



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavallo Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XVIII, NÚMERO 3

MAYO - JUNIO

2009

Contenido

La prediabetes y las estrategias de prevención de la diabetes.....	1
Insulinorresistencia.....	3
Trastornos eyaculatorios.....	6

La prediabetes y las estrategias de prevención de la diabetes

Introducción

Ya nadie ignora que vivimos una epidemia de diabetes, no sólo en México sino en todo el mundo (pandemia), aunque su magnitud y progresión son particularmente marcadas en nuestro país. La adopción de ciertos estilos de vida y la diseminación de los genes relacionados con la enfermedad explican esta tendencia, pero ello no ayuda suficientemente a detener su avance. Por un lado, la promoción para adoptar estilos de vida saludables compite desfavorablemente con la de mantener aquellos hábitos y conductas que tienden a perpetuar o incrementar la epidemia. Los avances en salud reproductiva han favorecido que las diabéticas y los diabéticos tengan descendencia y generen más diabéticos potenciales. Es obvio que la epidemia de obesidad y sobrepeso está incidiendo en la de diabetes tipo 2.

Ante las dificultades para alcanzar un impacto mediante estrategias dirigidas a la población, se ha planteado la posibilidad de enfocarla a grupos específicos, entre ellos los de sujetos de alto riesgo, y en particular se ha considerado si la llamada prediabetes

puede ser el foco principal. De hecho, los trabajos que han intentado prevenir la diabetes lo han hecho a partir de grupos de prediabéticos. Aquí se intentará un análisis de lo que se ha logrado hasta ahora.

La pre-enfermedad

Este es un término discutible, máxime como lo han utilizado algunos colegas cuando hablan de “principios” por ejemplo de úlcera o gastritis, o de alguna otra enfermedad. Sin embargo, casi nadie duda de que hay enfermedades pre-malignas o precancerosas en la piel o en el aparato digestivo, hay entidades nosológicas pre-leucémicas, hoy se habla de pre-hipertensión, desde hace mucho se menciona a la pre-eclampsia y como estos hay otros ejemplos. En todo caso se refieren no sólo a los factores de riesgo para una cierta enfermedad sino ya a alguna alteración que presagia una evolución hacia la enfermedad en cuestión. En este sentido, hablar de prediabetes puede ser totalmente válido.

Concepto de prediabetes

El término ha recibido diversas consideraciones. Fue propuesto por primera vez en los años treinta del siglo

XX para referirse únicamente a la historia familiar de diabetes en individuos obesos. Posteriormente fue sobreutilizado al considerar que eran indicios de prediabetes una serie de signos y síntomas, muchos de los cuales al final no resistieron un análisis estadístico elemental de asociación, de modo que la prediabetes acabó siendo anatematizada y referida como un diagnóstico retrospectivo para las personas en las que se hacía el diagnóstico de diabetes.

Una forma de ver la prediabetes es dividir la vida de los diabéticos en dos etapas: una a partir de que se llenan los criterios diagnósticos y la otra desde el nacimiento hasta que se alcanza este punto crítico. Bajo esta perspectiva, ésta última es la prediabetes. Otra forma de verlo es considerar que un cierto tiempo antes de que se alcancen los criterios diagnósticos convencionales empiezan a aparecer alteraciones metabólicas, frecuentemente asintomáticas, pero que presagian el pronto desarrollo de la enfermedad. Hoy se sabe que antes de que aparezca la hiperglucemia puede haber hiperinsulinemia y resistencia a la insulina por ejemplo. Una tercera forma de enfocarlo es pensar en un continuo que, por supuesto, parte del genoma y que va generando cambios en el transcurso de la vida, en parte por la exposición a factores ambientales, hasta que en algún momento se alcanzan los criterios convencionales para el diagnóstico de diabetes.

Importancia de la prediabetes

Teóricamente la caracterización de la prediabetes permitiría prevenir y predecir la diabetes, actuar más tempranamente en la historia natural de la enfermedad, facilitaría un mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes y, acaso, ayudaría a su definición como entidad nosológica, tal y como ha ocurrido ya con la hipercolesterolemia, eventualmente con una descripción de su cuadro clínico, las bases para su diagnóstico y el tratamiento recomendado.

Los “marcadores” de prediabetes

Hay quien considera prediabetes la presencia de los factores de riesgo para diabetes, y al igual que los factores de riesgo cardiovascular o ateroscleroso, mientras más se acumulen mayor es la probabilidad de desembocar en diabetes. El cuadro I muestra los factores que se han mencionado como de riesgo para diabetes.

Varios de estos factores de riesgo no parecen ser un buen blanco para considerarlos en acciones que eviten el desarrollo de la enfermedad, en tanto que otros tal vez ya sean parte integrante de la diabetes.

Los expertos, por lo tanto, han concluido que por ahora sólo se debe considerar prediabetes alguna de las siguientes condiciones:

1. Intolerancia a la glucosa (Impaired glucosa tolerance IGT): glucemia de 140 a 199 mg/dl después de una carga oral de 75 g de glucosa

2. Glucosa alterada en ayunas (Impaired fasting glucose IFT): glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl. Hay algunos indicios de que, aún dentro de los límites normales de glucemia en ayunas, tienen más riesgo de desarrollar diabetes los que están más cerca del límite superior normal.

3. Recientemente se ha considerado también que puede considerarse prediabetes la presencia de síndrome metabólico, desde luego que siempre y cuando éste no se diagnostique ya en presencia de diabetes, es decir, básicamente los casos que muestran hipertensión, obesidad o sobrepeso, hipertrigliceridemia y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad disminuido.

4. El Dr. Michael Stern diseñó un índice que tiene mayor capacidad de predicción que la IGT y la IFT, al que llamó Índice de Riesgo de Diabetes (Diabetes Risk Store) en el que incluye la etnicidad, el sexo, la edad, la glucemia en ayunas, la presión arterial sistólica, el colesterol HDL, el índice de masa corporal y los antecedentes familiares de diabetes.

Cuadro I
FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES

→ Más de 40 años de edad.	→ Bajo peso al nacer (desnutrición intrauterina).
→ Familiares de primer grado con diabetes.	→ Hipertrigliceridemia primaria.
→ Historia de intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayunas.	→ Neuropatías periféricas.
→ Complicaciones asociadas con diabetes.	→ Microalbuminuria.
→ Enfermedad vascular arterial.	→ Hipoglucemia reactiva.
→ Historia de diabetes gestacional.	→ Estrés agudo o crónico.
→ Historia de macrosómicos.	→ Desequilibrios de la dieta.
→ Hipertensión arterial.	→ Sedentarismo.
→ Sobrepeso.	→ Estilo de vida “occidental”.
→ Obesidad abdominal.	→ Hiperinsulinemia.
→ Ovarios poliquísticos.	→ Resistencia a la insulina.
→ <i>Acanthosis nigricans</i> .	→ Disminución del colesterol HDL.
	→ Medicamentos “diabetógenos” (glucocorticoides, antipsicóticos, diuréticos).

“Prevención” de la diabetes

La mayor parte de los estudios controlados han partido de personas con IFT o IGT. Esto permite cuestionar si son verdaderamente intentos de prevención, o por lo menos si lo son de prevención primaria. Por una parte, es muy probable que tanto la IFT como la IGT sean ya fases de la historia natural de la enfermedad, aunque no se hayan alcanzado los criterios convencionales de diagnóstico. Por otro lado, considerando los aspectos genéticos que marcan el riesgo de diabetes tipo 2, podría ser más apropiado hablar de intentos de “retrasar” la aparición de diabetes que de prevenirla. Se dice que no se sabe si estas estrategias previenen, retrasan o enmascaran. En el cuadro II se muestran las estrategias que se han utilizado para estos fines.

Todas estas estrategias han sido eficaces por lo menos en algún estudio y a plazo relativamente corto.

Nadie duda que la estrategia más eficaz es la de modificar los estilos de vida, e incluso se ha demostrado empíricamente que quienes logran hacerlo disminuyen claramente su riesgo de diabetes. Esta modificación está centrada en dos acciones: la alimentación y el ejercicio. Sin embargo, si se lleva a términos de factibilidad, la estrategia ya no resulta tan práctica, por un lado por el hecho de que no ha resultado fácil que las personas abandonen hábitos arraigados por generaciones, y por otro lograr una adherencia a las recomendaciones saludables, máxime que tiene que ser de manera permanente. Con todo y que tampoco se han alcanzado proporciones satisfactorias, ha sido más fácil lograr una adherencia a los medicamentos que a los cambios de alimentación y actividad física.

La mayor experiencia se ha tenido con la metformina a la dosis de 850 mg dos veces al día. Este medicamento ya es, hoy en día, uno de los fármacos recomendados en los individuos de alto riesgo e incluso para el tratamiento de la obesidad o la diabetes temprana en obesos, si bien la tolerancia y la adherencia al medicamento no se ha logrado en todos los casos. Cuando se tomó en cuenta que la obesidad prepuberal es hiperplásica se llegó a pensar que la liposucción, al eliminar un número considerable de

adipocitos podría generar cambios metabólicos favorables; lo cierto es que esto no ocurrió. El Rimonabant, por su parte, ha desaparecido del mercado en la mayoría de los países porque indujo cambios psiquiátricos con demasiada frecuencia. Los anorexigénicos y el orlistat parecen ser útiles en la medida en que logran reducciones significativas de peso.

Conclusión

Hay muchos indicios para considerar que la prediabetes no es una condición benigna, pues se asocia a enfermedades cardiovasculares aún antes de que se desarrolle la diabetes. No parece ser sólo un factor de riesgo sino verdaderamente una etapa temprana de la historia natural de la diabetes. Aunque suele ser asintomática y no manifestar alguna alteración funcional evidente, parece requerir de tratamiento, sobre todo considerando que la mayor parte de las intervenciones que se dan en este continuo resultan extremadamente tardías. No parece tratarse entonces de una variable dicotómica (no diabetes-diabetes) sino una variable continua y como tal habría de abordarse.

Cuadro II
ESTRATEGIAS PARA PREVENIR
(RETRASAR) LA APARICIÓN DE
DIABETES EN PERSONAS
CON PREDIABETES

- Modificación de estilos de vida.
- Acarbosa.
- Metformina.
- Tiazolodinedionas.
- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Estatinas.
- Fibratos.
- Cirugía bariátrica.
- Liposucción.
- Sibutramina.
- Orlistat.
- Topiramato.
- Rimonabant.

Insulinorresistencia

El Dr. Himsworth de la Universidad de Londres, fue el primero en utilizar en 1936 el término de resistencia a la insulina. Este autor introdujo un método estandarizado para determinar la sensibilidad a la insulina in vivo, lo que permitió clasificar a los pacientes diabéticos en dos grupos: uno de ellos sensible a la insulina y el otro con una menor sensibilidad a la hormona. El concepto fue apoyado años más tarde (1960) por Berson y Yalow, quienes describieron la presencia de respuestas hiperinsulinémicas en sujetos obesos no diabéticos, demostrando así que la hiperinsulinemia ocurre también en etapas previas a la diabetes clínica.

Estos autores definieron la resistencia a la insulina como “un estado en el que se requiere una cantidad de insulina

mayor de lo normal para inducir una respuesta cuantitativamente normal, en relación al consumo de glucosa”.

En los últimos años, la interpretación del concepto de resistencia a la insulina se ha vuelto más complicado, ya que incluye conceptos tales como la enorme versatilidad de la hormona al interactuar con sus receptores en los diferentes tejidos, pues aunque se trata de la misma hormona y el “mismo receptor”, las respuestas biológicas son muy diferentes. Generalmente se piensa que el efecto de la insulina en las células de músculo esquelético es el de aumentar la captación de glucosa para la generación de ATP transformándola en CO₂ y agua; y se olvida que su actividad biológica es también importante en otros tejidos

como el hepático, en el que frena la producción de glucosa mediante la inhibición de la glucogenólisis.

En el adipocito por ejemplo, su principal función estriba en bloquear la producción de ácidos grasos libres mediante la supresión de las lipasas hepáticas. En los últimos años de hecho, se ha considerado de gran importancia el papel de su receptor en la célula endotelial, en la que desencadena la activación de la sintasa del óxido nítrico generando un efecto de vasodilatación; considerando que es el primero de los receptores con el que la insulina entra en contacto después de ser liberada por la célula beta.

El óxido nítrico sintetizado mediante este mecanismo, tiene también propiedades antiproliferativas en las células de músculo liso vascular y estimula la producción de prostaciclina, un prostanóide que posee un potente efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria y del factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF, por sus siglas en el idioma inglés), disminuyendo la proliferación de células de músculo liso vascular, la síntesis de colágena tipo IV y la permeabilidad vascular, factores todos ellos, reconocidos como elementos inductores de aterogénesis.

De tal manera que en la actualidad, nos podemos preguntar si la resistencia a la insulina inicia simultáneamente y con la misma intensidad en las diferentes células blanco o bien, puede ocurrir de manera indistinta iniciando con la misma o diferente intensidad en una o más de estas células.

Al momento, no contamos con una respuesta categórica, aunque muchos investigadores, tanto clínicos como básicos, postulan que el inicio puede ser en la célula endotelial, debido a que la insulino resistencia, con la consecuente hiperinsulinemia compensadora, evaluándola únicamente a través del efecto de aumento en la penetración y el posterior consumo de glucosa en células de músculo esquelético, coexiste en la gran mayoría de los casos, con disfunción endotelial medida esta última, solamente como la disminución de la respuesta vasodilatadora provocada por el óxido nítrico.

Por otro lado, las principales condiciones clínicas asociadas a la resistencia a la insulina como son: trastornos en el metabolismo de la glucosa, aumento en las cifras de tensión arterial, dislipidemia aterogénica (caracterizada por hipertrigliceridemia, aumento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipercolesterolemia), alteraciones en el proceso de la coagulación, esteatosis hepática no alcohólica y en el sexo femenino, ovario poliquístico.

En apoyo de este argumento, existen evidencias derivadas de estudios clínicos controlados que demuestran a través de la determinación de marcadores de disfunción endotelial, que estos pueden ser predictores de la aparición de diabetes. De particular importancia es la publicación del Dr. J. B. Meigs, en un estudio de seguimiento de siete años en 2 924 sujetos no diabéticos de la segunda generación de la población de Framingham, en donde concluye que la alteración en dos marcadores de disfunción endotelial (el PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno y el factor von Willebrand) son fuertes predictores para el desarrollo

de diabetes *mellitus* tipo 2 y que este efecto es independiente de otros factores de riesgo bien establecidos como la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación determinada a través de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la interleucina 6 o el factor de necrosis tumoral alfa.

A finales de los setentas y principios de los ochentas, estudios del Dr. Gerard Reaven, demostraron la presencia de altos niveles de insulina circulante tanto en pacientes hipertensos como en sujetos obesos no diabéticos y en diabéticos. En 1988 durante la Conferencia Banting, la más importante distinción otorgada por la Asociación Americana de Diabetes, se describe la resistencia a la insulina como la piedra angular del Síndrome Metabólico, postulando que la hiperinsulinemia compensadora es la principal responsable de la fisiopatología del conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera al Síndrome Metabólico como una entidad diagnóstica propia, definiendo sus componentes y puntos de corte. Desde entonces a la fecha, se han postulado diferentes criterios para el diagnóstico, así como diferentes denominaciones como la de Síndrome X, Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de Reaven, Cuarteto de la Muerte, etc.

El propio Dr. Reaven señala que lo más importante en el Síndrome Metabólico es tratar todos sus componentes, como el inducir cambios en el estilo de vida y farmacológicamente, tratando de alcanzar cifras meta, ya que “desafortunadamente el esfuerzo filantrópico de la célula beta por aumentar aumentar la producción de insulina, es una bendición a medias” pues los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia sostenida son muy serios.

PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

En general, se considera que la resistencia a la insulina tiene una prevalencia de 25% en los sujetos sanos, en el 60-75% de los sujetos con intolerancia a la glucosa (IGT) y en el 85% o más en los sujetos con diabetes tipo 2.

La presencia de resistencia a la insulina, independientemente del índice de masa corporal, aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria, aunque el riesgo es aún mayor en los sujetos obesos.

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA HIPERINSULINEMIA.

En estudios epidemiológicos, se ha identificado a la hiperinsulinemia como un factor (marcador) de riesgo para:

- Diabetes mellitus tipo 2. La elevación del nivel plasmático de insulina, ya sea en ayuno o después de un reto con glucosa, es un importante indicador de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de la presencia de obesidad.
- Enfermedad cardiovascular. En varios estudios

prospectivos, se ha identificado a la hiperinsulinemia como un factor de riesgo para aterosclerosis.

ETIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

La resistencia a la insulina puede ser el resultado de diferentes factores que frecuentemente están interrelacionados, como:

- Anomalías genéticas que afecten una o más proteínas que participan en la acción de la insulina.
- Aumento de la secreción de hormonas contraregulatoras (glucocorticoides, catecolaminas, glucagon y hormona del crecimiento).
- Uso de medicamentos que promueven la resistencia a la insulina por diversos mecanismos.
- Obesidad y disminución de la actividad física.
- Deficiente nutrición durante la vida fetal.

Datos epidemiológicos recientes sugieren que una nutrición deficiente durante la vida fetal predispone al desarrollo de resistencia a la insulina en la vida postnatal. Se acepta en general que tanto la reducción de la secreción de insulina por las células pancreáticas, como la disminución de la sensibilidad a la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, son importantes factores en el desarrollo y progresión de la diabetes tipo-2.

La obesidad y particularmente la adiposidad intraabdominal, se considera como uno de los factores de riesgo adquirido de mayor importancia para diabetes tipo 2 (80% de los sujetos con diabetes tipo 2 son obesos y se asocia consistentemente con una marcada reducción de la sensibilidad a la insulina). Numerosos estudios han tratado de identificar el mecanismo que asocia a la obesidad con la resistencia a la insulina, destacando el aumento en los ácidos grasos libres, ya que en estudios clínicos se ha demostrado que la supresión de éstos mediante acipimox, mejora rápidamente la sensibilidad a la insulina; otros factores estudiados incluyen el incremento en la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF-) y la interleucina 6 (IL-6), así como la presencia de adipocinas, resistina y adiponectina.

SISTEMA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA.

El sistema de señalización de la insulina se encuentra conservado en una amplia diversidad de organismos, reflejando la función regulatoria central de la insulina sobre el metabolismo tanto de hidratos de carbono como de lípidos, mediante la transcripción de genes y la proliferación celular.

Los receptores para insulina y algunos de los componentes de su cascada de señalización, se encuentran en una amplia variedad de tejidos incluyendo los adipocitos, músculo esquelético y el hígado.

Además, los receptores para insulina están presentes en las células del páncreas, haciendo posible que algunos factores

puedan en forma simultánea contribuir a la producción de resistencia a insulina y disfunción de la célula .

Se han identificado algunos de los elementos regulatorios claves en la vía de señalización de la insulina, estos incluyen a la familia de proteínas designadas como sustrato del receptor de insulina (IRS).

Son por lo menos 4 proteínas diferentes con actividad de sustrato del receptor para insulina en tejidos de mamíferos, de las cuales IRS-1 e IRS-2 se han encontrado en la mayoría de los tejidos y aparentemente ejercen un papel fundamental en la coordinación de las acciones periféricas de la insulina sobre el metabolismo tanto de hidratos de carbono, como de lípidos, y también sobre la función de la célula .

Estudios recientes con ratones knockout muestran que la deficiencia de IRS-1 se asocia con resistencia a la insulina, pero la hiperinsulinemia compensadora mantiene normoglucemia.

Los ratones deficientes de IRS-2, también tienen resistencia a la insulina, pero son incapaces de compensar mediante el aumento de la secreción de insulina, y desarrollan diabetes.

Las otras dos proteínas IRS identificadas hasta el momento están menos caracterizadas y parece ser que tienen una distribución más restringida, donde IRS-3 se encuentra preferentemente en tejido adiposo, células y posiblemente hígado, mientras que IRS-4 se localiza en timo, cerebro y riñón.

Esta distribución sugiere que, a través de estas moléculas, la insulina puede producir efectos selectivos en ciertos tejidos.

Existe una variedad de factores que pueden producir efectos sobre la vía de señalización de la insulina y parecen relacionarse con la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2.

Entre esos factores se encuentra el factor de necrosis tumoral , que inhibe la actividad de la tirosinasa del receptor de insulina en el adipocito; de esta manera, reduce la fosforilación y activación de IRS-1, provocando inhibición de la señalización inducida por la insulina.

Debido a que la obesidad se asocia con la sobre expresión del TNF-, éste sugiere que el bloqueo causado por el TNF- de la señalización de la insulina mediada por la IRS-1 puede ser responsable al menos en parte de la resistencia a la insulina que se presenta en la obesidad.

Adicionalmente, el receptor de insulina y el IRS-1 están presentes en las células pancreáticas, y el TNF- y otras citocinas alteran la secreción de insulina.

Se ha demostrado una asociación directa entre la expresión tisular de TNF- y la resistencia a la insulina inducida por obesidad, y en ratas obesas el bloqueo del efecto del TNF-, disminuye la resistencia a la insulina.

Así, la inhibición de la señalización de la insulina mediante TNF- y/u otras citocinas pro-inflamatorias, representa un importante mecanismo patogénico que asocia la obesidad con la diabetes tipo 2.

Trastornos eyaculatorios

El orgasmo considerado como la cumbre de la experiencia sexual, sigue siendo una de las fases poco comprendidas del ciclo de la respuesta sexual. Aún cuando las investigaciones han dado grandes saltos de los aspectos neurológicos y neuroendócrinos del orgasmo, la adquisición del conocimiento de esta fase no se ha emparejado al crecimiento de la información y de la comprensión relacionada con la función eréctil.

El entendimiento de la naturaleza del orgasmo y las disfunciones del orgasmo son cruciales, como todos los aspectos del funcionamiento sexual y tienen implicaciones importantes en la calidad de vida de las personas. La seguridad, calidad y placer del orgasmo están asociadas con la estabilidad marital y la felicidad. Las alteraciones del orgasmo están relacionadas con la reducción de satisfacción física y emocional durante la relación sexual, lo que puede llevar a evitar el contacto sexual y secundariamente a problemas en la relación de pareja.

FISIOLOGIA

Recientemente investigadores han comenzado estudios de neuroimagen para investigar el involucro del sistema nervioso central en el orgasmo. Las investigaciones iniciales implican a la corteza prefrontal derecha. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ha sido usada recientemente para medir en el hombre el aumento regional del flujo sanguíneo cerebral (FSCr) durante la eyaculación. El principal aumento en el FSCr se encontró en la zona de transición mesodiencefálica, especialmente en el área tegmental ventral.

Esta área del cerebro contiene al grupo de células A10 dopaminérgicas que se han implicado en los comportamientos de recompensa. Esta es el área del cerebro que se activa en el periodo de euforia con la cocaína o la heroína algunos investigadores sugieren que esta región anatómica es la responsable de la naturaleza de reforzamiento de la actividad sexual. También se ha observado una actividad significativa en el cerebelo, lo que apoya las recientes investigaciones que implican al cerebelo en el proceso emocional.

Otros investigadores, han empezado a elucidar la respuesta endocrina del orgasmo tanto en hombres como en mujeres. Aún cuando estas investigaciones han sido criticadas, estos estudios han acumulado evidencia convincente de que el principal marcador endocrino, después del orgasmo en ambos sexos, es una dramática y sostenida evaluación de prolactina, es un reflejo reproductivo neuroendócrino con el propósito de modular el

despertar sexual y el comportamiento y la función reproductiva.

Las alteraciones del orgasmo que experimentan los hombres:

Eyaculación /orgasmo precoz (PE)

Orgasmo retardado

Anorgasmia y

Disorgasmia.

Aún cuando las investigaciones ya han relacionado a la respuesta neuroendócrina y neurológica durante el orgasmo con los mecanismos responsables para las alteraciones del orgasmo, esta investigación es el pivote para elucidar la completa respuesta física o comprender mejor y tratar con mayor eficacia estas alteraciones. Cuadro I

EYACULACIÓN/ORGASMO PRECOZ (EP)

Entre el 28% y el 36 % de los hombres sufren EP, haciendo de esta disfunción sexual la más común en los hombres. El Manual de Diagnóstico y Estadística define a la EP como orgasmo alcanzado entre el primer minuto de la penetración. Sin embargo la definición de esta alteración en la literatura varía según el autor o el estudio.

Los investigadores han definido a la EP de diversas maneras, usando el tiempo entre la penetración y el orgasmo (1-7 min.), número de penetraciones para el orgasmo (8-15 penetraciones) y la imposibilidad de la pareja de obtener placer al menos en el 50% de las veces. Con la aprobación de la dapoxetina, el primer fármaco para tratar esta alteración, hay un aumento en el interés de realizar definiciones que giren alrededor del control del paciente y de la angustia de éste y su pareja.

El DSM-IV instruye al médico para considerar una variedad de factores que pueden tener impacto en la latencia de la eyaculación. Algunos factores que pueden ocasionar una eyaculación rápida y que no se diagnostican incluyen la edad del paciente, la situación sexual actual y la frecuencia del contacto sexual.

ETIOLOGIA

A pesar de ser la alteración orgásmica más común en los hombres, su etiología está aún en debate. Algunos autores proponen una etiología tanto psicosocial como física. Explicaciones psicodinámicas previas se centran en tendencias sádicas o narcisistas que crean un deseo inconsciente de "robar" el gozo del compañero. Estas explicaciones han sido sustituidas por mecanismos psicosociales más probables. De estas, la explicación de Kaplan y colegas es extensamente aceptada. Se establece que esta condición emerge cuando un hombre no ha

Cuadro I
FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA EMISIÓN O EYACULACIÓN

EN LA INFANCIA	PROBLEMAS MÉDICOS Y TRATAMIENTOS
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Reflujo vesico-uretral (Plastia Y – V Infecciones del tracto urinario). ❖ Síndrome de PRUNE BELLY (Atrofia prostática) ❖ Espina bífida ❖ Extrofia o epispadias 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Diabetes. ❖ Lesión de médula espinal. ❖ Esclerosis múltiple. ❖ Medicamentos y drogas ❖ Estenosis uretrales
OTROS ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	ANOMALÍAS ANATÓMICAS O FUNCIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Resección transuretral de próstata (obstrucción, conductos eyaculadores) ❖ Cirugía retroperitoneal, simpatectomía, discección ganglionar. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Eyaculación retardada. ❖ Eyaculación prematura. ❖ Obstrucción de conductos. ❖ Atresia de vesículas seminales. ❖ Idiopática.

aprendido a interpretar las sensaciones que ocurren inmediatamente antes del orgasmo y como resultado no ha aprendido a mantener su orgasmo bajo control.

La etiología médica predominante que se ha propuesto es la hipersensibilidad del pene. La teoría de que la hipersensibilidad del tejido del pene puede contribuir como factor en hombres con EP es apoyada por estudios que utilizan biositometría del pene.

TERAPIA CONDUCTUAL

Afortunadamente, tanto las intervenciones médicas como las conductuales se han encontrado como tratamientos efectivos para EP. Son terapias conductuales la técnica Masters y Johnson de “pausar-apretar” y el método Kaplan “parar-comenzar”.

Estos métodos ayudan al hombre a comprender las sensaciones que experimente justo antes de la eyaculación y lo capacitan para parar y retirarse cuando esté por llegar el orgasmo. Este tipo de tratamiento conductual ha mostrado ser altamente efectivo en un rango de éxito del 85%. Sin embargo, el éxito de este tratamiento depende de la actividad de respuesta de la compañera. Si la compañera está presente, estas técnicas conductuales representan la primera línea del tratamiento.

TRATAMIENTO MÉDICO.

El tratamiento predominante para la EP son Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS). El retardo de la eyaculación se ha visto relacionado con la activación de receptores de serotonina (5-HT_{2C}) tanto en estudios de animales como en humanos y los ISRS aumentan la neurotransmisión de serotonina. Estos medicamentos se han estudiado en un gran número de ensayos clínicos aleatorizados y han demostrado aumento en la latencia de eyaculación en un rango de 25 segundos a 3 minutos. Aunque estos son mejorías importantes, la relevancia clínica actual de este aumento ha sido muy debatida. Los protocolos de estudio emplean generalmente una dosis por al menos 1 a 2 semanas continuas (un uso similar al utilizado en depresión); de cualquier manera, investigadores han empezado a estudiar dosificaciones “por evento”. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan generalmente entre las 4 y 8 hrs., posteriores a la toma del medicamento y los datos sugieren que la sertralina tomada “por evento” es tan efectiva para aumentar el periodo de latencia como cuando se toma en la dosis continua estándar. Los ISRS comúnmente estudiados son paroxetina, fluoxetina y sertralina. De estos, la paroxetina muestra tener el impacto mas fuerte sobre el tiempo de latencia de eyaculación demostrado por un aumento de 9.1 veces en el retardo de la eyaculación.

También se ha reportado éxito con agentes anestésicos tópicos como el gel de lidocaína al 2%, crema de lidocaína 2.5% prilocaina 2.5%, y medicamentos herbales. La mayoría de la evidencia que apoye el uso de estos agentes es anecdótica. Sin embargo, unos pocos estudios han demostrado su efectividad. La ventaja de estas cremas es que el paciente puede regular el efecto de entumecimiento ajustando el tiempo de aplicación. De cualquier manera, cuando se usen estos agentes, es necesario que el hombre utilice condón o limpie la crema antes de la penetración para evitar el entumecimiento vaginal.

Recientemente se han estudiado los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IFD5), sildenafil, como un tratamiento potencial para EP. Aunque el mecanismo preciso de acción aún no se ha identificado, existen muchas razones posibles de que funciona. El Sildenafil puede controlar la respuesta contráctil de los vasos deferentes, vesicular seminal, prostático y uretra, o pueden inducir en estado de analgesia periférica. Además existe una posible relación entre el tiempo de erección y el de latencia eyaculatoria y el sildenafil puede retardar la eyaculación al

aumentar la calidad de la erección. Otra posible explicación es el efecto del Sildenafil en los niveles de óxido nítrico. Se ha sugerido que la actividad del óxido nítrico en el área preóptica del cerebro disminuye el tono simpático e inhibe la eyaculación.

A pesar de que no haya un acuerdo en el mecanismo de acción, estudios preliminares sobre la eficacia del Sildenafil como tratamiento para EP son favorecedores. Se ha reportado que el Sildenafil ha mostrado claramente ser superior que los ISRS y las terapias conductuales para el tratamiento de EP, que el Sildenafil en combinación con Paroxetina reduce la incidencia de EP mayor que el uso de Paroxetina sola.

ORGASMO RETARDADO

Al contrario de la EP, el orgasmo retardado es una condición caracterizada por la dificultad para alcanzar el orgasmo y la eyaculación. Esta es una de las disfunciones sexuales masculinas menos comprendidas. Para muchos hombres, el retraso en el orgasmo ocasiona una reducción significativa en la satisfacción sexual y el bienestar psicológico. Existen escasos estudios enfocados a esta alteración. Algunos estudios describen hallazgos y proporcionan evidencia empírica que soporta la eficacia de los tratamientos disponibles.

ETIOLOGIA.

Históricamente, las tasas de incidencia del orgasmo retrasado son relativamente bajas, con un rango en la población general, entre el 15 y 4%. Sin embargo, desde la década pasada, los médicos han visto un aumento en esas tasas debido al efecto colateral de los ISRS y los inhibidores de la FDE5. Como se mencionó anteriormente, estos efectos son útiles en el tratamiento de la EP, y también tiene el potencial de extender el periodo de latencia en hombres sanos. En hombres que toman ISRS el rango de retardo del orgasmo va del 16% al 37%.

Si se descartan los efectos adversos de los medicamentos, las principales etiologías de esta alteración son tanto neurológicas como psicológicas. Las lesiones de la columna vertebral son la causa neurológica principal del retraso del orgasmo.

Se han propuesto varias teorías para explicar las razones psicológicas para esta disfunción, cuando se han descartado las causas neurológicas y medicamentosas. Estas interpretaciones psicodinámicas como miedo a la castración, miedo a destruir al compañero y la hostilidad hacia las mujeres.

Otros autores tienen un acercamiento mas sistemático y proponen como causa principal de este problema la falta de estimulación psicológica y física. Unos autores sugieren que el umbral de la eyaculación en estos hombres es más alto y ofrecen acercamientos cognitivos-conductuales para el paciente y la pareja para ayudar a alcanzar la eyaculación durante la relación sexual. La mayor parte de la literatura en esta área consiste en reportes de casos y por lo tanto no se han identificado suficientemente las causas psicológicas. Los tratamientos propuestos para esta alteración incluyen terapia cognitiva conductual, evitar el uso de ciertos medicamentos y la estimulación vibratoria del pene.

TERAPIA CONDUCTUAL.

Actualmente la terapia sexual cognitiva-conductual es el tratamiento principal para alcanzar el orgasmo durante las relaciones sexuales. Se han citado reportes de casos con éxito y fracaso en el tratamiento. Sin embargo, expertos argumentan que mejorando el asesoramiento y el tratamiento se tendrá una terapia sexual cognitiva-conductual exitosa, con un rango de éxito del 80%. Se debe tener precaución al interpretar estos datos ya que no existe suficiente evidencia sobre la utilidad de la terapia sexual para curar o aminorar esta condición.

TRATAMIENTO MÉDICO

Ningún tratamiento médico ha demostrado, eficacia en el tratamiento del orgasmo retardado. Se han investigado en modelos animales el uso de la yohimbina y ciproheptadina. La yohimbina, que actúa en los receptores alfa1 y alfa2 adrenérgicos, pueden bloquear auto receptores inhibitorios que aumentan la transmisión noradrenérgica, posiblemente facilitando la respuesta para la eyaculación.

Se piensa que la ciproheptadina tiene un efecto serotoninérgico que facilita la eyaculación. En ratas se ha demostrado eficacia moderada facilitando la actividad sexual.

VIBROESTIMULACIÓN DEL PENE.

Se sugiere que esta puede ser una opción para la eyaculación retardada, este se utiliza mediante un vibrador que se aplica en el área del frenillo, en tres ocasiones, por periodos de un minuto de descanso por uno de vibración; la evidencia actual es que ayuda a iniciar el reflejo eyaculatorio normal, estimulando los nervios aferentes. Este método también ha sido efectivo en el tratamiento de anorgasmia en pacientes con lesiones medulares por arriba de T 10.

ANORGASMIA

También se refiere como anorgasmia congénita, y es la incapacidad de conseguir un orgasmo. Su incidencia es del 0.14% de la población. Se cree que la etiología primaria es

psicológica. El hombre típico es muy racional, con control de emociones y con estrictos antecedentes religiosos. Como resultado se cree que estos no tienen percepción de su sensualidad. El tratamiento de este procedimiento normalmente involucra terapia sexual cognitiva y de comportamiento.

DISORGASMIA

La presencia del dolor post-orgasmo se conoce como disorgasmia; se conoce muy poco de su incidencia, pero se considera poco común, se cree que pacientes sometidos a prostatectomía, radioterapia pélvica y enfermedad crónica pélvica tienen disorgasmia. Esta se puede asociar a espasmos de los músculos del piso pélvico o del cuello de la vejiga, sin embargo no hay estudios electromiográficos que lo comprueben. Hay medicamentos, como bloqueadores alfa adrenérgicos, han demostrado ser efectivos en algunos casos.

CONCLUSIONES

Para los hombres las alteraciones del orgasmo son la eyaculación retrógrada, el orgasmo retardado, la anorgasmia y disorgasmia.

Aún falta mucho que investigar para entender y tratar estos padecimientos, que tienen implicaciones en la calidad de vida y su satisfacción emocional.

Cuadro II
MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EYACULACIÓN

ANTIPSICÓTICOS	ANTIHIPERTENSIVOS
Tranquilizantes mayores	Betandina
Cloropromacina HCl (Largactil)	Guanetidina (Ismelin)
Cloroproxitina (Tractan)	Fenoxibenzamina (Dibenzilina)
Haloperidol (Aldol)	Fentolamina (Regitina)
Periferazina (Trilafon)	Prazocina (Minipress)
Trifluoperazina HCl (Stelazine)	Reserpina (Higalim-100-Serpasil)
	Tiazidas
ANTIDEPRESIVOS ANSIOLÍTICOS O INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA	BENZODIAZEPINAS
Amitriptilina (Tryptanol, anapsique)*	Alprazolam (Tafil)
Clomipramina HCl (Anafranil)*	Clordiazapoxido HCl (Librax)
Pargilina HCl (Eutonil)*	Clonazepan (Rivotril)
Fenetzte (Sulfato de)*	Lorazepan (Ativan)
ANTIDEPRESIVOS (INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA)	MEDICAMENTOS PARA LA PRÓSTATA
Citaloptam (Seropram)*	Inhibidores de la 5 Alfa Reductasa, Alfa bloqueadores (**)(***)
Escitalopram (lexapro)*	
Mirtazapina (Remeron)*	OTROS
Duloxetina (Cymbalta, Yentreve)*	Alcohol
Fluoxetina HCl (Prozac)*	Baclofen (Lioresal)
Setralina HCl (Artruline)*	Ácido Epsilon Amino Caproico (Amikar)
Paroxetina HCl (Paxil)*	Metadona (Rubidexol)
Ventaxina HCl (Efexor)*	Naproxeno (Naxen)

* RETARDA EL EYACULADO

** DISMINUYEN EL VOLÚMEN EYACULADO

*** EYACULACIÓN RETROGRADA



**Mesa Directiva
2009 - 2010**

Dr. Manuel H Ruiz de Chávez <i>Presidente</i>	Dr. Fause Attie Cury † <i>Vicepresidente</i>
Dr. Armando Mansilla Olivares <i>Secretario General</i>	Dr. Javier Mancilla Ramírez <i>Tesorero</i>
Dr. Pablo A. Kuri Morales <i>Secretario Adjunto</i>	

Editor
Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación
Patricia Herrera Gamboa

Impresión y Difusión
Germán Herrera Plata

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2009
Vol. XVIII
No. 3