



## EL ARTÍCULO DEL MES

### Uso de sildenafil y aumento del riesgo de melanoma en varones

### Sildenafil use and increased risk of melanoma in men

Li WQ, Qureshi AA, Robinson KC, Han J. Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:964-970.

**Importancia:** La vía de señalización RAS/RAF/MAPK/ERK juega un importante papel en la proliferación y supervivencia de las células de melanoma. El sildenafil (Viagra®) es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 5A usado para el tratamiento de la disfunción eréctil. Estudios recientes han mostrado que la activación del gen BRAF reduce los niveles de PDE5A y que una expresión reducida de PDE5A debido a la activación de BRAF o al uso de sildenafil aumenta la invasividad de las células de melanoma, lo que plantea un posible efecto adverso del sildenafil aumentando el riesgo de melanoma.

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre el uso de sildenafil y el riesgo de presentar melanoma en varones de Estados Unidos.

**Diseño, contexto y participantes:** Nuestro estudio es un estudio prospectivo de cohorte. En el año 2000 los participantes en el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud fueron preguntados sobre el uso de sildenafil para la disfunción eréctil. Los participantes que habían padecido cáncer previamente fueron excluidos. Un total de 25.848 varones permanecieron en el análisis.

**Principales datos evaluados:** La incidencia de tumores de piel, incluyendo melanoma, carcinoma escamoso y carcinoma basocelular, se obtuvo mediante cuestionarios remitidos cada 2 años. El diagnóstico de melanoma y carcinoma escamoso fue confirmado por estudio histológico.

**Resultados:** Detectamos 142 casos de melanoma, 580 carcinomas escamosos y 3.030 carcinomas basocelulares durante el periodo de seguimiento (2000-2010). El uso reciente de sildenafil al comenzar el estudio se asociaba significativamente con un aumento del riesgo de desarrollar melanoma, con una *hazard ratio* (HR) ajustada de 1,84

(intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,04-3,22). En contraste, no observamos un aumento de riesgo de carcinoma escamoso (HR: 0,84; IC 95%: 0,59-1,20) o carcinoma basocelular (HR: 1,08; IC 95%: 0,93-1,25) asociado al uso de sildenafil. La disfunción eréctil por sí misma no estaba asociada a un riesgo aumentado de melanoma. Haber usado alguna vez sildenafil estaba también asociado a un riesgo aumentado de melanoma (HR: 1,92; IC 95%: 1,14-3,22). En un análisis secundario excluyendo a los varones que presentaban enfermedades crónicas importantes al inicio del estudio no se modificaron apenas los resultados; la HR de melanoma era de 2,24 (IC 95%: 1,05-4,78) para el uso reciente de sildenafil y de 2,77 (IC 95%: 1,32-5,85) para haberlo usado alguna vez.

**Conclusiones y relevancia:** El uso de sildenafil puede estar asociado a un aumento de riesgo de desarrollar melanoma. Aunque este estudio no es suficiente para modificar las recomendaciones clínicas, justifica continuar la investigación sobre esta asociación.

## Comentario

Sildenafil (Viagra®) es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 5A indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil. Tras la introducción inicial de sildenafil se han comercializado otros inhibidores de la PDE5A, como varde-nafilo (Levitra®) y tadalafilo (Cialis®), este último con mayor vida media y efecto más prolongado. *A priori* no había ninguna razón para suponer que estos fármacos pudieran influir sobre la aparición o curso clínico del melanoma. Pero en 2011 se descubrió que la activación oncogénica del gen BRAF (mutado en cerca del 50% de melanomas) inhibía a la PDE5A en los melanocitos tumorales y que esta inhibición aumentaba su invasividad y su capacidad de producir metástasis pulmonares en un modelo experimental de melanoma (Arozarena I, et al. *Cancer Cell.* 2011;19:45-57).

Estos resultados experimentales planteaban 2 inquietantes preguntas. ¿Podría aumentar el riesgo de melanoma por el consumo de inhibidores de la PDE5A? ¿Podría hacer su consumo que, si se padece melanoma, este tenga un curso más agresivo? Los resultados del presente trabajo sugieren que el consumo de sildenafil aumenta el riesgo de padecer melanoma, y son por otra parte una excelente muestra de cómo algunos resultados de investigaciones básicas pueden abrir la puerta de forma inmediata a estudios clínicos con notable relevancia práctica.

Estos resultados deben ser confirmados y ampliados, extendiéndolos a la evaluación de la posible asociación con melanoma del consumo de otros inhibidores de la PDE5A, y valorando la posible asociación con la duración del tratamiento y las dosis empleadas. Es prematuro modificar las pautas de uso clínico de los inhibidores de PDE5A, pero sí parece razonable incrementar en los usuarios de estos fármacos las medidas de información sanitaria orientadas a favorecer la prevención y el diagnóstico precoz del melanoma, algo que en este caso implica especialmente a médicos de atención primaria, internistas y urólogos. También parece razonable solicitar la colaboración del dermatólogo para el seguimiento de los pacientes de mayor riesgo de melanoma y/o más difícil vigilancia (antecedentes de quemaduras solares repetidas, múltiples lunares y/o lunares atípicos, antecedentes personales o familiares de melanoma). Muchos de estos pacientes podrían beneficiarse del seguimiento de sus lunares con dermatoscopia digital, lo que a su vez ayudaría a establecer la incidencia y relevancia clínica de cambios potencialmente

problemáticos en los lunares de los consumidores inhibidores de la PDE5A.

Es especialmente relevante en relación con este asunto recordar que los varones mayores de 60 años (donde la disfunción erétil es más prevalente) constituyen también un grupo de especial riesgo para padecer melanoma, que este se diagnostique tarde y que su pronóstico sea peor (Robinson JK, JAMA Intern Med. 2014;174:970-971). El consumo de inhibidores de la PDE5A sería una razón más, no la única ni la más importante, para favorecer la colaboración entre los dermatólogos y el resto del personal sanitario, dirigida a poner en marcha medidas que favorezcan el diagnóstico precoz del melanoma en este sector de la población.

A. Pizarro

*Unidad de Melanoma, Clínica Dermatológica Internacional, Madrid, España  
Correos electrónicos: [angelpizarro84@gmail.com](mailto:angelpizarro84@gmail.com), [apizarro@ricardoruiz.es](mailto:apizarro@ricardoruiz.es)*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.07.004>

## Cigarrillos electrónicos y consumo de tabaco

### Electronic cigarettes and smoking

Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Willman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: A randomised controlled trial. Lancet. 2013;382:1629-1637.

**Introducción:** Los cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) pueden proporcionar nicotina inhalada y mitigar los síntomas de abstinencia. Muchos fumadores los utilizan como ayuda para abandonar el consumo de tabaco. Este estudio analiza si los e-cigarrillos son más efectivos que los parches de nicotina para dicho abandono.

**Material y métodos:** Estudio randomizado de superioridad, realizado en Auckland, (Nueva Zelanda) entre septiembre de 2011 y julio de 2013. Se incluyeron adultos ( $> 18$  años) fumadores que querían abandonar el consumo de tabaco y se randomizaron estratificados por etnia, sexo y nivel de dependencia a nicotina (test de Fägestrom  $< 5$  o  $\geq 5$ ), en una proporción 4:4:1 a recibir e-cigarrillos con 16 mg de nicotina, parches de nicotina de 21 mg o e-cigarrillos sin nicotina (placebo), desde una semana antes hasta 12 semanas después del día definido para el abandono. La medición primaria fue la abstinencia de consumo de nicotina, mediante CO en aire expirado  $< 10$  ppm, a los 6 meses. El análisis se realizó por metodología de «intención de tratar».

**Resultados:** Participaron 657 personas (289 e-cigarrillos con nicotina, 295 parches, 73 e-cigarrillos sin nicotina). A los 6 meses se verificó la abstinencia en el 7,3% (21) del primer grupo, el 5,8% (17) del segundo grupo y el 4,7% (3) del grupo

placebo. La consecución de la abstinencia fue menor a la esperada en todos los grupos, lo que redujo la potencia del estudio e impidió valorar la superioridad de los e-cigarrillos. No existieron diferencias en cuanto a los efectos adversos.

**Conclusión:** Los e-cigarrillos, con o sin nicotina, tienen una efectividad reducida en el proceso de abandono tabáquico, con pocos efectos adversos.

Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. JAMA Intern Med. 2014;174:812-813.

**Introducción:** Los e-cigarrillos han sido promocionados de manera agresiva como dispositivos efectivos para abandonar el consumo de tabaco. Sin embargo, los estudios disponibles no avalan la presencia de ninguna relación entre el uso de e-cigarrillos y el abandono del consumo de tabaco. Este estudio analiza si el uso de e-cigarrillos predice el abandono del tabaco o la reducción de su consumo.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, de cohorte, efectuado en una muestra nacional en los Estados Unidos. Se incluyó a 949 fumadores activos. Se determinó el consumo de e-cigarrillos, de cigarrillos convencionales, el tiempo hasta el primer cigarrillo del día y la intención de abandono (nunca, no en los próximos 6 meses, en los próximos 6 meses, en el próximo mes), tanto al inicio del estudio como en el seguimiento. Se realizó análisis bivariante mediante las pruebas del Chi-cuadrado, t de Student y análisis de varianza. También se llevó a cabo análisis multivariante mediante regresión lineal ajustada al consumo de tabaco al inicio y durante el seguimiento.

**Resultados:** Significativamente más mujeres, adultos jóvenes y con menor educación académica usaban e-cigarrillos. En el inicio del estudio los usuarios de e-cigarrillos presentaban una mayor proporción de fumadores