico fase I do carbonato de lodenafila em voluntários sadios do sexo masculino. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 148.
- Toffoletto O, Santos PF, Ribeiro AB, Massud J, Afiune J, Pagani E. Farmacocinética do carbonato de lodenafila: proporcionalidade dose. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 148.
- Glina S, Gromatzky C, Nardoza A, Afiune JB, Pagani E. Estudo clínico fase II de eficácia e tolerabilidade do carbonato de lodenafila para tratamento de disfunção erétil. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 320.
- Fonseca GN, Damião R, Bertero EB, Rocha LCA, Jardim CRF, Pagani E. Estudo clínico fase III de eficácia e tolerabilidade do carbonato de lodenafila para tratamento de disfunção erétil. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 148.
- Galduróz JCF, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26 (supl.1): 3-6.
- Sehested J, Heringlake M, Schmidt V. Neurohumoral cardiovascular responses to alcohol and their modulation by peroral fluid. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 761-5.
- Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, et al. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1457-60.
- Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE. Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 638-42.
- Acevedo CG, Carrasco G, Burotto M, Rojas S, Bravo I. Ethanol inhibits L-arginine uptake and enhances NO formation in human placenta. *Life Sci.* 2001; 68: 2893-903.
- Abe H, Kawano Y, Kojima S, Ashida T, Kuramochi M, Matsuoka H, et al. Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation.* 1994; 89: 2626-33.
- Johnson RH, Eisenhofer G, Lambie DG. The effects of acute and chronic ingestion of ethanol on the autonomic nervous system. *Drug Alcohol Depend.* 1986; 18: 319-28.
- Scivoletto S, Tsuji RK, Abdo CH, Queiroz S, Andrade AC, Gattaz WF. Relação entre consumo de drogas e comportamento sexual de estudantes de 2o grau de São Paulo. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21 (2): 87-94.
- Carson CC 3rd. Cardiac safety in clinical trials of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (12B): 37M-41M.
- Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation.* 2004; 110 (19): 3149-55.
- Guimarães AC, Malachias MV, Coelho OR, Zilli EC, Luna RL. Uso do sildenafil em pacientes com doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 1999; 73 (6): 515-26.
- Leslie SJ, Atkins G, Oliver JJ, Webb DJ. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 265-70.
- Wensing G, Bauer R, Unger S, Rohde G, Heinig R. Simultaneous administration of vardenafil and alcohol does not result in a pharmacodynamic or pharmacokinetic interaction in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44: 216-24.
- Mitchell M, Sanderson B, Payne C, Bedding A. Pharmacodynamic interaction between alcohol and tadalafil in healthy volunteers. *Int J Impot Res.* 2002; 14 (Suppl 4): S64 P-112.
- Lorsheyd A, de Lange DW, Hijmering ML, Cramer MJ, van de Wiel A. PR and QTc interval prolongation on the electrocardiogram after binge drinking in healthy individuals. *Neth J Med.* 2005; 63 (2): 59-63.