

USOS Y ABUSOS DE LOS PDE5 INHIBIDORES: VEINTE AÑOS DESPUES.

NUEVAS AVENIDAS.

Dr Juan Andrés Venegas Vera

UroAndrólogo

Profesor Titular Cátedra Urología

Universidad de Valparaíso. Chile.

Las fosfodiesterasas son una súper familia enzimática de amplia distribución en el organismo. Se pueden encontrar en plaquetas, músculo liso vascular y bronquial, túbulo renales, corazón, cerebro, páncreas, vejiga, uretra, pene y ovario. Desde su descubrimiento en la década de 1970, comenzaron inmediatamente investigaciones para encontrar aplicaciones clínicas con la regulación de dichas enzimas. Las PDE modulan la transducción de la señal intracelular. Su función esencial es degradar nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) a sus formas inactivas AMP y GMP. Existen alrededor de 14 isoformas, algunas de las cuales son selectivas para cAMP y otras para cGMP. La fosfodiesterasa 5 se purificó por primera vez de un pulmón de rata.

De otra parte, el descubrimiento del óxido nítrico (NO) a fines de los '80 como factor de relajación (músculo liso) derivado del endotelio fue clave para entender la vía del NO-sGC-cGMP. Este descubrimiento llevó a una intensa investigación en la fisiología, farmacología y fisiopatología del NO. Fue tal el boom científico generado por esta nueva molécula que la revista Science en un editorial de 1992 la premia como la Molécula del Año, y los estudios correspondientes resultaron en que sus principales investigadores (Furchgott RF, Ignarro L. y Murad F.) fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1998.

Los medicamentos Fosfodiesterasa 5 inhibidores fueron inicialmente estudiados para el manejo de la hipertensión y la angina, y como muchas situaciones en la medicina, los efectos laterales al uso del medicamento derivaron en su estudio para el manejo de la disfunción eréctil (DE): actúan a nivel de pene evitando la degradación del cGMP cuando éste es formado, contribuyendo y potenciando el efecto músculo liso-relajador y vaso dilatador a éste nivel, y así condicionando la reducción de la resistencia vascular periférica en el cuerpo cavernoso para facilitar el desarrollo de la erección

Poco más de 20 años han transcurrido desde la aparición del primer fosfodiesterasa 5 inhibidor comercialmente disponible (PDE5i) para el tratamiento de la DE. Y a diferencia de lo que nos canta el "Zorzal Criollo", el gran Carlitos Gardel ("...que 20 años no es nada..."), en ciencia, investigación y medicina veinte años si son mucho tiempo y nuevas avenidas se han abierto para el uso clínico de éstos medicamentos. Actualmente la FDA de EE.UU. tiene aprobada solamente 3 indicaciones terapéuticas para los PDE5i: 1) DE [SDNF en 1998; VDNF y TDLF 2003; AVNF 2012]; 2) Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) [SDNF 2005; TDLF 2009]; 3) Síntomas del tracto Urinario Inferior asociados a Hiperplasia Prostática Benigna (TDLF 2011); sin embargo, el interés científico

se amplía conociendo la presencia de la PDE5 en los diferentes órganos y las vías moleculares en las que puede participar, y lo que se intentaría conseguir con su bloqueo. Así es como la investigación con intenciones terapéuticas ha sido dirigida a diversas patologías urológicas y non-urológicas, lo que es uno de los tópicos de esta revisión de la literatura internacional. Los otros tópicos revisados se refieren al abuso y los riesgos significativos planteados, en la actualidad, con el uso crónico de los PDE5i.

NUEVAS INDICACIONES.

1. Disfunción Sexual Femenina. El principio del uso de los PDE5i se fundamenta en la existencia de PDE 5 y Oxido Nítrico Sintetasa (NOS) en tejido vaginal y clitoridiano^{1,2}. Esto supondría que con la administración de un PDE5i, durante la excitación femenina se potenciaría la respuesta de relajación de músculo liso vascular y trabecular, lográndose mayor lubricación y erección e ingurgitación clitoridiana completa, y con ésto más fácil y mayor estímulo genital durante la actividad sexual. Pero, desafortunadamente, la mujer presenta un fenómeno conocido como “desacoplamiento sexual” en el cual, aun teniendo presentes signos demostrables de excitación genital, la mujer puede no tener la sensación subjetiva de estar excitada³, con lo cual la demostración de un resultado benéfico de la administración de PDE5i en los trastornos de excitación sexual femenina ha sido desalentadora. Para Basson, el efecto fisiológico genital de un PDE5i puede no ser reconocido como mejoría en la respuesta sexual en mujeres, indistinto de su estado estrogénico. El beneficio podría esperarse en sub-grupos específicos de mujeres con trastornos de excitación sexual⁴. La complejidad de la respuesta sexual femenina hace difícil demostrar eficacia de diferentes modalidades exclusivas de terapias, como lo demuestra Weiberger en una revisión sistemática de los resultados de 42 diferentes modalidades de tratamiento medicamentosas y no medicamentosas para el manejo de la disfunción sexual femenina⁵. Combinaciones de PDE5i/testosterona/buspirona podrían ser auspiciosos, pero habrá que esperar los resultados de dichas investigaciones en curso.

2. Eyaculación Prematura. Si bien inicialmente se describió la efectividad de los PDE5i sólo en el dominio de la función eréctil de la respuesta sexual masculina, alguna evidencia actual promete beneficio de uso de los PDE5i en manejo de la eyaculación prematura. En una investigación metodológicamente bien diseñada, Aversa y cols. reportan sobre el resultado efectivo de Vardenafil de uso continuo en prolongar el tiempo de latencia eyaculatorio intravaginal (IELT) de manera significativa sobre el uso de placebo⁶. Estos hallazgos se ven reforzados por la publicación de Mathers confirmando que Vardenafil se presenta como una alternativa útil y eficaz para el manejo de la eyaculación precoz⁷. Tadalafilo de uso diario 5 mg también ha sido investigado en esta condición clínica demostrando de igual manera un efecto estadísticamente superior al placebo en mejorías del IELT a los tres meses de uso⁸. Finalmente, una revisión sistemática y meta-análisis de publicación reciente reafirma estos resultados concluyendo que los PDE5i son superiores al placebo en mejoría de IELT y la combinación PDE5i más Inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI) es superior al efecto de los SSRI solos⁹.

3. Priapismo recurrente. Esta es una forma de priapismo isquémico poco frecuente consistente en episodios recurrentes de priapismo doloroso de duración limitada, habitualmente de menos de tres horas de duración. Ocurre repetidamente con periodos de detumescencia intervinientes. Si bien la causa más común asociada es la anemia de células falciformes, también se puede encontrar de ocurrencia idiopática o asociada al uso de drogas psicotrópicas y/o recreacionales. Los estudios en animales de experimentación demostraron una fisiopatología compleja donde el proceso se sustrata en un estado disfuncional del endotelio sinusoidal cavernoso, con síntesis inapropiadamente baja de NOe que sub-regula la actividad de la PDE5 y la vía Rho A-Rho Kinasa en forma mantenida, permitiendo así conservar un balance homeostático entre las vías prodilatadoras y procontráctiles en esta condición anormal, pero estableciendo una predisposición de desbalance favorecido de las vías prodilatadoras en condiciones de secreción normal de NO-GMPc. Por tanto, la llegada de una descarga de NOn asociada a erección del sueño o sexualmente estimulada, no encuentra control por la disminuida función PDE5 cavernosa, ocurriendo así la relajación de músculo liso mantenida y el desarrollo del priapismo. El uso de PDE5i produce una regulación hacia arriba de los niveles de la PDE5 facilitando el proceso de detumescencia del pene. Su aplicación en clínica también ha demostrado buenos resultados en el control de la evolución del proceso¹⁰⁻¹³.

4. Enfermedad de Raynaud. Entendiendo la acción vasodilatadora de los PDE5i, se ha propuesto su uso terapéutico en esta enfermedad arterial periférica que determina episodios isquémicos de extremidades asociados al frío o al stress, que incluso pueden llegar a producir focos necróticos en los pulpejos de los dedos. En la actualidad existen publicaciones con resultados favorables y mejoría estadísticamente significativa en el flujo digital distal disminuyendo la recurrencia de episodios, la duración de éstos, e incluso el número de úlceras digitales¹⁴⁻¹⁷.

5. Enfermedad isquémica cardiaca/ Accidente Vascular Encefálico / Insuficiencia arterial periférica. Después de toda la desilusión inicial sobre la pobre efectividad de los PDE5i a nivel coronario como fuera su diseño terapéutico primero, nuevos estudios han demostrado efectos beneficiosos a nivel cardíaco. Investigadores trabajando en animales de experimentación, logran demostrar que la administración de PDE5i consigue reducción del tamaño del infarto disminuyendo la injuria isquemia-reperfusión¹⁸⁻²⁰. Lo que inicialmente parecía promisorio tanto para sildenafil como tadalafil, ha presentado resultados discordantes con el uso del primero^{21,22}, aparentemente no así para tadalafil.

En la misma línea de mejorar la circulación periférica, investigadores han sugerido utilidad para manejo de la enfermedad arterial obstructiva periférica con isquemia crónica de extremidades, al demostrar que sildenafil es capaz de condicionar neo-angiogénesis, por una vía PKG dependiente aumentando los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular, en extremidades isquémicas de animales de experimentación, aumentando la perfusión vascular, el flujo sanguíneo tisular y la densidad vascular^{23,24}.

Por la misma vía de neoangiogénesis y la disminución del tamaño del infarto miocárdico comentados más arriba, se ha propuesto utilidad para accidentes vasculares cerebrales (AVC)

isquémicos. Algunos datos preclínicos sugieren que los elevados niveles de GMPc inducidos por la acción de PDE5i a nivel cerebral podrían facilitar neurogénesis y oligodendrogénesis. Estos eventos remodelantes facilitarían la recuperación neurológica después de un AVC isquémico²⁵⁻²⁷.

Para el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer, la investigación y el uso preclínico han demostrado que los PDE5i aumentan los niveles de la proteína CREB a nivel cerebral, proteína nucleótido cíclico dependiente, la cual actuando como factor de transcripción se une a ciertas secuencias del DNA para la expresión de genes relacionados con la memoria, el aprendizaje y la plasticidad neuronal, lo cual ha permitido sugerir el uso de PDE5i como parte del arsenal terapéutico frente a la enfermedad de Alzheimer^{28,29}.

6. Medicina Reproductiva. La indicación de uso de PDE5i en la HAP en mujeres ha derivado en la propuesta de uso en condiciones hipertensivas de la mujer embarazada, como HAP y Pre-eclampsia. La Pre-eclampsia y la Restricción precoz del Crecimiento Fetal (RCF) debida a insuficiencia útero-placentaria complican aproximadamente un 5 % de los embarazos. Ha sido reportado un déficit de NO placentario y sistémico en ambas condiciones clínicas y por esto el uso de medicaciones que aumenten la disponibilidad de NO mejorarían la función placentaria y endotelial materna³⁰. Un meta-análisis de 22 estudios preclínicos y dos en humanos sugiere un beneficio de uso de PDE5i en los casos de RCF, efecto que sería manifiesto sólo en casos de retraso en el crecimiento fetal/preeclampsia y no en embarazos sanos³¹. Numerosas publicaciones han aparecido aportando resultados positivos en estas condiciones gravídicas, y sin riesgos sugeridos para la madre o el producto de la gestación con el empleo de los PDE5i³²⁻³⁵. Sin embargo, una prueba multinacional prospectiva aleatorizada (STRIDER)³⁶ iniciada el 2015 para probar de manera más sólida el efecto sildenafil en el RCF debió ser suspendida en la rama Países Bajos debido a resultados adversos inesperados en este grupo: hubo más muertes neonatales en el grupo tratamiento vs el grupo control³⁷⁻³⁸. Similares estudios y las otras ramas del STRIDER (UK, Canada, Australia-Nueva Zelanda), si bien no han reportado efectos adversos, tampoco han consignado beneficios en la duración del embarazo, peso al nacimiento o en la sobrevivencia fetal o neonatal³⁹. Cabe hacer una anotación al margen: Viagra[®] no fue utilizado en dicho estudio, sino una alternativa genérica de sildenafil; Pfizer hizo la aclaración pública de dicha situación a través de un comunicado de prensa⁴⁰. Un más reciente meta-análisis hace nuevas conclusiones favorables al uso de sildenafil en el manejo de la embarazada con RCF, pero sugiere que más estudios en esta área son necesarios⁴¹. Finalmente, tadalafil también está siendo probado para el manejo de esta condición gravídica patológica, igualmente con buenos resultados sugeridos iniciales, pero espera conclusiones de una prueba mayor^{42,43}.

7. Enfermedad de la Peyronie. La enfermedad de la Peyronie es un proceso de cicatrización aberrante de las microabrasiones que se producen en la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. De etiología incierta, y sólo con algunos factores predisponentes sugeridos (Dupuytren, trauma peneano, enfermedades vasculares sistémicas, alcohol y tabaquismo)⁴⁴, no tiene un tratamiento medicamentoso específico, y así, múltiples medicaciones han sido utilizadas y han sido dejadas de lado por la evidencia científica^{45,46}. Evidencia en tejidos humanos y modelos animales han demostrado que en esta enfermedad existe una sobreexpresión del TGF β 1, el

inhibidor 1 de activador del plasminógeno y un aumento en las especies oxígeno reactivas, inducidas por el trauma de la túnica albugínea, las que llevan a la acumulación de miofibroblastos y el depósito excesivo de colágeno en la región de la injuria albugínea. Ha sido sugerida que una sobre expresión de iNOS, con aumento del NO/GMPc actúan como mecanismos antifibróticos endógenos. Los únicos agentes útiles en un modelos de fibroblastos para evitar su transformación a miofibroblastos son los PDE5i y el Tamoxifen ⁴⁷. Investigadores han demostrado in vitro que la administración continua prolongada de PDE5i (vardenafilo) contraactúa con el desarrollo de placas fibróticas del tipo Peyronie ⁴⁸. La propuesta actual basada en estos hallazgos es el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de la Peyronie con fosfodiesterasa inhibidores ⁴⁹⁻⁵³. Y de la misma forma, esto es sustrato para el uso de los PDE5i después de la cirugía radical de próstata durante la “fase de rehabilitación de pene” para evitar la fibrosis cavernosa y la retracción del pene ⁵⁴.

8. Vejiga hiperactiva/ Urge-Incontinencia. Los síntomas de apremio miccional/ incontinencia de urgencia, si bien no graves, son una causa significativa de disminución de calidad de vida, especialmente en mayores de 65 años donde alcanzan una prevalencia de aproximadamente el 20 % de la población, tanto masculina como femenina ⁵⁵. Las mismas explicaciones fisiopatológicas para la indicación de tratamiento de los LUTS/BPH pueden aducirse para esta condición. PDE5 ha sido demostrada en altas concentraciones en musculo liso del tracto urinario inferior. Se ha demostrado la presencia de PDE5 en detrusor, de hecho, con más alta expresión que en próstata y uretra. Los PDE5i mejoran los LUTS relajando músculo liso vesical, evitando el desarrollo de obstrucción a la salida vesical, disminuyendo la actividad de la Rho-Kinasa, disminuyendo la inflamación crónica, disminuyendo el tono sobre activo del sistema nervioso autónomo, y finalmente disminuyendo la isquemia pelviana ⁵⁶⁻⁵⁸.

9. Cáncer. Una disminuida generación de AMPc/ GMPc y una sobre expresión de isoformas de PDE5 han sido descritas en múltiples cánceres. La progresiva comprensión de la biología de la célula cancerosa y sus mecanismos moleculares de progresión e invasividad han permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas bloqueando esas vías moleculares que la diferencian de las células normales (terapias target). La inhibición de isoformas selectivas de PDE induce la activación de una cascada de moléculas para inhibir proliferación, motilidad, invasión e inducir apoptosis de ciertas líneas de células cancerosas, entre ellas pulmón, mama, colon, próstata, cerebro. Mutaciones genéticas asociadas a isoformas de PDE o sobre expresión de PDE5 han sido demostradas en algunos tipos de cáncer (testicular, prostático, suprarrenal). Otras investigaciones sobre líneas celulares o xeno-injertos (pulmón, mama, cerebro, colon) mostrando regresión, apoptosis o sensibilización a quimioterápicos han sido asociados al uso de exisulind (un metabolito del antiinflamatorio sulindac), el cual tiene propiedades inhibitorias de PDE5 aumentando GMPc y PKG, ésta última la que participaría en las vías moleculares de control de células cancerosas. Incluso, se ha mostrado beneficio terapéutico en tratamiento de cánceres hematológicos (leucemia linfocítica crónica, Macroglobulinemia de Waldemstrom) ⁵⁹⁻⁶³.

10. Deportes y Doping. Se ha demostrado que los PDE5i estimulan glicólisis anaeróbica. De esta manera benefician el rendimiento del esfuerzo físico con rápido alcance de la máxima potencia⁶⁴. Además, diversos estudios han mostrado que la administración de PDE5i aumenta el intercambio alveolar de oxígeno, facilitan la saturación de oxígeno durante el ejercicio y disminuye la presión sistólica de arteria pulmonar, lo mismo que ha fundamentado su aprobación en el tratamiento de la HAP⁶⁵. El mismo pensamiento ha dado lugar a su indicación en pacientes infectados de COVID 19 con gran afectación pulmonar hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Hay también publicaciones que muestran como la administración de PDE5i aumenta la producción de testosterona, la relación Te/E2 y amplifican la respuesta fisiológica del cortisol y la testosterona al stress relacionado al ejercicio⁶⁶⁻⁶⁹. Y a nivel metabólico, los PDE5i potencian el manejo de la energía y el control metabólico en la célula músculo esquelética humana, mejoran el contenido de masa libre de grasa favoreciendo la secreción de insulina y reduciendo el estradiol. Y, como es bien conocido, mejoran la función endotelial y la vasodilatación⁷⁰⁻⁷². Todos estos efectos favorables del uso de PDE5i para enfrentar el ejercicio físico y la competición no han sido sancionados por la WADA (World Anti Doping Agency), sin embargo los expertos sugieren precaución⁷³⁻⁷⁴.

ABUSO Y MAL USO DE LOS PDE5I.

Hemos de referirnos así al uso de PDE5i en hombres jóvenes sanos con fines recreacionales para potenciar su rendimiento sexual. Las tasas de prevalencia en este sentido son más o menos estables en distintas partes del mundo, excepto por los reportes de Sudamérica. Reportes de Finlandia describen un 3%⁷⁵, en USA 4%⁷⁶⁻⁷⁸, en Etiopía de 5,5%⁷⁹. Pero en SudAmérica, estas tasas son notablemente más altas y alcanzan del 9-20%^{80,81}. Sin reportes claros de prevalencia del abuso de PDE5i en población chilena, alguna información podemos sacarla de un trabajo de Mennickent y cols, sobre ventas de SDNF en farmacias de Concepción (urbe importante y universitaria del Sur de Chile): el porcentaje de pacientes < 25 años es menor del 5 %, y el uso no prescrito por médico es relativamente bajo. Quizá esto esté en relación a la idiosincrasia del chileno (vergüenza, timidez) para su compra libre a través de farmacias; pudiera que la compra counterfeit por Internet fuese mayor⁸².

¿Por qué del abuso de los PDE5i en hombres jóvenes sanos para aumentar el rendimiento sexual? Las justificaciones de su uso incluyen aumento del rendimiento por encuentros múltiples o de rápida repetición, por prácticas de sexo anal, o simplemente al temor a D.E. asociada al uso de condón. Pero toda práctica de abuso tiene riesgos, y aun la demostrada seguridad de los PDE5i, su mal uso conlleva estos riesgos. Existen fundamentalmente tres riesgos mayores asociado a esta práctica. El primero, la alta frecuencia (50-70%) de asociación a alcohol y drogas recreacionales (mariguana, ectasy, metamfetaminas, cocaína, poppers), que expone al usuario a peligros de hipotensiones severas, desarrollo de priapismo y aun más, muerte⁸³⁻⁸⁵. El segundo, es la escalada a prácticas sexuales de alto riesgo (sexo anal, sexo no protegido, sexo con parejas sero-desconocidas) y la adquisición de ETS, VIH, o embarazos no deseados. Finalmente, el tercer mayor riesgo se refiere a la adquisición de estos productos por mercadeo informal donde la calidad y concentración del producto y los incipientes pasan por ser absolutamente desconocidos, no regulados. Las píldoras pueden contener yeso, talco no purificado, paracetamol, metronidazol,

glyburide, contaminantes bacterianos (hasta 23 % de tabletas contaminadas con microbios patógenos) ⁸⁶.

SEGURIDAD DEL USO DE LOS PDE5i A LARGO PLAZO.

Finalmente, queda aún por discutir temas de seguridad mayor con el uso prolongado y/o continuo de estos medicamentos, temas controversiales que han salido publicados en los últimos años en la literatura internacional. Se refieren a las relaciones propuestas entre uso de PDE5i y Melanoma ⁸⁷, PDE5i y riesgos de progresión del cáncer prostático ⁸⁸, y PDE5i y Neuritis optica isquémica anterior non-arterítica(NOIANA).

1. PDE5i y Riesgo de Melanoma. La biología que subyace al desarrollo de un melanoma es compleja. Las investigaciones han demostrado que la vía de señal molecular RAS/RAF/MEK/ERK juega un papel clave en la proliferación y supervivencia de la célula de melanoma. Una hiperactivación de estas vías moleculares por mutaciones de sus genes responsables ha sido demostrada. El efecto de la activación patológica de estas vías es la supresión de la PDE5A, y esto se correlaciona con invasión y metástasis de las células de melanoma. De esta manera, se ha sugerido que la inhibición crónica de fosfodiesterasa 5 pueda aumentar el riesgo de desarrollo de melanoma ⁸⁹⁻⁹¹. Li y cols, en una investigación epidemiológica de seguimiento de profesionales de la salud (Health Professional Follow up Study) demuestra una asociación estadísticamente significativa entre consumo de SDFN y un aumentado riesgo de melanoma invasivo, no así para cáncer de células escamosas y/o cáncer basocelular, ni tampoco con DE como factor de riesgo. Un meta-análisis reciente de estudios observacionales reafirma dicha asociación causal ^{92,93}. Sin embargo, otras múltiples publicaciones sobre el riesgo del uso de PDE5i y desarrollo de melanoma invasivo, han criticado el estudio de Li y no han confirmado tal relación causal ⁹⁴⁻⁹⁹

2. PDE5i y riesgo de Cáncer Prostático. Investigadores demostraron que exisulind (un derivado de sulindac, droga antiinflamatoria con acción inhibitoria de fosfodiesterasas) producía inhibición del crecimiento y apoptosis de líneas de cáncer prostático humano in vitro e incluso, condicionaba regresión de xeno-injertos de cáncer prostático (CaP) humano en animales de experimentación ^{100,101}. Más aun, Serafini demostró que la inhibición de la PDE5 puede favorecer la inmunidad antitumoral endógena, indirectamente aumentando NO y arginina ¹⁰². Por último, otras investigaciones publican sobre el efecto anti CaP de exisulind por un mecanismo de inhibición de la expresión y función del receptor de andrógenos (RA), independiente de mutaciones p53, sobreexpresión de bcl-2 o la expresión de ciclooxigenasa ¹⁰³. Fundamentado en estas investigaciones, Michl et al. intentan evaluar en un estudio clínico prospectivo la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en hombres operados de CaP en tratamiento con PDE5i postoperatoriamente, pero sus resultados fueron contradictorios y desalentadores: el uso de PDE5i podía impactar adversamente en la recurrencia bioquímica después de una prostatectomía radical. La tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años en el grupo usuario de PDE5i fue de 84,7% versus 89,2 % en el grupo no usuario de PDE5i ($p=0.0006$) ¹⁰⁴. Debido al frecuente uso de medicamentos PDE5i, y por plazos prolongados, postoperatoriamente a la cirugía radical de próstata con el fin de “rehabilitar el pene” y evitar la fibrosis cavernosa y la retracción de éste

órgano, como comentáramos más arriba, esta publicación despertó la alarma en la comunidad científica y las reacciones no se hicieron esperar. Actualmente se cuenta con múltiples revisiones de esta posible asociación, concluyéndose que no existe tal relación de riesgo¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

3. PDE5i y NOIANA. Desde la aparición de los medicamentos PDE5i se reconoció algún efecto lateral a nivel ocular, siendo los más comunes el cambio de percepción de colores, episodios de visión borrosa transitoria, y ocasionalmente alteraciones en la percepción de la luz. Sin embargo, el papel de estos agentes en la aparición de NOIANA es controvertido y parece no ser dosis dependiente. Ocurre secundaria a déficit de circulación de las arterias del nervio óptico lo que determina su infarto. La incidencia aumenta con la edad y mantiene una fuerte asociación con los factores de riesgo cardiovasculares como HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, anemia, hipotensión nocturna y apnea del sueño. Muchos de éstos factores de riesgo son los mismos asociados a la disfunción eréctil, indicación para el uso de los PDE5i, por lo cual la inquietud se plantea si en la población mayor de 50 años en uso de medicamentos PDE 5i, la relación de ocurrencia de NOIANA es causal o coincidente. Tres estudios publicados recientes mantienen la controversia en cuanto a que no existe tal relación causal¹⁰⁸ versus si la hay^{109,110}. Finalmente, Fayad y cols, en una revisión reciente de seguridad del uso de los PDE5i concluye que dado que el riesgo de NOIANA es muy bajo, el riesgo asociado de ocurrencia con el uso de los PDE5i sigue siendo muy bajo, de tal forma que para el clínico, el beneficio en uso de estos medicamentos es fuertemente superior al riesgo¹¹¹.

COMENTARIO FINAL.

Como reza el antiguo dicho “mucha agua ha pasado bajo el puente” en estos poco más de 20 años desde la aparición al mercado del primer PDE5i para el tratamiento de la disfunción eréctil, y la investigación científica y la experiencia clínica con el uso de estos fármacos no han dejado de hacer aportes al conocimiento de los médicos sobre su utilidad, eficacia y nuevas avenidas en su uso, y así es probable que estos medicamentos no dejen de sorprendernos por mucho tiempo en adelante.

BIBLIOGRAFIA

1. D’Amati G et al. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology* 2002;60: 191-195.
2. Musick B et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Regulation in Female Genital Tract Structures. *J Sex Med.* 2009; 6: 247–253.
3. Meston C, Stanton A. Understanding sexual arousal and subjective–genital arousal desynchrony in Women. *Nat Rev Urol* 2009; 16:1.
4. Basson R. Women’s sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ* 2005;172:1327-33.
5. Weinberger JM et al. Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review of Outcomes Across Various Treatment Modalities. *Sex Med Rev* 2019;7:223–250.

6. Aversa A et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2009;21:221-7.
7. Mathers MJ. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomised, prospective and crossover study. *Andrologia.* 2009;41:169-75.
8. Karabakan M et al. *Int Braz J Urol* 2017; 43: 317-324
9. Martyn-St James M. Phosphodiesterase-5 inhibitors for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis *Eur Urol Focus.* 2017 February ; 3(1): 119–129
10. Bivalacqua T et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Keeps Erection Regulatory Function Balance in the Penis. *Eur Urol* 2007; 51: 732-1740
11. Levey HR et al. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl.* 2012; 14: 156–163.
12. Massenio P et al. Daily tadalafil for the chronic phase of stuttering priapism: a case report *BMC Urology* 2018; 18:54.
13. Anele UA, Burnett A. Nitroergic Mechanisms for Management of Recurrent Priapism. *Sex Med Rev.* 2015; 3: 160–168.
14. Levien TL et al. Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother* 2006;40:1388-93
15. Caglayan E et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibition Is a Novel Therapeutic Option in Raynaud Disease. *Arch Intern Med.* 2006;166:231-23.
16. Shenoy PD et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology* 2010;49:2420–2428.
17. Pathak S et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitors: Raynaud's and Beyond. *Indian J Rheumat* 2017; 12:S227-31.
18. Sesti C et al. The phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil reduces myocardial infarct size. *Int J Impot Res* 2007; 19: 55–61.
19. Salloum FN et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitor, Tadalafil, Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion through Protein-Kinase G Dependent Generation of Hydrogen Sulfide. *Circulation* 2009; 120: S31–S36
20. Wietzikosky FGG et al. Tadalafil protector effect during ischemia-reperfusion in rats *ExpActa Cir Bras.* 2017;32:973-983
21. Kukreja R 2014 et al. Administration of Sildenafil at Reperfusion Fails to Reduce Infarct Size: Results from the CAESAR Cardioprotection Consortium (LB650). *The FASEB journal.* 2014;28:S1
22. Reffelmann T et al. Effects of sildenafil on myocardial infarct size, microvascular function, and acute ischemic left ventricular dilation. *Cardiovasc Res* 2003; 59:441-9.
23. Shenoy P, Agarwal V. Phosphodiesterase inhibitors in the management of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: 511–515.
24. Senthilkumar A et al. Sildenafil Promotes Ischemia-Induced Angiogenesis Through a PKG-Dependent Pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007;27:1947–1954.

25. Zhang RL et al. Targeting nitric oxide in the subacute restorative treatment of ischemic stroke. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 ; 22: 843–851.
26. Zhang L et al. Tadalafil, a long-acting type 5 phosphodiesterase isoenzyme inhibitor, improves neurological functional recovery in a rat model of embolic stroke. *Brain Res* 2006;1118:192-8.
27. Ergul A et al. Angiogenesis: A Harmonized Target for Recovery after Stroke. *Stroke* 2012; 43: 2270–2274.
28. Puzzo Det al. Phosphodiesterase 5 Inhibition Improves Synaptic Function, Memory, and Amyloid-Load in an Alzheimer’s Disease Mouse Model. *J Neuroscience*. 2009 ; 29:8075–8086.
29. García-Osta A et al. Phosphodiesterases as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *ACS Chem. Neurosci*. 2012; 3: 832–844.
30. Wareing M et al. Sildenafil Citrate (Viagra) Enhances Vasodilatation in Fetal Growth Restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2550 –2555.
31. Paauw ND et al. Sildenafil During Pregnancy. A Preclinical Meta-Analysis on Fetal Growth and Maternal Blood Pressure. *Hypertension* 2017;70: 998-1006.
32. Wareing M et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors and omental and placental small artery function in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2006; 127: 41–49
33. Mekled AKH et al. Effect of Sildenafil Citrate on the Outcome of in vitro Fertilization after Multiple IVF Failures Attributed to Poor Endometrial Development: A Randomized Controlled Trial. *Egypt J Hosp Med* 2017; 69: 1553-1557.
34. Gillib EE et al. Sildenafil treatment ameliorates the maternal syndrome of preeclampsia and rescues fetal growth in the Dahl Salt Sensitive rat. *Hypertension*. 2016; 67: 647–653.
35. Dunn L et al. Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes *Fetal Diagn Ther* 2017;41:81–88.
36. Pels A et al. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017; 17:440.
37. Pels A et al. Detailed statistical analysis plan for the Dutch STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset fetal growth Restriction) randomised clinical trial on sildenafil versus placebo for pregnant women with severe early onset fetal growth restriction. *Trials* 2019;20:42.
38. The Guardian (2018). Eleven babies die after Dutch women given Viagra-like drug in trial. [online publication]; 2018 [access on September 27].
39. Sharp A et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 93–102
40. Medical X-press. Pfizer says not part of failed Dutch pregnancy trial. <https://medicalxpress.com/news/2018-07-pfizer-dutch-pregnancy-trial.html>. Julio 26, 2018.
41. Ferreira RDdS et al. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14(7): e0219732.

42. Kubo M, Umekawa T, Maekawa Y, et al. Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:291–7.
43. Umekawa T et al. TADAFER II: Tadalafil treatment for fetal growth restriction - a study protocol for a multicenter randomised controlled phase II trial. *BMJ Open* 2018;8:e020948. doi:10.1136/bmjopen-2017-020948.
44. Bjekic MD et al. Risk factors for Peyronie’s disease: a case-control study. *BJU Int* 2006;97:570-574.
45. Nehra A et al. Peyronie’s Disease: AUA Guideline. *J Urol* 2015; 194: 745-753
46. Chung et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie’s Disease. *J Sex Med* 2016;13 :905-923.
47. Gelfand RA et al.: The transcriptional signatures of cells from the human Peyronie’s disease plaque and the ability of these cells to generate a plaque in a rat model suggest potential therapeutic targets. *J Sex Med.* 2015; 12: 313–327.
48. Ferrini MG et al. Effects of long-term treatment with vardenafil on the development of the fibrotic plaque in a rat model of Peyronie’s disease. *BJU Int* 2006;97:625–633
49. Barret-Harlow B et al. Oral therapy for Peyronie’s disease, does it work?. *Transl Androl Urol* 2016;5(3):296-302.
50. Mohede DCJ et al. Medical treatments of Peyronie’s disease: Past, Present, and Future. *Urology* 2019; 125:1-5
51. Montague DK. New Perspectives Into Peyronie's Disease: Etiology, Management, and Prevention. *Urology* 2019;125:6-7.
52. Gonzalez-Cadavid NF et al. Treatment of Peyronie’s disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy. *Nat. Rev. Urol.* 2010;7: 215–221.
53. Babu A et al. Recent advances in managing Peyronie’s disease. *F1000Research* 2020, 9(F1000 Faculty Rev):381.
54. El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon . *Arab J Urol* 2011;9: 49-55.
55. Stewart WF et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the USA. *World J Urol* 2003; 20: 327–336.
56. Chughtai B et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors in the bladder. *Asian J Urol* 2015; 2:33-37.
57. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *Int J Urol* 2013; 20: 21–27.
58. Ückert S et al. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 197–204.
59. Savai R et al. Targeting cancer with phosphodiesterase inhibitors *Expert Opin. Investig. Drugs* 2010: 19;117-131
60. Barone I et al. Phosphodiesterase type 5 and cancers: progress and challenges. *Oncotarget* 2017; 8: 99179-99202

61. Ashour AE. Phosphodiesterase-5 inhibitors in the management of cancer. : Asian J Biomed Pharm Sci; 201; 13:, 1-5
62. Domvri K et al. Potential synergistic effect of phosphodiesterase inhibitors with chemotherapy in lung cancer. J Cancer 2017; 8: 3648-3656
63. Pan Pantziarka P et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO)—selective PDE5 inhibitors a anti-cancer agents. eCancer2018;12: 824
64. Guidetti L et al. Effect of tadalafil on anaerobic performance indices in healthy athletes. Br. J. Sports Med. 2008;42;130-133
65. Galiè N et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2009;119:2894-2903.
66. Carosa E et al. Type V phosphodiesterase inhibitor treatments for erectile dysfunction increase testosterone levels. Clinical Endocrinology. 2004; 61: 382–386
67. Spitzer M et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. Andrology. 2013 ; 1: 913–918.
68. Andric SA, Janjic MM, Stojkov NJ, Kostic TS. Sildenafil treatment in vivo stimulates Leydig cell steroidogenesis via the cAMP/cGMP signaling pathway. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010; 299:E544Y50
69. Di Luigi L et al.. The type 5 phosphodiesterase inhibitor tadalafil influences salivary cortisol, testosterone, and dehydroepiandrosterone sulphate responses to maximal exercise in healthy men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93:3510Y4.
70. Aversa A et al. Tadalafil improves lean mass and endothelial function in nonobese men with mild ED/LUTS: in vivo and in vitro characterization. Endocrine. 2017; 56:639-48.
71. Crescioli C, Sturli N, Sottili M, et al. Insulin-like effect of the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil onto male human skeletal muscle cells. J. Endocrinol. Invest. 2013; 36:1020Y4
72. Marampon F et al.The phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil regulates lipidic homeostasis in human skeletal muscle cell metabolism. Endocrine DOI 10.1007/s12020-017-1378-2
73. Petroczi A et al. Potentially fatal new trend in performance enhancement: a cautionary note on nitrite. J Int Soc Sports Nutr2010, 7:25
74. Di Luigi L te al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors, Sport and Doping. Curr Sports Med Rep 2017; 16: 443-447.
75. Santtila P et al. Recreational use of erectile dysfunction medication may decrease confidence in ability to gain and hold erections in young males Int J Impot Res 2007; 19:591–596.
76. Harte CB et al. Recreational Use of Erectile Dysfunction Medications in Undergraduate Men in the United States: Characteristics and Associated Risk Factors. Arch Sex Behav. 2011 ; 40: 597–606.
77. Musacchio NS et al. Erectile dysfunction and viagra use: what's up with college-age males? J Adolesc Health. 2006; 39:452–454
78. Horvath KJ et al. Erectile dysfunction medication use among men seeking substance abuse treatment. J Addict Dis. 2007;26(4):7-13.

79. Gebreyohannes EA et al. Recreational Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors and Its Associated Factors among Undergraduate Male Students in an Ethiopian University: A Cross-Sectional Study. *World J Mens Health*. 2016 Dec;34(3):186-193.
80. Korkeas F et al. Recreational Use of PDE5 Inhibitors by Young Healthy Men: Recognizing This Issue Among Medical Students. *J Sex Med* 2008; 5:2414–2418
81. Bechara A et al. Recreational Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors by Healthy Young Men. *J Sex Med*. 2010; 7: 3736-3742.
82. Mennickent S et al. Características del uso de Sildenafil en una muestra de pacientes a nivel de farmacias comunitarias de Concepción, Chile *Rev Med Chile* 2005; 133:667-673.
83. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, Khandheria BK, Seward JB, Nehra A. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation*. 2000; 102:2516–2521.
84. Rezaee ME et al. Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? *J Sex Med* 2020; 17: 1579-1582
85. McLeod AL et al. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clin Cardiol* 2002; 25:133-134.
86. Pullirsch D et al. Microbiological contamination in counterfeit and unapproved drugs *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014, 15:34.
87. Lian Y et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and the Risk of Melanoma Skin Cancer. *Eur Urol*. 2016;70:808-815
88. Kim Sj et al. Let's rethinking about the safety of phosphodiesterase type 5 inhibitor in the patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy. *J Exercise Rehab* 2016; 12: 143-147.
89. Arozarena I et al. Oncogenic BRAF induces melanoma cell invasion by downregulating the cGMP-specific phosphodiesterase PDE5A. *Cancer Cell*. 2011; 19: 45–57.
90. Gray-Schopfer V et al. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445: 851–857.
91. Palmieri G et al. Multiple molecular pathways in melanomagenesis: characterization of therapeutic targets. *Front. Oncol*. 2015;5:183. doi: 10.3389/fonc.2015.00183
92. Li WQ et al: Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 964–970.
93. Han X et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of melanoma: a meta-analysis of observational studies. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 711–720.
94. Feng S et al. Are phosphodiesterase type 5 inhibitors associated with increased risk of melanoma? A systematic review and meta-analysis
95. Loeb S et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction and risk of malignant melanoma. *JAMA* 2015; 313: 2449–2455.
96. Pottegard A et al. Use of sildenafil or other phosphodiesterase inhibitors and risk of melanoma. *Br J Cancer* 2016; 115: 895–900.
97. Loeb S et al . Meta-Analysis of the Association Between Phosphodiesterase Inhibitors (PDE5Is) and Risk of Melanoma. *JNCI* 2017; 109(8):1-3.

98. Hassel JC et al. Tadalafil has biologic activity in human melanoma. Results of a pilot trial with Tadalafil in patients with metastatic Melanoma (TaMe). *Oncoimmunology* 2017; 6(9): e1326440.
99. Wang JZ et al. No Causal Link between Phosphodiesterase Type 5 Inhibition and Melanoma. *World J Mens Health* 2019 ;37: 313-321.
100. Goluboff ET et al. Exisulind (sulindac sulfone) suppresses growth of human prostate cancer in a nude mouse xenograft model by increasing apoptosis. *Urology* 1999; 53:440-445.
101. Hamilton TK et al. Potential therapeutic applications of phosphodiesterase inhibition in prostate cancer. *World JUrol* 2013; 31: 325–330.
102. Serafini P et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med.* 2006 27; 203: 2691–2702.
103. Jin TE et al. Exisulind and Related Compounds Inhibit Expression and Function of the Androgen Receptor in Human Prostate Cancer Cells. *Clin Cancer Res* 2003;9:4972-4982.
104. Michl U et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors may adversely impact biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2015; 193: 479–483.
105. Gallina A et al. A Detailed analysis of the association between postoperative phosphodiesterase type 5 inhibitor use and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015; 68:750–753.
106. Loeb S et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use and Disease Recurrence After Prostate Cancer Treatment. *Eur Urol* 2016;70:824-828.
107. Machen GL et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors usage and prostate cancer: a match-paired analysis. *Transl Androl Urol* 2017; 6:879-882.
108. Nattoo NA et al. Association between phosphodiesterase-5 inhibitors and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2015; 35:12-15.
109. Flahavan EM et al. Prospective case crossover study investigating the possible association between nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and phosphodiesterase type 5 inhibitor exposure. *Urology.* 2017 Jul;105:76-84
110. Campbell UB, Walker AM, Gaffney M, et al. Acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and exposure to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med* 2015;12:139-151.
111. Yafi FA et al. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev* 2018; 6:242-252.

