

Monodosis

¿QUÉ RIESGOS COMPORTA EL USO DE ALTAS DOSIS DE SILDENAFILO?

Diversos estudios clínicos han puesto de manifiesto que los eventos adversos agudos más frecuentemente relacionados con la administración de sildenafil –un fármaco usado en primera línea del tratamiento de la disfunción eréctil masculina y en general considerado como seguro– incluyen cefalea, acidez estomacal, rubefacción y ciertas alteraciones visuales, entre las que destacan visión borrosa, fotofobia y cianopsia (visión teñida de azul); estas reacciones adversas suelen disminuir tras unas 3-5 horas, el tiempo que suele durar su efecto farmacológico. No obstante, en los últimos años, han aparecido diversas evidencias que apuntan al riesgo de eventos adversos oculares diferidos derivados del uso en varones sanos de fármacos del mismo grupo –inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)–, como vardenafilo.

En esa línea, recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo de casos en el que 17 pacientes, que habían recibido una dosis única de 100 mg de sildenafil (la máxima dosis recomendada) con el objetivo de mejorar su capacidad de alcanzar y mantener la erección, experimentaban alteraciones visuales persistentes durante más de 24 horas. Los 17 pacientes eran hombres sanos, con una media de edad de 47 años, que tomaron por primera vez el fármaco sin prescripción médica; en las 48 horas siguientes tuvieron que acudir a un centro hospitalario de Turquía para solicitar asistencia médica.

Las pruebas diagnósticas pusieron de manifiesto que de los 17 pacien-

tes, 9 tenían fotofobia (sensibilidad a la luz), 13 referían una percepción alterada del color (sobre todo, visión azulada y ceguera verde/rojo), 9 tenían una agudeza visual alterada, 3 presentaban deficiencias en la estereopsis (fenómeno por el cual el cerebro es capaz de recomponer una imagen tridimensional a partir de dos imágenes ligeramente diferentes proyectadas en la retina de cada ojo), 6 mostraban una alteración de la sensibilidad al contraste y 8 tenían las pupilas anormalmente dilatadas. Cabe destacar que se detectó una superposición casi completa entre la fotofobia y el deterioro de la visión del color. La totalidad de estas alteraciones visuales se resolvieron en los siguientes 21 días.

Parece evidente, por tanto, que si bien los eventos adversos persistentes del sildenafil parecen ser muy raros en base a su frecuencia, la mayor sensibilidad a dicho fármaco que muestran algunas personas (debido quizás a posibles variaciones de la capacidad metabólica del fármaco) sugiere que sería conveniente iniciar siempre los tratamientos con dosis de prueba bajas (25-50 mg), para posteriormente ir incrementándolas si fuera necesario. Es recomendable, además, que el uso del fármaco para el tratamiento de la ansiedad sexual asociada a la disfunción eréctil se haga bajo supervisión médica, con especial importancia en aquellas personas que lo toman por primera vez. Conviene recordar que, en España, todas las presentaciones comerciales de medicamentos con sildenafil están sujetas a prescripción médica.

Karaarslan C. Ocular Side Effects of Sildenafil That Persist Beyond 24 h—A Case Series. *Frontiers in Neurology*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00067>.

LA REALIDAD SOBRE LA PERSISTENCIA DEL CORONAVIRUS SARS-CoV-2 EN SUPERFICIES DE OBJETOS

A estas alturas de año 2020, es por todos reconocida la relevancia epidemiológica y en Salud Pública que ha adquirido el brote de infecciones del tracto respiratorio por el nuevo coronavirus –inicialmente llamado 2019-nCoV, y actualmente rebautizado por la OMS como SARS-CoV-2– que tuvo su origen en diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan (provincia de Hubei). Como ya parece tradición ante situaciones similares, con el desarrollo de este brote epidémico se han ido generando y difundiendo noticias falsas –*bulos*– sobre aspectos de las manifestaciones clínicas, del tratamiento o incluso de la transmisión del virus.

Hasta ahora inédito en humanos, para COVID-19 (la infección producida por SARS-CoV-2) se han descrito periodos de incubación de entre 2 y 10 días (hasta 14 días), un tiempo en que los afectados pueden permanecer asintomáticos y facilitar las transmisiones persona-persona, las cuales se pueden producir mayoritariamente a través de gotículas de las secreciones respiratorias pero también del contacto con las manos e incluso con superficies contaminadas. A este respecto, en algunos medios y redes sociales se han difundido testimonios o consejos sin base científica que advertían de que el virus podría transmitirse a través de paquetes recibidos desde China (e incluso llegar a España), llegando a aconsejar evitar las compras de objetos a través de internet, práctica a día de hoy ampliamente extendida.

Un grupo de investigadores alemanes ha publicado recientemente un trabajo en que revisan la literatura

sobre la supervivencia de coronavirus humanos y veterinarios en superficies inanimadas (fómites), así como sobre las estrategias de inactivación con agentes biocidas utilizados para la desinfección química (por ejemplo, en instalaciones sanitarias). En su revisión analizaron un total de 22 estudios, cuyos resultados revelan que los coronavirus humanos como el causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) u otros coronavirus humanos endémicos (HCoV-229E) pueden persistir con capacidad infectiva en superficies inanimadas de metal, vidrio o plástico por periodos desde 2 horas hasta 9 días a temperatura ambiente, con un promedio de supervivencia de entre 4-5 días. En general, altas temperaturas (30-40°C) reducen la persistencia de los virus, mientras que temperaturas bajas (~4°C) y humedades relativas mayores (50%) podrían prolongar ese periodo hasta los 28 días o más allá, específicamente para algunos coronavirus veterinarios. Sin embargo, las evidencias también demuestran que estos virus se pueden inactivar eficientemente mediante procedimientos de desinfección de superficies con etanol al 62-71%, peróxido de hidrógeno al 0,5% o hipoclorito de sodio al 0,1% en periodos tan cortos como 1 minuto. Otros agentes biocidas, como el cloruro de benzalconio al 0,05-0,2% o el digluconato de clorhexidina al 0,02%, parecen menos eficaces. Los expertos presuponen que los resultados de los análisis con otros coronavirus son transferibles al nuevo virus.

Puesto que de momento no se dispone de vacuna ni tratamiento antiviral específico frente al COVID-19, ni se conoce exactamente la capacidad de persistencia en fómites del virus, la contención temprana y la prevención de una mayor propagación serán cruciales para detener el brote en curso y controlar esta nueva amenaza infecciosa. En todo caso, por ahora no hay respaldo científico para una alarma sobre la posibilidad de que el virus se transmita a través de

objetos a grandes distancias y tras varios días.

Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>

EL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS: POSIBLE FUTURA TERAPIA PARA EL ICTUS ISQUÉMICO

El factor estimulante de colonias granulocíticas -G-CSF, por sus siglas en inglés- (filgrastim, y su análogo pegilado pegfilgrastim) es un fármaco aprobado en Estados Unidos y Europa para combatir la neutropenia producida a consecuencia del tratamiento con quimioterapia citotóxica por sus propiedades antiapoptóticas e inmunomoduladoras. Por otro lado, ha demostrado ciertos efectos neurogénicos y angiogénicos, habiéndose descrito que ejerce una acción neuroprotectora frente al accidente cerebrovascular de origen isquémico. En esta condición patológica, una autofagia descontrolada de las neuronas afectadas conduce a la muerte neuronal, por lo que parece esencial el mantenimiento de una adecuada dinámica mitocondrial para evitar/atenuar el daño neuronal durante un ictus.

Un novedoso trabajo llevado a cabo por investigadores de la Universidad Atlántica de Florida (Estados Unidos) ha examinado los mecanismos pro-supervivencia de estos fármacos contra la apoptosis resultante de la autofagia, el estrés mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico (RE). Para ello, han sometido a ratones macho de 20 semanas de edad a una oclusión bilateral reversible (30 min) de la arteria carótida común, tras la cual fueron tratados con G-CSF (50 µg/kg) por vía subcutánea durante 4 días. Tras ello, evaluaron el comportamiento de los animales antes de su sacrificio utilizando la prueba de la esquina y la prueba de actividad locomotora, de-

terminando por técnicas de inmunoblot los niveles de las proteínas clave involucradas a nivel cerebral en los citados procesos celulares.

Los resultados revelan que el G-CSF mejoró los déficits neurológicos de los animales así como su rendimiento conductual. Los estudios bioquímicos pusieron de manifiesto que el G-CSF se une a sus receptores específicos a nivel del sistema nervioso central (SNC), y su activación induce una regulación al alza de la fosforilación de Akt, disminuyendo con ello los niveles de GRP-78 (un sensor de estrés del RE) y la expresión de proteínas involucradas en la vía de apoptosis por estrés del RE (ATF6, ATF4, eIF2α, XBP1, Caspase 12 y CHOP). El tratamiento también redujo significativamente los niveles de Beclin-1, un marcador de autofagia, y disminuyó los biomarcadores de estrés mitocondrial DRP1 y P53. Por último, G-CSF condujo a una sobreexpresión de la proteína de fusión mitocondrial OPA1 y la proteína antiapoptótica Bcl-2, mientras se reprimía la expresión de las proteínas proapoptóticas Bax, Bak y PUMA.

En definitiva, estos resultados demuestran que G-CSF es un ligando endógeno de receptores del SNC que tiene una doble actividad beneficiosa tanto para reducir la degeneración neuronal aguda como para aumentar la plasticidad y mejorar los resultados conductuales a largo plazo después de la isquemia cerebral. A falta de realizar futuros estudios *in vivo*, así como los necesarios estudios clínicos que permitan verificar su potencial aplicabilidad en terapéutica, el tratamiento con G-CSF parece ejercer efectos neuroprotectores mediante la supresión del estrés del retículo endoplasmático y mitocondrial y el mantenimiento de la homeostasis celular (efecto antiapoptótico), y surge como una prometedora alternativa de tratamiento o prevención de la isquemia cerebral.

Modi J, Menzie-Suderam J, Xu H, Trujillo P, Medley K, Marshall ML *et al.* Mode of action of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) as a novel therapy for stroke in a mouse model. *J Biomed Sci*. 2020; 27: 19. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0597-7>