

Artículos Originales

<<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>>

Artículos originales e inéditos expresamente escritos para SIIC por médicos de renombre internacional. La información editorial complementaria puede consultarse en las páginas de siicsalud dedicadas a los autores.

1 - Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5: Piedra Angular de la Terapia de Primera Línea de la Disfunción Eréctil en Pacientes Diabéticos



Martyn A. Vickers

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Associate Professor of Urology,
University of Massachusetts Medical School, Worcester,
Massachusetts, Estados Unidos

Otro trabajo de su autoría: Vickers MA, Wright E. "Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus", American J Managed Care 10(1):supplement:s1-s11, 2004

Introducción

La disfunción eréctil (DE) en hombres diabéticos (incapacidad persistente de lograr o mantener una erección suficiente como para tener un desempeño sexual satisfactorio) puede ser tratada en forma exitosa en la mayoría de los pacientes. La DE se presenta en 32% de los diabéticos insulino dependientes y en 46% de los no insulino dependientes. Varios estudios poblacionales de DE han calculado las *odds ratios* (OR) de la asociación entre DE y diferentes enfermedades crónicas. La OR debe ser lo suficientemente mayor que 1.0 para representar un incremento del riesgo. La diabetes tiene OR (multiplicador de riesgo de DE) de 4.1, comparado con 1.7 para hiperlipidemia y 1.6 para hipertensión. Durante años se observó que la DE es uno de los primeros síntomas de la diabetes tipo 1.

En los primeros 75 años del siglo XX había muy pocas opciones de tratamiento disponibles para la DE en diabéticos. Se usaba comúnmente la yohimbina, sola o combinada, la testosterona indicada en forma empírica, o suplementos tiroideos. Estas terapias a menudo eran ineficaces. Una opción de tratamiento que quedaba para la DE en hombres diabéticos era la implantación de una prótesis peniana.

Con la introducción de los ensayos de drogas con control placebo, se hizo evidente el posible origen psiquiátrico de la DE en muchos pacientes diabéticos. Entre 10% a 20% de los pacientes con DE tratados con placebo respondieron "sí, el tratamiento mejoró mis erecciones". En la segunda mitad de los años '80 se elaboraron métodos objetivos que podrían ayudar a determinar si un paciente diabético tenía DE psicógena u orgánica. La ausencia de erecciones durante el sueño, confirmada por monitoreo peniano, fue uno de los criterios para determinar DE orgánica. La falta o el retardo de la inducción de rigidez peniana luego del uso de "dosis significativas" de agentes vasoactivos (papaverina,

papaverina/fentolamina, papaverina/fentolamina/ritigina y prostaglandina E1) inyectados en el cuerpo cavernoso del pene era otro criterio de enfermedad orgánica. Otros determinantes adicionales eran el mantenimiento de las tasas de flujo durante la farmacocavernosometría o las tasas de flujo máximo de la arteria cavernosa durante el ecografía Doppler.

Basados en estas pruebas, los pacientes diabéticos con DE eran tratados con agentes vasoactivos intracavernosos o intrauretrales, con dispositivos de constricción por vacío o con la implantación de una prótesis peniana. Los procedimientos penianos arteriales o venosos no eran efectivos.

El descubrimiento en 1992 del segundo mensajero de la relajación del músculo liso cavernoso fue un paso importante que condujo a la era del tratamiento médico no hormonal de la DE.¹ En 1998 se publicó en el New England Journal of Medicine el ensayo multicéntrico de sildenafil en el tratamiento de la DE, con lo que se inició la era de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5.² Durante cinco años el sildenafil fue la principal terapia en los hombres diabéticos con DE. Recientemente se aprobaron otros inhibidores de la PDE5 (vardenafil y tadalafil). Los ensayos clínicos y preclínicos de estos agentes orales demostraron claramente que son bien tolerados por la mayoría de los pacientes diabéticos, tienen alta tasa de eficacia cuando se los compara con placebo y ayudan a lograr una "erección natural". El objetivo de este trabajo es brindar al clínico la información de estos agentes orales.

Fisiología de la función eréctil normal

El evento inicial en la función eréctil normal es la estimulación sexual. Luego del procesamiento en el sistema nervioso central, los impulsos nerviosos transcurren por la médula espinal y pasan a través de nervios preganglionares parasimpáticos. Estos nervios forman el plexo pelviano y envían sus mensajes a través del primer mensajero, la acetilcolina, a los nervios cavernosos. Los nervios cavernosos ingresan en los cuerpos eréctiles (cuerpo cavernoso). Allí, las terminaciones nerviosas liberan el segundo mensajero, óxido nítrico. El óxido nítrico activa la enzima guanilil ciclasa, que lisa el GMP para producir el tercer mensajero, monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) intracelular. Los incrementos intracelulares de GMPc activan

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionallector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

proteínas específicas. Finalmente, el resultado es la disminución del calcio intracelular con apertura de los canales de potasio, que produce la relajación sincrónica del músculo liso vascular en las arterias, arteriolas y sinusoides del cuerpo cavernoso. Los sinusoides se abren y rápidamente se llenan de sangre. Al distenderse comprimen sus vías de drenaje (vénulas) contra la cubierta fibroelástica del cuerpo cavernoso (túnica albugínea). La sangre queda atrapada en los cuerpos cavernosos. La combinación del aumento del flujo al pene con la concomitante disminución del flujo de salida causa un rápido incremento en la presión intracavernosa que finalmente se aproxima a la presión sistólica. A esta presión, el pene tiene suficiente rigidez axial como para penetrar la vagina.

Fisiopatología de la disfunción eréctil del diabético

Las alteraciones vasculares, neurales, endocrinas, musculares o psiquiátricas pueden producir DE.^{3,4} El paciente diabético con DE generalmente tiene compromiso en más de un sistema. Hay atrofia o apoptosis del músculo liso cavernoso debido a la pérdida de expresión de Bcl-2. Este compuesto podría tener efecto en los canales de potasio, que facilitan la liberación intracelular de calcio y la subsecuente relajación del músculo liso cavernoso. La síntesis de tejido cavernoso aumenta debido a TGF β . La disminución en el músculo liso y el aumento del colágeno disminuyen la distensibilidad del tejido eréctil. En la diabetes mellitus (DM) hay daño neuropático a los nervios somáticos y autónomos. La oclusión parcial de las arterias pelvianas o intracavernosas, el hipogonadismo hipogonadotrófico y la depresión asociada con las enfermedades crónicas (DM) pueden tener un papel primario o secundario en la DE del diabético.

A nivel molecular, los estudios demostraron disminución de los niveles de óxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial y neuronal, así como de la respuesta sinusoidal y de las arterias cavernosas al óxido nítrico. Las anomalías en el óxido nítrico rápidamente producen incapacidad del sincicio funcional del cuerpo cavernoso para relajarse en forma sincrónica. A medida que el paciente diabético envejece, la concentración de constrictores, incluidos endotelina, prostanoides y posiblemente angiotensina, aumenta, a la vez que la producción de relajantes, incluidos el óxido nítrico, péptido vasointestinal y prostaciclina, disminuye.

Inhibidores de la PDE5

Los inhibidores de la PDE5 amplifican la producción intracavernosa de monofosfato cíclico de guanosina en respuesta al óxido nítrico. Esto se logra a través de la inhibición de la rotura del GMPc por la enzima fosfodiesterasa 5. Si la anomalía predominante en la DE del diabético es molecular, mayores niveles tisulares de GMPc compensarán los factores inhibidores y los pacientes recuperarán la función eréctil. Si la distensibilidad del tejido cavernoso está muy comprometida por apoptosis del músculo liso o aumento del depósito de colágeno no se podrá restaurar la función eréctil.

Tratamiento de primera línea

Eliminación de los factores de riesgo

El paciente diabético tiene una variedad de tratamientos de primera línea disponibles. Los factores de riesgo de

enfermedad vascular son los mismos que de disfunción eréctil. El tratamiento de primera línea se inicia con la eliminación de esos factores. Ellos incluyen el abandono del tabaquismo, ejercicios regulares, mayor control glucémico a través de restricciones alimentarias, adición de estatinas para corregir la dislipidemia y moderación de la ingesta de alcohol. Si bien hay evidencia muy limitada de que estas modificaciones reviertan la DE, pueden por cierto mejorar la salud general.⁵ Muchos diabéticos con DE están en tratamiento antihipertensivo. El reemplazo de las tiazidas o los betabloqueantes por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina puede ser suficiente para permitir que los pacientes recuperen la capacidad de erección.⁶ Más aun, la suspensión de los inhibidores específicos de la liberación de serotonina, si no son esenciales para el bienestar del paciente, puede tener efecto terapéutico.

Disfunción eréctil psicogénica

Si bien los diabéticos a menudo asumen en forma correcta que su DE es de origen orgánico, hay que considerar la presencia de un componente psicogénico, especialmente en los pacientes más jóvenes. El control de la tumescencia peniana nocturna podrá aclarar esta cuestión. Si se documenta la presencia de erecciones nocturnas rígidas y prolongadas, el paciente podrá beneficiarse con terapia psicossocial. Esto se puede realizar a través de reducción de la ansiedad y desensibilización, intervenciones cognitivo-conductuales, técnicas de estimulación sexual y afirmación interpersonal con entrenamiento de comunicación de parejas.⁷ Las psicoterapias freudianas no han sido eficaces en estos casos.

Terapia de reemplazo hormonal

En diabéticos con déficit androgénico comprobado, el reemplazo con testosterona puede corregir o facilitar el tratamiento de la DE.⁸ Las alternativas son la administración de testosterona transdérmica, testosterona oral o cipionato de testosterona intramuscular. En EE.UU., la testosterona oral está contraindicada debido a su hepatotoxicidad. Rara vez los suplementos tiroideos alivian la DE del diabético.

Dispositivo de constricción por vacío

Si se considera que la etiología es orgánica no hormonal o psicológica en un paciente que prefiere evitar las intervenciones psicológicas, las principales opciones son el dispositivo de constricción por vacío (DCV) o el tratamiento médico. A los pacientes con DE que consumen nitratos o que tuvieron una reacción adversa con los inhibidores de la PDE5 se les puede ofrecer tratamiento sintomático. El DCV induce rigidez funcional en 75% de los pacientes diabéticos. Los pacientes o sus parejas pueden rechazar o interrumpir el uso del DCV porque induce una erección no natural, causa hematomas o entumecimiento del pene, o inhibe la eyaculación anterógrada.⁹

Terapia oral no selectiva

Se usó con poco éxito yohimbina, trazodona, fentolamina, L-arginina y medicamentos basados en hierbas. La superioridad de la yohimbina por sobre el placebo es

limitada en el tratamiento de la DE psicogénica y cuestionada en la orgánica.¹⁰ Puede inducir crisis de angustia en ciertos pacientes. Un estudio reciente acerca de la trazodona no logró detectar diferencias entre droga y placebo en la función sexual.¹¹ La fentolamina oral, si bien está disponible en México, no ha sido aprobada en EE.UU. por la FDA para el tratamiento de la DE. No se registraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de penetración vaginal por hombres con DE leve a moderada tratados con fentolamina o placebo.¹² La apomorfina, una droga dopaminérgica central, ha sido recientemente retirada en forma voluntaria en EE.UU. de la consideración de la FDA para el tratamiento de la DE. La eficacia del ginkgo biloba y el ginseng rojo coreano aún no fue probada en estudios aleatorizados controlados con placebo.

Inhibidores de la PDE5

La piedra angular en el tratamiento de primera línea de la DE son los inhibidores de la PDE5. Se han publicado ensayos de fase III (eficacia y seguridad) de tres fármacos (sildenafil, tadalafil y vardenafil) en la población diabética.¹³⁻¹⁵ Se debe evitar la tentación de sacar conclusiones sobre la base de la simple comparación de estos ensayos porque los criterios de inclusión y exclusión, el número de pacientes estudiados, la tasa de pacientes que abandonaron el estudio, la metodología de dosificación y el formato de presentación de los resultados varían entre los trabajos.⁴ (Tabla 1) No se han publicado estudios comparativos de a pares. Sin embargo, se pueden deducir propiedades farmacológicas específicas de la clase de los inhibidores de la PDE5 a partir de una revisión de los estudios.

Eficacia en pacientes diabéticos. Antes de revisar los principales estudios clínicos sobre inhibidores de la PDE5, hay que hacer un examen de la eficacia de las drogas.

Como los ensayos fueron hechos en los hogares de los pacientes y no en el consultorio, como se hicieron con la PGE-1 intracavernosa e intrauretral, los investigadores se vieron forzados a elaborar cuestionarios para determinar la eficacia. Para la evaluación clínica de la función eréctil y el resultado del tratamiento de usó el *International Index of Erectile Function* (IIEF), un cuestionario de 15 preguntas, multidimensional y validado. Se analizó en detalle la respuesta a dos de las preguntas (IIEF-3 y IIEF-4) concernientes a la capacidad de lograr y mantener una erección suficiente como para poder tener una relación sexual. El segundo instrumento de autoevaluación fue el *Global Assessment Question* (GAQ). En éste simplemente se pregunta al paciente si el tratamiento mejoró sus erecciones. Finalmente, cada paciente recopiló datos de los encuentros sexuales (SEP).

En el diario se registraba información de la medicación que el paciente consumía, presencia de estimulación sexual, rigidez de la erección (SEP-2, similar a la IIEF-3) y si las relaciones sexuales eran exitosas (SEP-3, similar a la IIEF-4). La recolección de estos datos fue similar en

Tabla 1. Lista de los criterios de inclusión y exclusión de los tres estudios de referencia.

Inhibidores de la PDE5	Tadalafil	Vardenafil	Sildenafil
Multicéntrico	x	x	x
Aleatorizado	x	x	x
Doble ciego	x	x	x
Controlado con placebo	x	x	x
Grupos paralelos	x	x	x
Nº pacientes enrolados	216	452	188
DM tipo I	x	x	x
DM tipo II	x	x	o
Exclusión			
Hipertensión	x	x	o
Hipercolesterolemia	x	x	o
Mal control de la hemoglobina glucosilada	<13	<12	<11
Enfermedad coronaria	x	x	x
Disfunción hepática o renal importante	x	x	x
Anemia	x	o	o
Cirugía prostática radical	x	x	?
CVA	x	x	x
Trauma medular	x	x	x
Nitratos, antiandrógenos, quimioterapia	x	x	x
Sildenafil	o	x	ND
Complicaciones microvasculares	o	x	o
Tratamiento con insulina	x	x	x
Tratamiento con hipoglucemiantes orales	x	x	o
Diagnosticado pero no tratado	x	x	o
Gravedad de la DE de la mayoría de los pacientes del estudio (DE moderada a grave)	>70%	>70%	?
Grupos de 12 semanas de tratamiento	x	x	x
A demanda	x	x	x

X, el criterio fue aplicado. O, el criterio no fue aplicado al estudio. ?, el criterio no se pudo determinar sobre la base de la información provista en la publicación revisada. ND, no disponible.

cada ensayo, pero no el formato de presentación. En un estudio se comparó el puntaje promedio final de una pregunta con respecto a placebo, y luego se presentó el puntaje promedio de todo el grupo estudiado; en otro se comparó con placebo el cambio en el puntaje promedio en cada subgrupo estudiado (sobre la base de la hemoglobina glucosilada), y así se lo presentó; y en un tercero se comparó con placebo el cambio en el puntaje promedio de cada subgrupo (basado en el grado de DE), y así se lo informó. Esta variación en la presentación de datos hace que no sea tan fácil comparar la información. Los inhibidores de la PDE5 pueden ayudar a que muchos pacientes DE en hombres diabéticos logren mantener relaciones sexuales (Tabla 2).

Para el clínico, la clave de la respuesta está en IIEF-4 (durante las relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia es capaz de mantener su erección luego de la penetración?) y SEP-3 (¿sus erecciones son lo suficientemente prolongadas como para lograr mantener una relación sexual?). El puntaje promedio de IIEF-4 fue 48% superior en el grupo de sildenafil que en el de placebo. En el ensayo de vardenafil, 54% de los pacientes que recibieron la droga respondieron en forma afirmativa a la pregunta SEP-3, vs. 23% en el grupo placebo. Hubo una diferencia

Tabla 2. Comparación de tasas de éxito de varios inhibidores de la PDE5 en relación con placebo en los tres estudios de referencia. La pregunta SEP-Q3 fue: "¿Sus erecciones duran lo suficiente como para mantener una relación sexual exitosa?". La pregunta de IIEF-Q4 fue: "Durante las relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia es capaz de mantener su erección luego de la penetración?".

	Placebo	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg
Cambio en SEP-Q3 (%) (p = 0.001)	1.9	28.4	29.1
	Placebo	Vardenafil 10 mg	Vardenafil 20 mg
Tasa de éxito promedio por paciente (%) SEP-Q3 (p = 0.001)	23	49	54
	Placebo	Sildenafil 25-100 mg	
Porcentaje de intentos de relaciones sexuales exitosas IIEF-Q4 (p = 0.001)	38	67	

positiva de 23% entre el grupo de tadalafil y el de placebo en la pregunta SEP-3. Además, el porcentaje de intentos exitosos de mantener relaciones sexuales en pacientes que recibieron sildenafil o vardenafil fue de 30% a 40% superior que con placebo.

Debido a las diferencias en los estudios, que surgen al mirar las distintas tasas de respuesta al placebo, no se puede concluir que un inhibidor de la PDE5 sea superior a otro. Todos los estudios documentan la eficacia de los tres fármacos en pacientes con diabetes mal controlada, en los que fuman, en los que tienen complicaciones cardiovasculares, en pacientes con ambos tipos de diabetes, en los que tienen complicaciones microvasculares, en los que reciben tratamiento antihipertensivo, y en pacientes que reciben cualquier tipo de tratamiento para la diabetes. En los estudios se hacen evidentes varias tendencias. A mayor dosis del inhibidor de la PDE5, mayor el porcentaje de pacientes que logran penetración vaginal. A mayor grado de disfunción eréctil, según el puntaje total de las preguntas 1 a 5 y 15 del IIEF, menor posibilidad de respuesta funcional a la droga. Pero aun aquellos con DE grave tienen 40% de probabilidad de mantener relaciones sexuales.

Ninguna característica del paciente fue predictor absoluto de fracaso en el tratamiento con sildenafil.¹⁶

Eficacia de la droga vs. satisfacción del paciente. En los ensayos de los inhibidores de la PDE5, hubo grupos de pacientes que permanecieron insatisfechos a pesar de la eficacia de las drogas, según el puntaje de los cuestionarios. El 40% a 50% de los diabéticos con DE eran incapaces de mantener erecciones hasta terminar la relación sexual.

Se le preguntó a cada paciente si la relación sexual había sido exitosa (SEP-3). El 68% de los intentos resultaron exitosos entre los que recibieron sildenafil vs.

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos del tratamiento que ocurrieron en más del 5% de cualquiera de los grupos de tratados.

Eventos adversos (>5%)	Vardenafil (10/20 mg)	Tadalafil (10/20 mg)	Sildenafil (25-100 mg)
Dispepsia	-	11/11	8
Cefaleas	13/11	10/8	20
Rubores	9/10	-	18
Mialgia	-	6/4	-
Rinitis	5/10	-	-
Dolor de espalda	-	-/6	-
Sinusitis	-/6	-	-

38% de los que recibieron placebo. La diferencia fue significativa (p < 0.0001), pero aun así varios pacientes continuaban insatisfechos por la tasa de fracasos. Es posible que sus expectativas hayan sido poco realistas, debido a la publicidad que se hace a estos fármacos. La misma discrepancia entre significación estadística y satisfacción se vio en los ensayos de vardenafil y tadalafil. En respuesta a la pregunta "¿fue capaz de introducir el pene en la vagina de su pareja?" (SEP-2), la tasa promedio de éxito por paciente fue de 61% y 64% para vardenafil 10 y 20 mg. Cuando se comparó con placebo, el valor p fue <

0.0001. Nuevamente, el paciente puede estar insatisfecho debido a la tasa de fracasos del 39% o 36%. Esto también se vio en los ensayos de tadalafil y sildenafil. La falta de satisfacción del paciente puede estar magnificada si existen barreras psicológicas entre él y su pareja. La imposibilidad de cumplir con las expectativas del paciente o de volver al funcionamiento normal es probablemente la principal razón de las tasas de interrupción tan elevadas del 50%, como se pudo ver en algunos estudios poscomercialización.¹⁷

Eventos adversos. La Tabla 3 destaca los eventos adversos que presentaron los diabéticos con DE en los estudios mencionados.

Nuevamente, sería erróneo realizar un análisis comparativo de los ensayos. Sin embargo, se ven ciertas tendencias y se las puede explicar por la especificidad de estas drogas por la isoforma 5 de la enzima PDE y su actividad contra otras isoenzimas. Por ejemplo, la actividad de sildenafil y vardenafil en la isoenzima PDE6 explica las alteraciones visuales asociadas con ellas. De igual modo, la actividad de tadalafil en la isoenzima PDE11 explica las mialgias asociadas a este agente. La selectividad de tadalafil por la PDE11 hizo pensar con preocupación por la posibilidad de que la droga tuviera efectos negativos en la producción, morfología y motilidad del esperma. Un estudio posterior no detectó diferencias clínicas importantes en tadalafil vs. placebo con respecto a la concentración, recuento, motilidad o morfología del esperma.¹⁸ Las cefaleas (10% a 20%) y la dispepsia se asocian con el empleo de los tres fármacos. En los ensayos de vardenafil se observó rinitis, pero no en los de sildenafil y tadalafil. En todos los ensayos, a mayor dosis del inhibidor, mayor tasa de eventos adversos (EA).

La frecuencia de EA en la práctica parece ser mucho menor que la informada en los ensayos. Cuando se hacen presentes, el tratamiento sintomático suele dar resultado en la mayoría de los EA. Por ejemplo, con el tiempo y el uso de un antiinflamatorio se resuelve el dolor de espalda asociado con tadalafil. La tasa y la gravedad de eventos adversos disminuyen con el tiempo. Si bien puede resultar tentador recomendar cambiar de un inhibidor de la PDE5 a otro sobre la base de los EA, aún no se ha comprobado su valor.

La mayor duración de acción del tadalafil preocupó acerca de la potencial duración e intensidad de los EA asociados.¹⁹ No se vio esto en los ensayos. El hecho de que la mayor duración de acción no se asocie necesariamente con EA de mayor duración o intensidad ya se ha observado en el caso de otros agentes de acción prolongada, como los bloqueantes de canales de calcio de

acción prolongada, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de acción prolongada y los anticonvulsivos de acción prolongada.

Contraindicaciones y precauciones. A falta de ensayos comparativos, ¿qué diferencia a los IPDE5?

- Todos los inhibidores de la PDE5 están contraindicados en pacientes que están en tratamiento con nitratos orgánicos, ya sea en forma regular o intermitente.
- Se informó priapismo (erecciones dolorosas que duran más de 4 horas) asociado al tratamiento con estos fármacos, pero muy raramente.
- Se sugiere usar dosis inferiores de sildenafil en pacientes tratados con bloqueantes alfa debido a la posibilidad de hipotensión; se puede consumir tadalafil con tamzulosin, pero con ningún otro bloqueante alfa; el vardenafil está contraindicado en pacientes que toman bloqueantes alfa, selectivos o no.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada debe considerarse el uso de dosis iniciales inferiores de sildenafil y tadalafil; no es necesario el ajuste de dosis en el caso de vardenafil.
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada se debe considerar empezar con dosis inferiores de sildenafil, vardenafil y tadalafil.
- En pacientes que consumen en forma concomitante inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir, deben usarse dosis iniciales inferiores de sildenafil, vardenafil y tadalafil.

Ventajas potenciales

- El tadalafil tiene una duración de acción de hasta 36 horas, vs. 3 a 5 horas para sildenafil y vardenafil. Esta mayor duración de acción puede traducirse en mayor espontaneidad, liberando de la ansiedad por el desempeño,

tanto por parte de paciente como de su pareja.

- Por otro lado, la mayor vida media impide al paciente tener acceso a medicación en base a nitratos por hasta 48 horas luego del uso de tadalafil. Aun luego de 48 horas, sólo se deben administrar nitratos bajo estricta supervisión médica con control hemodinámico apropiado.
- La comida no afecta la biodisponibilidad de tadalafil, si bien disminuye la capacidad de sildenafil y vardenafil; es posible que esta propiedad del tadalafil incremente la espontaneidad, con la posibilidad de mantener un desempeño similar al de la "vida real".
- Puede requerir menos tiempo para educar al paciente en el uso de los inhibidores de la PDE5.
- La duración del tadalafil puede disminuir el número de dosis de prueba (en comparación con sildenafil) requeridas para determinar la eficacia de la droga.
- La mayor duración del tadalafil puede permitir que los pacientes mantengan más de un encuentro sexual luego de haber consumido una única dosis de la droga; pero si esto es así, ¿los pacientes lo harán?
- ¿Las parejas preferirán alguno de los inhibidores de la PDE5?

Resumen

Los inhibidores de la PDE5 son la piedra angular del tratamiento de primera línea de la DE del paciente con diabetes. Sildenafil, vardenafil y tadalafil comparten muchas acciones farmacológicas y eventos adversos, pero tienen propiedades únicas. Hasta el momento, no se han publicado estudios comparativos entre las drogas.

Martyn A. Vickers

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

2 - Orquitis Secundaria a Paperas y Anticuerpos Antiespermatozoides



Svetoslav Kalaydjiev

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Post-doctoral research fellow.
Specialization field: Immunology
Institute of Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Technical University, Munich, Alemania

Otro trabajo de su autoría: Kalaydjiev SK. "Sperm antigenicity shared in five vertebrate classes", *Theriogenology* 57(3):1073-1085, Feb 2002

La asociación hipotética entre anticuerpos contra los espermatozoides (anticuerpos antiespermatozoides) e inflamación de los testículos provocada por el virus de la parotiditis (orquitis urliana) plantea dos interrogantes principales: ¿La orquitis secundaria a parotiditis viral produce el desarrollo de anticuerpos antiespermatozoides, que pueden afectar la fertilidad en hombres? ¿La orquitis secundaria a parotiditis viral aporta anticuerpos al conjunto global de anticuerpos "naturales"

antiespermatozoides? Las respuestas a la primera pregunta pueden ser fundamentales para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a veces a la infertilidad después de las orquitis secundarias a paperas. La segunda pregunta es de regular importancia y ofrece respuestas capaces de descifrar el origen no resuelto de los anticuerpos antiespermatozoides naturales. Ambas preguntas son debatidas aquí, a la luz de los datos actualmente disponibles.

Orquitis urliana, anticuerpos antiespermatozoides e infertilidad

La orquitis secundaria a paperas es considerada la complicación más evidente de las paperas, frecuente causa de infertilidad. Los exámenes patológicos basados en biopsias testiculares de pacientes con orquitis por parotiditis epidémica han revelado grados variables de daño permanente de los túbulos seminíferos, con edema, exudado linfocítico perivascular e infiltración difusa de tejido intersticial con hemorragia focal especialmente en los casos agudos.¹ Un estudio reciente, que empleó un

modelo de rata con orquitis provocada por el virus Sendai (relacionado con el virus de la parotiditis), reveló un reclutamiento rápido de leucocitos en los testículos.² Independientemente, los mecanismos exactos del compromiso de la fertilidad no han sido totalmente comprendidos, sobre todo la participación de los anticuerpos contra los espermatozoides.

Se acepta en general que los anticuerpos contra el esperma pueden ser un factor que afecta negativamente la fertilidad a continuación de una orquitis debida a una complicación por este virus.³⁻⁵ Se han propuesto varias hipótesis sobre los mecanismos responsables para esta condición: ruptura de la barrera hematotesticular seguida de filtración del esperma y sensibilización inmunológica a los antígenos espermáticos; comportamiento como hapteno del virus de las paperas, lo cual induce producción de anticuerpos antiespermatozoides; similitud antigénica entre el virus de las paperas y los espermatozoides.

Existen en la literatura sólo estudios retrospectivos que analizan el posible vínculo entre la producción de anticuerpos antiespermatozoides y orquitis por paperas. La aplicación de la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre 1 340 pacientes con problemas de fertilidad ha revelado anticuerpos antiespermatozoides en 7 sujetos que sufrieron orquitis por el virus de la parotiditis epidémica en la vida pospuberal.⁶ En dos de ellos los anticuerpos fueron encontrados alrededor de la tercera semana después del inicio de la infección, pero no se detectó actividad alguna durante la primera semana.

En otro ensayo, el análisis de la presencia de reacción inmunológica contra los antígenos presentes en el esperma y testículos en 75 sujetos con orquitis por esta etiología (identificada por fijación del complemento, hemoaglutinación, inmunodifusión doble, IFI, aglutinación en gel, inmovilización espermática y pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada) mostraron datos contradictorios acerca de la significación de la inmunidad celular y los anticuerpos circulantes en esta enfermedad.⁷ Mientras que un número considerable de pacientes exhibieron reacciones de hipersensibilidad retardada positivas a espermatozoides homólogos, sólo algunos de los sueros fueron positivos para las inmunoglobulinas antiespermatozoides: los espermatozoides estaban aglutinados cabeza a cabeza a una titulación de 32 en suero de 5 de los pacientes (14%) con orquitis urliana (2 casos agudos y 3 crónicos) así como en suero de 8 controles (20%). No se pudo demostrar actividad de inmovilización espermática clínicamente destacable.

Aproximadamente un año después del diagnóstico inicial se aplicó la prueba de aglutinación (PAG) en gel de Kibrick, la prueba de aglutinación en placa (PAP) de Friberg y el enzimoimmunoensayo por absorción (ELISA) sobre muestras de suero de 19 soldados que padecían orquitis secundaria a paperas.⁸ Sólo se observó baja incidencia de anticuerpos antiespermatozoides y ninguna diferencia entre los pacientes y los controles: así, se encontraron en el suero de un único soldado al medir las aglutininas del esperma por PAG (5%); el PAP fue negativo en todos los sueros; ELISA fue positivo en un paciente con orquitis (5%) y 2 controles (11%) que padecían paperas sin orquitis. En otro ensayo, cuando

13 hombres que habían sufrido orquitis secundaria a paperas en su vida adolescente 1 a 12 años antes de la prueba, fueron investigados por PAG y no se les detectaron aglutininas de esperma en suero.⁹

No obstante, las investigaciones citadas más arriba no lograron aportar elementos convincentes acerca de que la orquitis urliana pueda inducir la producción de anticuerpos antiespermatozoides sistémicos. Ninguna consiguió mostrar referencia alguna a la actividad de los anticuerpos antiespermatozoides al comienzo de la enfermedad. Los datos pueden ser importantes desde que los anticuerpos contra espermatozoides se detectan a veces en individuos fértiles^{10,11} a pesar de que tienen baja incidencia y niveles séricos poco importantes. Más aun, una comparación con la actividad de anticuerpos antiespermatozoides un mes después de la afección de los testículos en el proceso inflamatorio podría ser eficaz porque se sabe que existe correlación positiva significativa entre los anticuerpos antiespermatozoides y la inflamación del tracto genital,¹² con la incidencia del pico de inmunoglobulina un mes después del inicio de la enfermedad.¹³

Para resolver estos inconvenientes, nosotros estudiamos pacientes con orquitis urliana (después de obtener su consentimiento informado) tanto en la circunstancia del diagnóstico de orquitis como en diferentes momentos después de la enfermedad.¹⁴ Fueron obtenidas las muestras de suero en los días 1 a 7 después del inicio del cuadro clínico (38 pacientes en la fase aguda de la enfermedad); 31 a 60 días después del diagnóstico (un grupo de 7 pacientes con orquitis secundaria a las paperas); 61 a 431 días desde el diagnóstico (otro grupo de 19 individuos con la complicación testicular de la parotiditis). Otros diez fueron examinados dos veces (en la fase aguda y después de la enfermedad). Se aplicaron 4 técnicas de anticuerpo contra espermatozoides, siguiendo la detección de las inmunoglobulinas con diferentes efectos sobre los espermatozoides y contra distintos antígenos: PAG, PAP, prueba de inmovilización del esperma de Isojima (PIE) y ELISA con todo el esperma fijado. Nuestros resultados han demostrado que la incidencia de anticuerpos antiespermatozoides entre pacientes con orquitis por paperas no resultó significativamente elevada después del período agudo (Tabla 1).

A pesar de que otros autores hallaron una incidencia pico de anticuerpos antiespermatozoides un mes después de la inflamación del tracto genital agudo,¹³ nosotros no pudimos establecer un resultado similar con nuestros pacientes. La incidencia de anticuerpos no difirió significativamente de la incidencia entre donantes de sangre masculinos (controles negativos) y fue inferior a la incidencia entre pacientes con infertilidad sin explicación clínica (controles positivos).

Orquitis secundaria a paperas y origen de los anticuerpos antiespermatozoides naturales

La presencia de anticuerpos antiespermatozoides naturales en seres humanos fértiles e incluso en niñas vírgenes y niños prepúberes^{10,11} ha aumentado el interés acerca del origen de estos anticuerpos. Las diferencias dependientes de la edad entre los anticuerpos naturales contra los autoantígenos y los anticuerpos contra los antígenos exógenos han sido bien establecidas: mientras

Tabla 1. Incidencia de anticuerpos antiesperma clínicamente importantes entre pacientes con orquitis urliana y controles. Kalaydjiev y colaboradores, Fertil Steril 2002;77:76-82

Grupo	Nº de sujetos	PAG	PAP	PIE	ELISA
		Nº de títulos positivos (≥16)	Nº de títulos positivos (≥32)	Nº positivo SIV>2	Nº positivo OD>1.31
M0	38	0	4 ^a	4	0
PM01	7	0	0	0	0
PM02	19	0	2 ^a	6	0
MD-M0	10	0	0	1	0
MD-PM0	10	0	1	0	0
HID	22	1	10	6	0
DS	37	0	0 ^a	1 ^a	0

PAG = prueba de aglutinación en gel; PAP = prueba de aglutinación en placa; PIE = prueba de inmovilización espermática; M0 = pacientes en momento entre los días 1 y 7 del comienzo de los síntomas; PM01 = pacientes en momento entre los días 31 y 60 desde el comienzo; PM02 = pacientes en momento entre los días 61-431 desde el comienzo; MD-M0 = pacientes en fase aguda de la enfermedad, con muestras dobles; MD-PM0 = muestras de los mismos sujetos posterior al momento de la enfermedad; DS = donantes de sangre; HID = hombres con infertilidad de origen desconocido.

^a Prueba exacta de Fisher. Diferencias significativas con el grupo de HID (p < 0,01).

Tabla 2. Niveles de anticuerpos antiesperma entre pacientes con orquitis urliana y controles. Kalaydjiev y colaboradores, Fertil Steril 2002; 77:76-82

Grupo	Nº de sujetos	PAG ^a	PAP	PIE	ELISA
		Mediana del título (rango)	Mediana del título (rango)	Mediana de SIV (rango)	Mediana de la DO (rango)
M0	38	0 (0-8)	8 (0-512)	1.27 (1.09-5.71)	0.86 ^b (0.54-1.03)
PM01	7	0 (0)	4 (2-16)	1.33 (1.00-2.00)	0.62 (0.40-0.90)
PM02	19	0 (0-2)	8 (0-32)	1.42 (0.97-4.80)	0.50 (0.10-0.92)
MD-M0	10	0 (0-2)	4 (0-8)	1.57 (1.20-2.64)	0.79 (0.45-0.97)
MD-PM0	10	0 (0)	4 (0-32)	1.30 (1.04-9.70)	0.73 (0.41-1.00)
HID	22	0 (0-32)	12 (0-16384)	1.62 (1.00-9.70)	0.55 (0.10-1.00)
DS	37	0 (0-4)	0 (0-8)	1.16 (0.63-2.53)	0.72 (0.32-1.16)

^a Abreviaturas: iguales a las de Tabla 1.

^b Prueba de Kruskal-Wallis. Valor significativamente mayor (p < 0,01).

que la frecuencia de los anticuerpos contra los autoantígenos aumenta gradualmente en individuos de mediana edad a partir de ese momento,¹⁵ los anticuerpos contra los antígenos exógenos aparecen tempranamente, alcanzan un máximo antes de la pubertad y luego decrecen lentamente.¹⁵⁻¹⁷ Desde que los tipos de niveles de anticuerpos antiespermatozoides naturales dependientes de la edad siguen los cambios de manera similar a aquellos establecidos para anticuerpos contra antígenos exógenos, más que los tipos característicos de los autoantígenos,¹⁸ una hipótesis explica el modo de presentación de éstos como anticuerpos de reacción cruzada producidos contra antígenos exógenos (bacterias, virus, hongos, alérgenos).

Para establecer la posible participación de la orquitis urliana en la generación de los anticuerpos antiespermatozoides naturales, nosotros comparamos los niveles medios de aquellas inmunoglobulinas entre diferentes grupos de pacientes con orquitis por paperas (Tabla 2).

Esta forma de encarar el problema toma en cuenta cambios no solamente en los valores de anticuerpos antiespermatozoides clínicamente importantes (considerados exclusivamente si se encuentran por encima de un umbral de corte específico para cada prueba [Tabla 1]), sino aquellos producidos por medio del grado de reacción de los anticuerpos

antiespermatozoides totales.

Curiosamente, la densidad óptica medida por ELISA de pacientes sometidos a la prueba durante la primera semana de la enfermedad estuvo significativamente por encima de los pacientes evaluados luego del diagnóstico. Una explicación posible es que los anticuerpos antiviral de las paperas, cuyos niveles se sabe que son relativamente elevados en individuos con orquitis¹⁹ ligan en forma inespecífica los receptores Fc sobre la superficie del espermatozoide originando un valor de densidad óptica más alto. También puede suponerse que la actividad del anticuerpo antiespermatozoide algo elevada fue detectada por esta muy sensible prueba al momento en que fue diagnosticada la orquitis por el virus de la parotiditis,

mientras que los anticuerpos antiespermatozoides detectados por ELISA en los pacientes con epididimitis se elevan rápidamente y alcanzan el máximo en el séptimo día.¹³ Sin embargo, los niveles de anticuerpos antiespermatozoides disminuyeron y no tendieron a alcanzar valores clínicamente importantes transcurrido cierto tiempo después de la enfermedad.

En conclusión, tanto la incidencia como los niveles medianos de los anticuerpos antiespermatozoides séricos

entre pacientes con orquitis secundaria a parotiditis viral fueron bajos y no aumentaron significativamente después de la enfermedad. Estos hallazgos no refuerzan la hipótesis de una inmunidad humoral aumentada contra los espermatozoides después de la orquitis urliana y no muestran un claro papel de esta entidad en la formación de los anticuerpos antiespermatozoides naturales.

Svetoslav Kalaydjiev

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencionallector@siicsalud.com