



## Tratamiento farmacológico oral de la disfunción eréctil. Repercusión en los Servicios de Urgencias

En esta época de constante evolución en los aspectos relacionados con la salud, ha sido necesaria, al menos en nuestro país, la consecución de unos niveles básicos de desarrollo de la Medicina comunitaria para que determinadas situaciones patológicas sean tratadas como tales y dejen de ser consideradas como lógicas, tolerables, vergonzosas o de tratamiento innecesario. Entre estas situaciones se encuentra la "impotencia coeundi", a la que varias circunstancias impidieron darle la importancia y difusión que requería; a saber: 1. la falta de transmisión del problema por el paciente al formar parte de su intimidad, con la implicación personal e incluso religiosa que ello conlleva, la carga social de desarraigo del grupo, 2. la asunción del mismo, tanto por el sujeto como por el facultativo, como algo "natural" en situaciones de edad avanzada o enfermedades asociadas, 3. la carestía de algunas terapias, 4. la irreversibilidad de las mismas y 5. la ausencia de una terapia de fácil administración, eficacia comprobada y con escasos efectos secundarios.

Pese a los permanentes avances en el campo de la disfunción eréctil aún no existe el tratamiento ideal o generalizable a todos los casos. En los últimos años se han desarrollado fármacos que individualmente o en combinación permiten conseguir la erección deseada, habiéndose logrado éstos tras un mejor conocimiento de la fisiología y fisiopatología de la misma.

La impotencia coeundi o disfunción eréctil se define como la incapacidad para conseguir o mantener una erección suficiente para la penetración vaginal y la satisfacción sexual. No deben confundirse con la disfunción eréctil otras situaciones asociadas a la disfunción sexual, como las alteraciones de la libido, la eyaculación, el orgasmo o la satisfacción sexual. La disfunción eréctil es un problema relativamente frecuente del varón y relacionado con la edad, estimándose una prevalencia cercana al 3% en menores de 45 años y del 25% en mayores de 65 años.

En estudios dirigidos a identificar la prevalencia real de la patología ha podido comprobarse que sólo del 2 al 10% de la población afecta solicita tratamiento, lo que determinaría un incremento potencial muy elevado de demanda terapéutica si se modifican los factores previamente citados (información, educación, posibilidades terapéuticas).

El pene humano es un órgano vascular bajo el control de fibras musculares lisas extravasculares. La erección es un evento hemodinámico que requiere la integridad de varios mecanismos fisiológicos (neurológicos, vasculares y hormonales). Durante la flacidez la sangre fluye preferentemente desde las arterias cavernosas, a través de pequeños vasos nutrientes de las trabéculas, hacia las venas emisarias y sale del cuerpo cavernoso. En la erección la sangre fluye desde las arterias cavernosas y arteriolas a través de las arterias helicinas hacia los sinusoides. Este proceso precisa que las fibras relajadas del músculo liso del cuerpo cavernoso ocluyan el flujo sanguíneo hacia las pequeñas venas emisarias. De este modo la presión intracorporal se modifica desde 5 mmHg hasta igualar la presión sistólica sistémica, creándose pues en los espacios sinusoidales un sistema cerrado de alta presión.

El control último de la contracción y relajación de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso está realizado por la concentración intracelular del ión calcio. Cualquier acción que inhiba la entrada de calcio en la célula a través de sus canales o el flujo intercelular de estos iones o de los receptores asociados al segundo mensajero, impactará directamente en el grado de contracción de la célula muscular lisa del cuerpo cavernoso. Dos factores modifican principalmente el flujo del calcio en estas células: 1.- las alteraciones de los distintos tipos de canales de potasio (cualquier manipulación que induzca la salida del K<sup>+</sup> del interior de la célula provoca una hiperpolarización celular produciendo una entrada intracelular del Ca<sup>++</sup> a través de canales voltaje-dependientes y, consecuentemente, la relajación celular y la erección), 2.- la prolongación de la acción de las moléculas que actúan como se-

gundo mensajero (adenosín monofosfato cíclico -AMPC- y guanosín monofosfato cíclico -GMPC-) sobre los niveles intracelulares de calcio en los miofilamentos<sup>14</sup>.

La excitación de los nervios cavernosos por estímulos centrales o periféricos determinan la dilatación arteriolar, la relajación del músculo liso intracavernoso y el desencadenamiento del mecanismo venooclusivo. Una alteración en cualquiera de estos pasos puede determinar la disfunción eréctil (D.E.).

Aunque desde el punto de vista práctico consideramos dos categorías diferentes de disfunción eréctil (psicógenas y orgánicas), realmente la mayoría de ellas poseen un mecanismo multifactorial, y la alteración psicológica suele asociarse en algún momento de su desarrollo. Cuando las alteraciones psicológicas son las predominantes, puede afirmarse que el mecanismo causal de la D.E. está en relación con el incremento del tono adrenérgico, dificultando la relajación de la musculatura lisa. Las D.E. de origen orgánico deben dividirse según su etiología a fin de establecer un tratamiento diferenciado: 1. De origen neurológico (central o periférico): accidentes vasculares, traumatismos, tumores, yatrogenia, enfermedades desmielinizantes, diabetes mellitus, cirugía pélvica...). 2. De origen vascular: hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia... 3. De origen endocrino: diabetes mellitus (multifactorial), hipogonadismos, hiperprolactinemia... 4. Yatrogenia medicamentosa: tiazidas,  $\beta$ -bloqueantes, clonidina, digoxina, haloperidol, antidepressivos, cimetidina/ranitidina, estrógenos, antiandrógenos, análogos de la LH-RH, metoclopramida, ketoconazol y una larga lista de nombres de la mayoría de los grupos farmacológicos. 5. De origen intrínseco: enfermedad de La Peyronie, chordea congénita, traumatismos penianos...6. De origen mixto: insuficiencia renal crónica, insuficiencia coronaria, cirrosis hepática, hipo e hipertiroidismo, malnutrición, leucemias, tuberculosis, sida, brucelosis, etc.

En la evaluación del paciente con disfunción eréctil debe incluirse<sup>5</sup> la anamnesis clínica dirigida a identificar la situación y las posibles causas, la historia psicosexual y psicosocial, y el cuestionario del Índice Internacional de la Función Eréctil. El examen físico se acompañará de analítica sanguínea básica y estudio hormonal (testosterona libre, prolactina y eventualmente FSH/LH y T3/T4). La definición del mecanismo afecto en la disfunción eréctil puede exigir múltiples exámenes complementarios (registro de la rigidez y tumescencia nocturna -NPT-, NPT con polisomnografía, test de inyecciones intracavernosas con drogas vasoactivas-IIC, biotesimetría peniana, potenciales evocados somatosensoriales, potenciales evocados sacros, electromiografía de los cuerpos cavernosos, índice penobraquial, ecografía-doppler/+IIC, cavernosome-

tría/cavernosografía por infusión, arteriografía dinámica selectiva de arteria pudenda interna, etc), aunque las escuelas europeas tienen a simplificar la evaluación en razón de la respuesta inicial y las posibilidades terapéuticas. Debe individualizarse la evaluación y tratamiento del paciente con D.E. atendiendo a las motivaciones y objetivos del paciente así como su estado de salud física y mental.

Aunque existen múltiples formas de terapia para la D.E., son los tratamientos farmacológicos los que con mayor frecuencia pueden dar lugar a urgencias derivadas de efectos secundarios. Probablemente en la actualidad el problema urgente más frecuente sea el priapismo derivado de las inyecciones intracavernosas de drogas vasoactivas<sup>6</sup>, pero generalmente el paciente está instruido en el método de solucionarlo y no suele acudir al médico de urgencias. Los fármacos utilizados por vía oral pueden tener más transcendencia e implicaciones en los servicios de urgencias respecto a la complicación o desencadenamiento de nuevas patologías o agravamiento de preexistentes<sup>7,8</sup>.

La Yohimbina es un alcaloide idólico derivado de la corteza del árbol del yohimbi que posee una débil actividad como bloqueante de receptores  $\alpha$ -2 y vida media corta, y que se utiliza en la disfunción sexual. Ha mostrado ser efectivo en un 25% de los pacientes con D.E. de origen psicógeno. No está "oficialmente" comercializado en España, aunque es fácil su adquisición en farmacias tras prescripción médica. Pese a su aparente inocuidad no puede ser usado indiscriminadamente, desaconsejándose su consumo en pacientes con afecciones cardíacas o hipertensión. Su limitada efectividad lo convierte en un fármaco casi placebo, aunque con cierto secundarismo indeseable.

La Trazodona es un fármaco antidepressivo utilizado en el tratamiento de la D.E., que posee propiedades antiserotonérgicas (inhibidor de la captación de la serotonina) y bloqueante de receptores  $\alpha$ -1, con aceptable utilidad clínica por vía oral a dosis de 50-200 mg/día en eyaculación precoz y D.E. psicógena. Existe la evidencia de que este agente es capaz de activar la conversión química de GTP a GMPC, el segundo mensajero de la relajación del músculo liso cavernoso. Su uso es limitado sin que existan protocolos diseñados para confirmar su utilidad. En pacientes que toman otros psicótropos puede provocar cuadros confusionales transitorios.

La auténtica indicación de la Testosterona en el paciente con D.E. es el hipogonadismo, quedando en entredicho su utilización en sujetos con niveles de testosterona límite o por encima de los 45 años. La administración de testosterona oral puede provocar serios trastornos hepáticos, recomendándose la vía parenteral o transcutánea. Potencia la hepatotoxicidad por fármacos hipocolesterolemiantes.



Los inhibidores de las fosfodiesterasas, concretamente el Citrato de Sildenafil<sup>9</sup>, ha constituido una revolución tanto clínica como social tras los primeros estudios presentados hace pocos años. Es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, el regulador (por degradación) más importante de los niveles de GMPc en las células musculares lisas del cuerpo cavernoso, lo que favorece su relajación y la erección a través de la vía del óxido nítrico (NO). El NO activa la enzima guanilato-ciclase, determinando un aumento de los niveles de GMPc. La activación de esta vía del NO es la determinante de sus efectos secundarios (cefalea, rubor, dispepsia, congestión nasal, dolores musculares, hipotensión). La fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) de la GMPc se encuentra exclusivamente en los cuerpos cavernosos y en las plaquetas, pero su similitud con la PDE6 predominante en la retina hace que el sildenafil a dosis > 50 mg pueda provocar alteraciones visuales transitorias. Así mismo, el sildenafil posee un efecto antitrombótico y vasodilatador de las arterias coronarias y periféricas. El citrato de sildenafil no debe utilizarse concomitantemente o en un plazo menor de 6 horas con otros donadores de NO o cualquier tipo de nitratos por la potenciación de los efectos hipotensores. Ha mostrado su eficacia en todos los tipos de D.E. orgánica<sup>10,11</sup>.

Próximamente otros fármacos por vía oral pueden ser aprobados para el tratamiento de la disfunción eréctil. Entre ellos destaca el Clorhidrato de Fentolamina oral cuya eficacia se demuestra dosis-dependiente. Es un fármaco bloqueante alfa-adrenérgico, con efecto directo relajante sobre los vasos sanguíneos de todo el organismo. Debe contraindicarse su uso con hipotensores, otros vasodilatadores o en pacientes con insuficiencia coronaria. Los estudios iniciales contraindicaron su uso

asociado a fármacos hipotensores. La Apomorfina sublingual ha demostrado su eficacia en la D.E. sin causa orgánica severa consiguiendo un aumento de la capacidad erectógena en el 59% de los sujetos a dosis de 6 mg, y pese a ser relativamente bien tolerado se presentaron episodios sincopales por hipotensión. Se encuentra en estudio la utilización de la Prostaglandina E1 por vía oral, el limaprost, aunque en la D.E. de origen orgánico ha mostrado escasa eficacia. En fase de evaluación también están otros agentes como la linsidomina o la L-arginina.

El interrogatorio sobre disfunción eréctil no forma parte de la anamnesis habitual en urgencias ya que no constituye una situación de riesgo vital. Sin embargo la trascendencia de la farmacoterapia actualmente en ella utilizada exige que sea conocido expresamente el tipo de tratamiento, y especialmente en situaciones de urgencias. El personal de urgencias debe conocer bien todos estos efectos secundarios para poder actuar adecuadamente en cada caso. En este número de Emergencias se publican unas recomendaciones de la SEMES acordadas en una reunión de consenso que garantizan una seguridad en la utilización del sildenafil<sup>12</sup>, ya que aborda unas situaciones en las que puede haber interacciones, siendo un ejemplo a seguir de la información que debe recibir el personal de Urgencias. En definitiva, es preciso establecer un mecanismo exhaustivo de reconocimiento de fármacos para el tratamiento de afecciones graves y no graves como la disfunción eréctil, pero con severas implicaciones por sus interacciones. La correcta información sobre tratamiento recomendado por parte del urólogo al paciente y el interrogatorio dirigido en las unidades de Urgencias, antes de la administración de nitratos por sospecha de angina, evitarán actuaciones desafortunadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Brock G. Regulation of smooth muscle. *Nature* 1994;372:1-13.
- 2- Burnett AL. Nitric Acid in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997;157:320-4.
- 3- Lue T. Physiology of erection and pathophysiology of impotence. *Campbell's Urology*. 7th. edition. Philadelphia: W.B.Saunders C.; 1998. Chapter 16.
- 4- Lugg JA, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. The role of nitric oxide in erectile function. *J Androl* 1995;16:2-4.
- 5- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function: A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
- 6- Linet O, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadyl in men with erectile dysfunction. *N Eng J Med* 1996;334:873-4.
- 7- Lugg JA, Rajfer J. Drug therapy for erectile dysfunction. *AUA update series*. 1996;15:290-6.
- 8- Hannash KH. Comparative results of goal oriented therapy for erectile dysfunction. *J Urol* 1997;157:2135-8.
- 9- Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol* 1996;78:257-61.
- 10- Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of sildenafil citrate in erectile dysfunction treatment. *Int J Impotence Res* 1998;10:69-74.
- 11- Moreland RB, Goldstein Y, Traish A. Sildenafil, a new phosphodiesterase inhibitor in corporal smooth muscle cells. *Life Sci* 1998;62:47-52.
- 12- Moya Mir MS, Del Busto Prado F, Campos González JC, Cendoya Arizmendarreta, García Criado EI, López de la Areses E, Moncada Iribarren. Reunión Nacional de Consenso sobre manejo urgente de dolor torácico, cardiopatía isquémica y consultas urgentes en relación con consumo de sildenafil (Viagra®). *Emergencias* 1999; 11:34-46.

**G. Rodríguez Reina y A. Matallana**

Servicio de Urología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid