

Tratamiento de la disfunción eréctil

ANTONIO MARTÍN MORALES Y RAÚL VOZMEDIANO CHICHARRO
Servicio de Urología. Unidad de Andrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Puntos clave

- La primera intervención terapéutica debe contemplar una correcta implementación de medidas higiénico-dietéticas y el control de enfermedades concomitantes y hábitos tóxicos.
- Los iFDE5 deben comenzarse en la dosis máxima, y si es necesario, reajustar dosis.
- No hay diferencias significativas de seguridad y eficacia entre los distintos inhibidores, salvo las derivadas de su distinta semivida.
- Los iFDE5 están contraindicados en pacientes que tomen nitratos o donadores de óxido nítrico; en cambio, pueden administrarse en pacientes con cardiopatías que no tomen nitratos.
- Si no hay una adecuada respuesta a los iFDE5, correctamente administrados, el siguiente escalón terapéutico son las inyecciones intracavernosas con PGE1, seguras y eficaces.



La disponibilidad de medicamentos orales para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) ha cambiado no sólo su tratamiento, sino que ha propiciado y disparado la investigación en esta enfermedad tan prevalente.

Hasta hace pocos años, el tratamiento farmacológico se limitaba a fármacos vasoactivos que se inyectaban directamente en el cuerpo cavernoso.

En el año 1998, con la introducción del primer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (iFDE5), el sildenafil, se produjo un cambio revolucionario en el tratamiento de pacientes aquejados de DE, sustentado en la eficacia y la seguridad del fármaco. En líneas generales se puede decir que 2 de 3 pacientes responderán al tratamiento con cualquiera de los iFDE5 disponibles en la actualidad.

Los fármacos intracavernosos pasaron a ocupar el segundo escalón terapéutico, junto con los dispositivos de vacío.

Como última opción terapéutica o escalón de tratamiento, disponemos de las prótesis de pene. Esta opción de tratamiento es altamente satisfactoria y eficaz, pero es irreversible y requiere cirugía.

Tratamiento médico de la disfunción eréctil

Debemos abordar al paciente que acude con DE desde una perspectiva integral. En la mayoría de las ocasiones nos encontramos con un paciente con enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemias, arteriopatía coronaria, etc., una serie de enfermedades que tienen un nexo común: la disfunción endotelial. En este contexto, la DE pasa a ser no ya una enfermedad, sino un marcador de daño vascular y, lo que es más importante, un posible predictor de eventos cardiovasculares. El hecho de inquirir sobre la presencia de DE en pacientes con factores de riesgo cardiovascular puede permitir una detección temprana de una enfermedad coronaria y, por lo tanto, la posibilidad de establecer o discutir con el paciente incluso medidas de prevención primaria.

El tratamiento se debe enfocar de manera escalonada y ordenada:

1. Medidas generales.

— Control de hábitos tóxicos y estilos de vida (ejercicio, dieta)¹.

— Control de enfermedades médicas concomitantes².

— Consejos sexuales básicos, tales como eliminar mitos, incentivar relaciones flexibles, tolerancia y promover una actitud no evaluativa como recurso básico de la terapia sexual, es decir, mejorar la sexualidad de la pareja y no tratar meramente el síntoma sin abordar en conjunto la enfermedad.

2. Tratamiento médico.

— Medicación oral como tratamiento de primera línea.

— Inyecciones intracavernosas como tratamiento de segunda línea.

— Dispositivos de vacío como tratamiento de segunda línea.

3. Tratamiento quirúrgico.

— Prótesis de pene como tratamiento de tercera línea.

Tratamiento oral

En el pasado, las opciones terapéuticas orales para el tratamiento de la DE se basaban en fármacos fundamentalmente de acción sobre el sistema nervioso central (SNC) que, por su escasa efectividad han caído hoy en desuso. Ejemplo de ellos son la yohimbina, que es un antagonista α 2-adrenérgico, la trazodona con doble efecto adrenérgico y recaptador de la serotonina, y la apomorfina que es un agonista dopaminérgico activador de receptores D1 y D2 que actúa en la zona paraventricular del cerebro estimulando señales proeréctiles, y que a pesar de haber despertado grandes esperanzas, éstas no se han visto refrendadas en la práctica diaria.

Los iFDE5 son los fármacos de elección en el tratamiento de la DE. Actualmente se encuentran comercializados 3: sildenafil (Viagra®), vardenafilo (Levitra®) y tadalafilo (Cialis®). Todos han demostrado ser efectivos y seguros por lo que, salvo contraindicación, serán los medicamentos de primera línea.

Estos fármacos actúan bloqueando (inhibiendo) la acción de la fosfodiesterasa 5, enzima encargada de la degradación del monofosfato de guanosa cíclico (GMPc), por lo que aumenta la concentración intracelular de éste. El GMPc desencadena la movilización del calcio hacia el exterior celular y el atrapamiento en el retículo sarcoplásmico, lo que conduce a una disminución de su concentración y a la relajación del músculo liso, tanto del tejido cavernoso como de las paredes arteriales, lo que propicia la entrada de sangre a presión en los sinusoides y, en consecuencia, la erección.

El sildenafil se presenta en dosis de 100, 50 y 25 mg. El vardenafilo se presenta en 3 dosis: 5, 10 y 20 mg. La administración, al menos en las primeras tomas, debe realizarse una hora antes de la actividad sexual, y es recomendable realizar un ayuno previo de 2 h y advertir al paciente de la necesidad de una adecuada estimulación sexual. El hacerle conocedor de los posibles efectos secundarios, en su inmensa mayoría leves, que aparecen en un porcentaje pequeño de pacientes, como cefalea, rubor facial, en ocasiones taquicardia y/o rinitis, en respuesta a la vasodilatación hará que el paciente no se atemorice, sino que entienda que son señales de que el fármaco está actuando, lo que propiciará el efecto deseado. El tadalafilo se presenta en dosis de 5, 10 y 20 mg. Su absorción no resulta alterada por los alimentos o el alcohol y alcanza su concentración máxima a las 2 h, por lo que en estos casos, y habida cuenta de su mayor ventana terapéutica, hasta 36 h, indicar la toma al menos 2 h antes en las primeras ocasiones sería la mejor forma de garantizar una adecuada respuesta. En la tabla 1 se muestran las características

farmacocinéticas y farmacodinámicas de los iFDE5, donde vemos que aproximadamente a la media hora tras la toma sólo un 50% de los pacientes ha respondido. El hecho de que haya un porcentaje (los más rápidos), estadísticamente significativo frente a placebo, que responde a los 11-16 min no significa que debamos esperar al paciente con una respuesta rápida. Será su propia respuesta, es decir, tiempo hasta el inicio o la instauración de la erección tras la toma y duración de ésta, la que le haga tomar el fármaco de acuerdo con su propio perfil (tabla 1).

¿Con qué dosis debemos comenzar?

Se recomienda empezar con la dosis máxima y posteriormente ajustarla hasta encontrar la dosis ideal para cada paciente. Debemos comenzar con la dosis máxima para poder ayudarnos del refuerzo positivo que provoca en el paciente la respuesta (erección), y disminuir así la fuerte carga psicológica negativa que acompaña a la DE.

En realidad no hay diferencias significativas entre ellos en cuanto a eficacia, aunque sí puede ocurrir que sujetos que no responden a un fármaco lo hagan a otro. Las adecuadas instrucciones de uso desempeñan aquí un papel fundamental.

Los 3 inhibidores son eficaces y seguros³⁻⁵. Está contraindicada su administración en pacientes que estén tomando nitratos o donadores de óxido nítrico, o presenten hipersensibilidad a los iFDE5. La retinitis pigmentaria, rara entidad, es otra contraindicación.

Pacientes no respondedores a los iFDE5

¿Qué debemos hacer con un paciente que no responde a iFDE5?

Primero definamos los criterios para considerar que un paciente es un no respondedor. Serían pacientes que no han tenido una respuesta satisfactoria a un total de al menos 4-6 tomas de fármaco en dosis máximas, y tomadas en situación óptima. Al revisar la literatura científica que analiza los motivos de la falta de respuesta y las tasas de rescate conseguidas, simplemente con adecuadas instrucciones, podemos destacar medidas para optimizar las tasas de respuesta:

— Repasar con el paciente la forma de uso, involucrar en lo posible a la pareja y reforzar el correcto uso de la medicación con dosis máximas.

— El tratamiento correcto de enfermedades concomitantes, hábitos tóxicos y la implementación de medidas higiénico-dietéticas han demostrado un impacto positivo no desdeñable en la DE.

— Descartar, y en su caso tratar, el síndrome de déficit de testosterona (SDT), antes denominado hipogonadismo de instauración tardía. En varones con SDT y escasa respuesta a iFDE5, el tratamiento con testosterona mejora las tasas de respuesta eréctil⁶.

— Se puede intentar con otro iFDE5 en dosis máxima.

— Cambiar el régimen terapéutico. El tratamiento crónico con iFDE5 de semivida larga (tadalafilo) ha logrado rescatar a no respondedores⁷. El uso crónico o programado de iFDE5 de acción larga ha demostrado mejorar la respuesta en pacientes en los que el tratamiento a demanda ha fallado, además de facilitar las relaciones sin tener que programarlas, como ocurre al tomarlo a demanda⁸.

En resumen, la instrucción adecuada y precisa de cómo tomar estos fármacos es crucial para asegurar una respuesta adecuada. Ante una falta de respuesta, debemos en primera instancia asegurarnos de que el fármaco ha sido usado de forma correcta. Hemos de descartar, si no se ha hecho previamente mediante la determinación de las concentraciones de testosterona, que el paciente no tiene SDT. Hay que insistir en el impacto positivo de la modificación de los hábitos tóxicos y los estilos de vida sobre la función eréctil.

Inyección intracavernosa de fármacos vasoactivos

El tratamiento de segunda línea, cuando no hay respuesta con iFDE5 (según lo comentado anteriormente) o hay contraindicaciones a éstos, son las autoinyecciones intracavernosas de sustancias vasoactivas. Las 3 más experimentadas son las siguientes:

— Papaverina, inhibidor inespecífico de las fosfodiesterasas, produce un aumento de las concentraciones intracelulares de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) y GMPc, lo que disminuye las concentraciones de calcio y provoca la erección.

Tabla 1. Características farmacocinéticas/dinámicas de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Fármaco horas	Inicio de acción (min)	Más del 50% de respuesta (min)	Semivida (h)	Duración máxima de la eficacia en (% coito satisfactorio en ese tiempo)
Sildenafil 100 mg	14	20	3,82	4 (81%)
Tadalafilo 20 mg	16	30	17,5	36 (62%)
Vardenafilo 20 mg	11	25	3,94	8 ± 2 (69%)

*A la izquierda se muestra el tiempo en el que un porcentaje estadísticamente significativo de sujetos consigue una erección adecuada en comparación con placebo. A la derecha, el tiempo hasta que el 50% de los sujetos consigue una respuesta eréctil adecuada.

- Fentolamina es un antagonista de receptores adrenérgicos α_1 y α_2 .
- Alprostadil induce la relajación del músculo liso y aumenta las concentraciones de AMPc intracelular.

El alprostadil, prostaglandina E1 (PGE1), que es el fármaco más usado, está comercializado con el nombre de Caverject en dosis de 10 y 20 μg . La dosis inicial estándar es de 20 μg , se administra en presencia de un profesional sanitario (médico o enfermero) para evaluar la respuesta y ajustar la dosis en consecuencia. La duración de la erección es dependiente de la dosis, por lo que ante erecciones muy duraderas la dosis se debe disminuir. En caso de que la erección persista durante más de 4 h (erección prolongada o priapismo), se debe revertir con la inyección intracavernosa de fármacos alfaadrenérgicos, precedida de aspiración y lavado de los cuerpos cavernosos con suero fisiológico. Se puede usar con este fin etilefrina o adrenalina en dosis adecuadas y bajo control.

La eficacia no se incrementa con dosis mayores de 40 μg , por lo que éste sería el límite. En pacientes con DE neurógena, tras prostatectomía radical o cirugía pélvica con posibilidad de daño de plexos nerviosos pélvicos, se debe comenzar con dosis menores, unos 5 μg , por la posibilidad de hiperrespuesta o erección dolorosa. Tras la cirugía radical pelviana con una secuela de DE, el uso programado de esta modalidad terapéutica es recomendable cuando no hay respuesta alguna a los iFDE5, para preservar una adecuada oxigenación del tejido cavernoso y prevenir la fibrosis. Esta modalidad terapéutica está reservada a centros experimentados y con capacidad de respuesta a las posibles complicaciones, como la erección prolongada.

Dispositivos de vacío

En la actualidad su uso está menos extendido, pero en la década de los noventa se popularizaron, sobre todo en Estados Unidos y en algún país europeo, como modalidad terapéutica segura y eficaz. Consisten en un cilindro de plástico en que se introduce el pene y que va conectado a un mecanismo de vacío, que al aspirar induce una erección pasiva. La colocación de una cinta elástica constrictora en la base del pene mantiene la erección. Hoy día se empieza preconizar su uso tras la cirugía radical pelviana para evitar la fibrosis de los cuerpos cavernosos secundaria a la hipoxia por períodos largos de anerección.

Tratamiento quirúrgico

Prótesis de pene

Este tratamiento está reservado al especialista y a pesar de que, en comparación con los fármacos orales y las inyecciones intracavernosas, es el más utilizado y el que

más satisfacción proporciona a los pacientes que necesitan optar por él, es un tratamiento invasivo e irreversible, por lo que la selección del paciente debe ser muy cuidadosa.

Es el último escalón terapéutico y está indicado en pacientes que no responden a otra modalidad terapéutica.

Consisten en unos cilindros de material biocompatible que se introducen en el interior de los cuerpos cavernosos y le proporcionan la rigidez adecuada para la penetración.

Las hay de 2 tipos: maleables o semirrígidas e hidráulicas. Las primeras son cilindros de silicona reforzada con un alma interior metálica que le confieren resistencia y maleabilidad para poder acomodar el pene en diferentes posiciones según la situación. Las segundas constan de 2 cilindros huecos, que se rellenan con suero fisiológico almacenado en un reservorio, en el caso de hidráulicas de 3 piezas, o en un reservorio-bomba, en el caso de las hidráulicas de 2 piezas. En el caso de las de 3 piezas, la bomba es el tercer elemento. La bomba o el reservorio-bomba se alojan en el escroto y el reservorio en el espacio perivesical. Al activar la bomba se transfiere el líquido desde el reservorio a los cilindros, y viceversa, produciendo la "erección" y la "flacidez".

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2978-84.
- Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol*. 2004;172:255-8.
- Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. 4 year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra®). *Urology*. 2002;60 Suppl 2B:67-90.
- Kloner R, Prost H, Mohan P, Norenberg C, Pomerantz K, Segerson T, et al. Cardiovascular safety of the selective PDE-5 inhibitor vardenafil in patients with erectile dysfunction: an analysis of five placebo-controlled clinical trials. *Int J Impotence Res*. 2002;14 Suppl 4: S22.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol*. 2002;168:1332-6.
- Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol*. 2004;172:658-63.
- Brisson TE, Broderick GA, Pinkstaff DM. Can patients failing a PDE-5 inhibitor be rescued by another tablet? An objective assessment of 351 patients with erectile dysfunction. *J Urol*. 2005;173 Suppl: 236. Abstr. 871.
- McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on demand tadalafil. *J Sex Med*. 2004;1:292-300.