



Revista Urología Colombiana

ISSN: 0120-789X

revistaurologiacolombiana@scu.org.co

Sociedad Colombiana de Urología
Colombia

Uribe Arcila, Juan Fernando

Una teoría general de la función y la disfunción eréctil

Revista Urología Colombiana, vol. XV, núm. 3, diciembre, 2006, pp. 33-45

Sociedad Colombiana de Urología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149120447007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Una teoría general de la función y la disfunción eréctil

Por: **Juan Fernando Uribe Arcila.**

Urólogo. Miembro de número de la SCU.
Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín - Colombia

Resumen

La erección es un fenómeno que se produce por efecto de un verdadero sistema de neurotransmisores que actúan en cascada sobre los tejidos del pene. La sustancia central de estos pro eréctiles es el óxido nítrico, una molécula abundante en la naturaleza, antigua en la evolución y barata de producir energéticamente. La semejanza entre el pene y el resto del sistema cardiovascular tapizado de endotelio le ha dado un valor adicional a la disfunción eréctil como heraldo anticipado de la mal función del sistema y de la deficiente producción de óxido nítrico. El presente artículo revisa la función eréctil desde el punto de vista bioquímico, las causas de disfunción agrupadas en una "teoría cuadrática" y sugiere algunas estrategias de tratamiento incluyendo el complejo grupo de los "no respondedores" a drogas orales.

Introducción

Hace unos 500 años durante el Renacimiento, apareció el "Efecto Da Vinci" en la teoría del sistema de la erección cuando luego de experimentos en cadáveres de recién ejecutados, Leonardo da Vinci (1452-1519) postuló que la erección era producida por sangre y no por aire como eran el concepto Hipocrático imperante hasta ese momento, inspirado previamente en las ideas de Aristóteles.

Desde luego muchas cosas han pasado con la fisiología eréctil desde entonces, los conceptos se han ampliado y profundizado de manera notable y estudiar el modelo de erección es algo fascinante puesto que implica comprender un concepto básico: Que la erección

y la rigidez peneanas en el humano dependen exclusivamente de sangre, a diferencia de otros modelos animales donde existen "os penis", "penes cartilagosos" o "penes musculares" que ayudan directamente a mantener la rigidez.

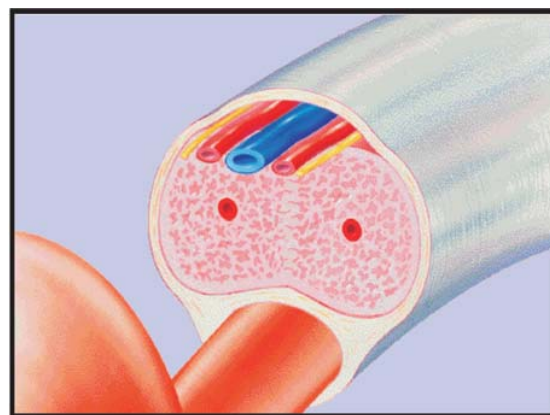


Foto 1: Cuerpos cavernosos, Albugínea, Fascia de Back y paquete dorsal

Enviado para publicación: Noviembre de 2006
Aceptado para publicación: Noviembre de 2006

Tejidos peneanos

El modelo humano parte entonces de un citoesqueleto que posee una envoltura rígida interna llamada **albuginea** y una externa llamada **fascia de Buck**. El objeto de esta cubierta rígida es permitir el llenamiento de las trabéculas cavernosas con sangre haciendo compresión sobre las venas periféricas, activando un mecanismo de sellado, ahorrador de sangre para la erección llamado el fenómeno de la “venoclusión”. El sistema funciona igual que la cámara de aire de un balón que con la presión del aire alcanza la dureza necesaria para no deformarse con un mínimo gasto de energía. (Figuras 1 y 2).^{1,2,3}

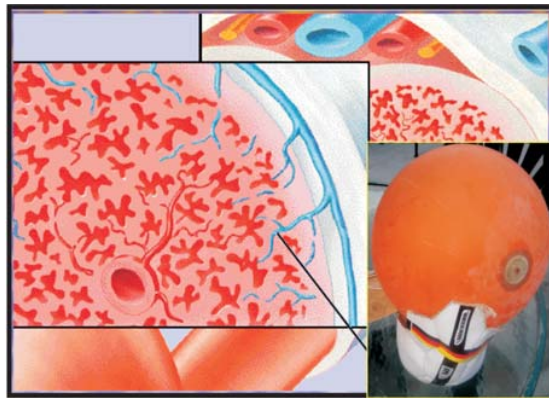


Foto 2: Venas periféricas, comparación con balón de fútbol y mecanismo venoclusivo de sellado.

Igual que el corazón el pene es un órgano eminentemente vascular. Mientras el primero es una bomba compleja de cuatro cámaras que funcionan de manera simultánea y perpetua durante la vida del individuo, el segundo es una “bomba inteligente” que debe activarse periódicamente durante la noche, ocasionalmente durante el día y siempre que se requiera con el estímulo sexual.¹

Ambos órganos están sometidos a las mismas fuerzas positivas o negativas y tienen el mismo diseño basado en un endotelio vascular con una notable alta relación de porcentaje de endotelio por gramo de tejido en el pene. Si estos hechos se hubieran descubrier-

to antes posiblemente el pene sería otro de los órganos más de la esfera de los cardiólogos que de los urólogos. Por tanto es también una oportunidad única para verificar cuál es el estado del endotelio y el sistema vascular en los individuos que atendemos a diario y tomar medidas oportunas.⁴

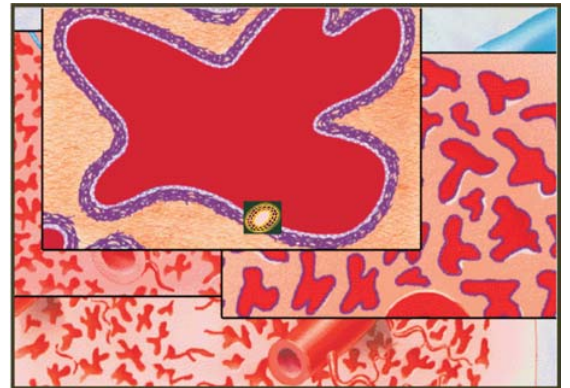


Foto 3: Endotelio vascular en las trabéculas peneanas. Ampliación.

El pene está tapizado del endotelio vascular en la luz de las trabéculas cavernosas y por lo tanto tiene el mismo comportamiento secretor del resto del endotelio del sistema vascular que se considera en si mismo un órgano; está sometido a los mismos factores dañinos que afectan el resto del organismo y muy especialmente los que afectan a la vasculatura del corazón, lo que ha convertido al pene en un posible heraldo anticipado de los eventos cardiacos hasta en 39 meses según los estudios de *F. Montorssi*. Cuando existe una enfermedad vascular sistémica simplemente el pene se enferma mas rápido y lo anuncia. (Figura 3).^{4,5,6,7,8,9,10,11,12}

En el pene ese endotelio no se dispone al azar sino que forma subunidades funcionales y estructurales que espacialmente se distribuyen como trabéculas cavernosas que pueden llenarse y vaciarse de sangre, produciendo alternativamente los fenómenos de la erección y detumescencia. Puede decirse para su estudio que la unidad funcional de composición del pene está repetida o iterada un

número “n” de veces en las múltiples trabéculas cavernosas que unidas forman la estructura que permiten el llenamiento de sangre (Figura 3 y 4). 5

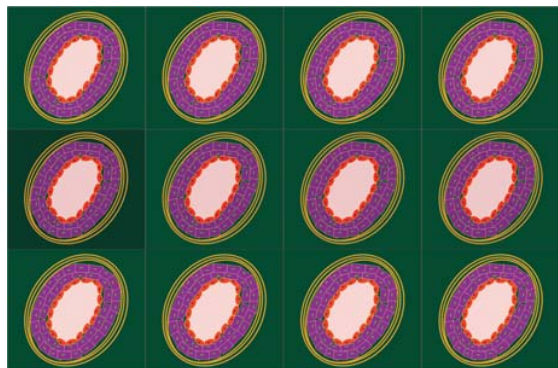


Foto 4: La subunidad básica del pene con endotelio y músculo liso.

Para una mejor comprensión puede esquematizarse a cada subunidad como compuesta por una línea de células endoteliales, una porción de músculo liso y unos tabiques externos de fibras musculares. (Figuras 4 y 5)

La inervación viene por dos líneas distintas: La primera es el sistema nervioso autónomo (adrenérgico - colinérgico) cuyo neurotransmisor facilitador de la erección es la acetilcolina y el antagonista la adrenalina que es el predominante en la eyaculación y fundamental para que ocurra la detumescencia. Todo lo que implique aumento del tono adrenérgico es una orden para cesar la erección. La segunda línea es el sistema nervioso No adrenérgico - No colinérgico (NANC) con predominancia de las neuronas del sistema nitrérgico cuyo neurotransmisor y primer mensajero del sistema es el óxido nítrico (**ON**), que difunde las membranas sin necesidad de canales lo que convierte este paso también en un proceso de baja energía, además el ON es el mediador de todos los procesos vasodilatadores que ocurren en el organismo. (Figura 5).^{11,13}

Existe un segundo componente que es el sistema vipérgico, cuyo neurotransmisor en el sistema NANC que es el péptido intestinal

vasoactivo (**VIP**) cuya acción todavía es incierta en el hombre, no así en la mujer en la que es el neurotransmisor dominante del sistema NANC en los fenómenos vasculares de la vagina y el clítoris quizás por ser mediador de los procesos de intercambio de electrolitos básicos para la lubricación vaginal.^{14,15}

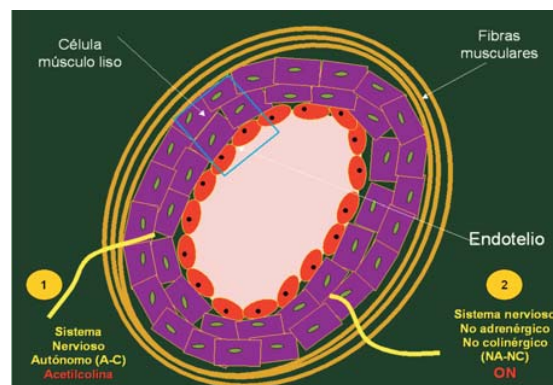


Figura 5: Unidad funcional del pene. En rojo las células endoteliales, en morado las células de músculo liso. Rodeadas por músculo estriado. En “1” la inervación del sistema autónomo, en “2” la inervación del sistema no adrenérgico y no colinérgico - NANC.

Las neuronas del sistema NANC ejercen su acción exclusivamente sobre el músculo liso con ON producto de la óxido nítrico sintasa neuronal (NOSn), en cambio la acción de los nervios del sistema autónomo se ejerce sobre el endotelio, permitiendo que este libere ON endotelial adicional por medio de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) que es sinérgico con el mecanismo anterior puesto que finalmente ambos ON (vascular y neural) se comportan como primeros mensajeros para que el músculo liso cavernoso se contraiga o se relaje y permita el ciclo erección - flaccidez del sistema eréctil. (Ver figuras 6 y 7).^{16,17,18}

El mecanismo último de la erección que es un fenómeno muscular liso mediado por lo vascular y lo neural implica que el ON neural y endotelial, con un adecuado tono parasimpático y un ambiente androgénico, desencadenen en el interior del músculo liso cavernoso una serie de fenómenos bioquímicos: El paso desde de GTP a GMPc, vía la acción

de la enzima Guanidil ciclasa, seguido luego de un paso de hidrolización desde el GMPc hasta el GMP que es inactivo vía la acción de la enzima fosfodiesterasa tipo 5.

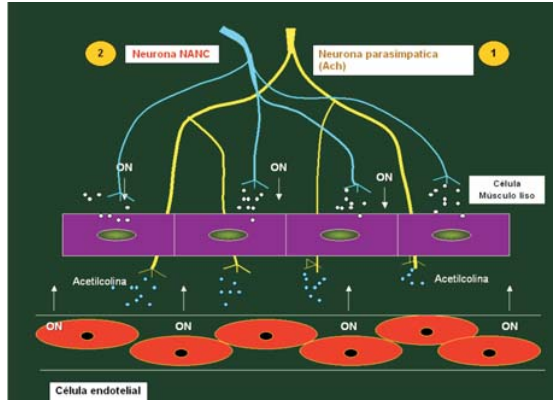


Figura 6: Sitios de acción de la neurona parasimpático (sistema autónomo) y del sistema no adrenérgico-no colinérgico (NANC).

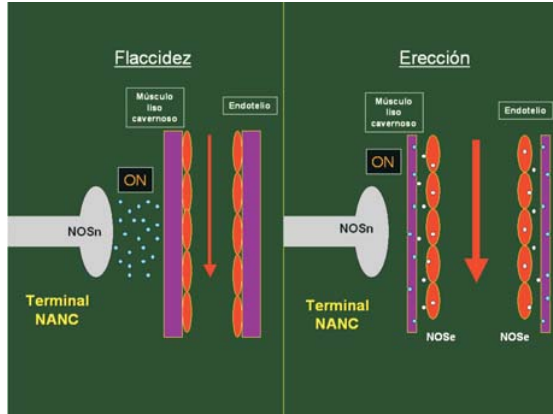


Figura 7: Ciclo erección-flaccidez del sistema eréctil. Se observa el ON producido en la neurona y el producido en el endotelio

El ON significa siempre vasodilatación y flujo laminar constante dentro de las arterias que impide la formación de ateromas por lo que se comprende la verdadera dimensión del ON en un sistema endotelial sano.

Existe un sistema paralelo (de refuerzo posiblemente) que va desde el ATP a AMP-c vía la acción de la enzima adenil ciclasa y con degradación usando las enzimas PDE-2,3,4 hasta AMP que es inactivo, sistema que

no tiene hasta ahora el mismo significado que la vía del GMP-c, igual que el sistema vipérgico, complementario del nitrérgico en el sistema NANC, ya mencionado, con un posible significado terapéutico en el futuro. (Ver figura 8).⁸⁻¹⁶

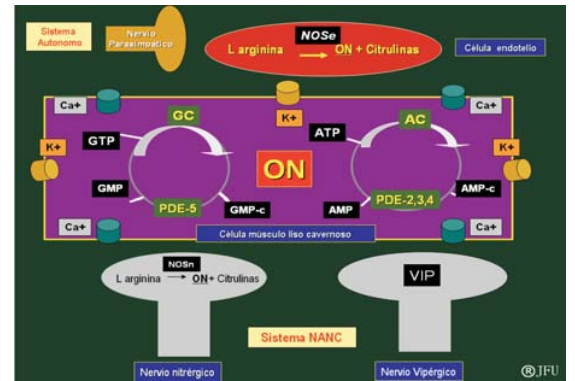


Figura 8: Ciclo de las células endoteliales, neuronas del sistema NANC en el interior del músculo liso cavernoso con detalle en el interior de las células del músculo liso cavernoso mostrando el ciclo desde GTP hasta GMP pasando por GMP-c y su contraparte del AMP-c.

El mecanismo último que ejerce el GMP-c y su razón de ser en la naturaleza es la movilización de ciertas proteínas especializadas que permiten el cierre de los canales de calcio y de potasio favoreciendo la relajación del músculo liso por tanto la erección. (Ver figuras 9,10,11,12)

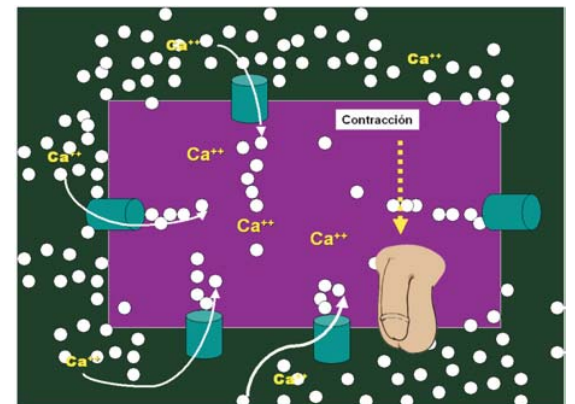


Figura 9: Comportamiento del calcio en el músculo liso durante la contracción. El Calcio cruza los canales sin restricción y la célula tiene calcio en su interior.

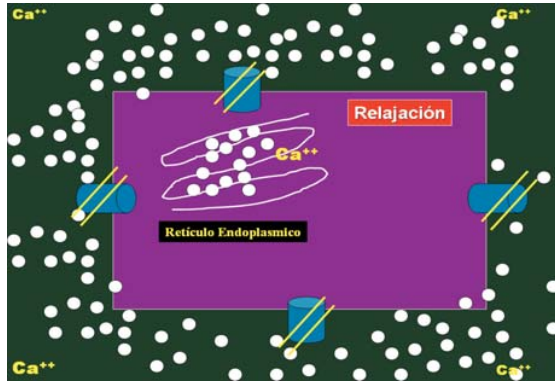


Figura 10: Comportamiento del calcio en el músculo liso durante la relajación (erección). El Calcio no puede cruzar los canales y la célula secuestra el calcio en el interior del retículo endoplásmico.

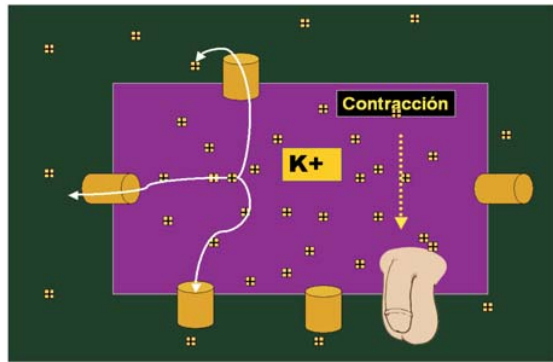


Figura 11: Comportamiento del potasio en el músculo liso durante la contracción (Flaccidez). El potasio cruza los canales sin restricción y la célula se carga positivamente en su interior.

La presencia de calcio intracelular significa siempre contracción muscular y por tanto flaccidez en el pene y su salida relajación y por tanto erección. Igualmente concentración de potasio intracelular significa contracción y detumescencia, actuando a través de la bomba de Sodio-Potasio-ATPasa y lo contrario erección. En ambas situaciones es necesario que los canales (de calcio o de potasio) estén cerrados evitando su movilización intracelular para que se produzca la erección. (Figuras 9, 10, 11, 12)¹⁹

Finalmente en la parte de función debe decirse que el pene se comporta como un sincitio funcional en donde el estímulo celular recorre el músculo liso en forma uniforme des-

de del extremo distal al proximal facilitando que la relajación se produzca de manera efectiva y en la totalidad de las células. (Figura 13).

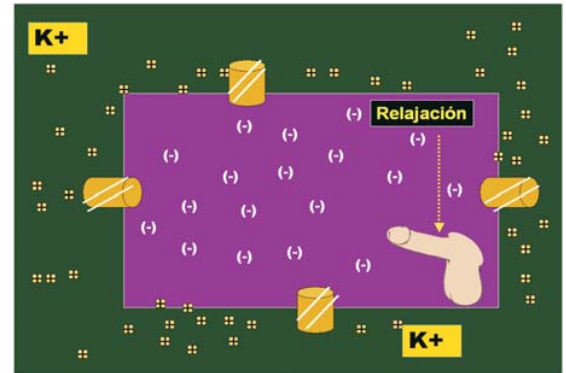


Figura 12: Comportamiento del potasio en el músculo liso durante la relajación (Erección). El potasio cruza los canales sin restricción y la célula se carga negativamente en su interior.

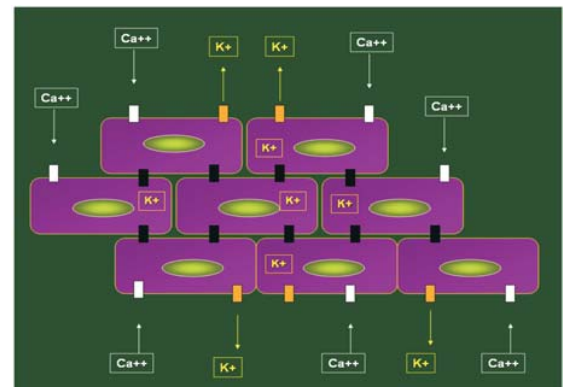


Figura 13: Sincitio funcional en las células del pene. El estímulo recorre sin dificultad la extensión completa del pene

A continuación se revisarán los mecanismos fisiopatológicos potenciales productores de disfunción eréctil:

Los cuatro mecanismos fisiopatológicos de la disfunción eréctil

1- Mecanismo 1: La privación de andrógenos:

El primer mecanismo posible causal de DE es la privación de andrógenos. Siempre se había pensado en los andrógenos como en el ambiente adecuado para que ocurran

los fenómenos bioquímicos de la erección, pero estudios adicionales en modelos animales han mostrado que pudiese existir un mecanismo productor directo de DE promueve la acumulación de adipocitos en el cuerpo cavernoso, afectando la dinámica del pene.

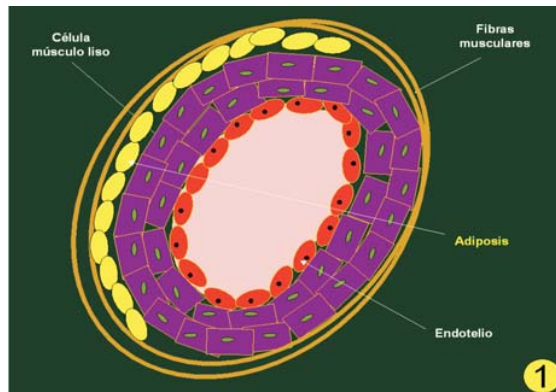
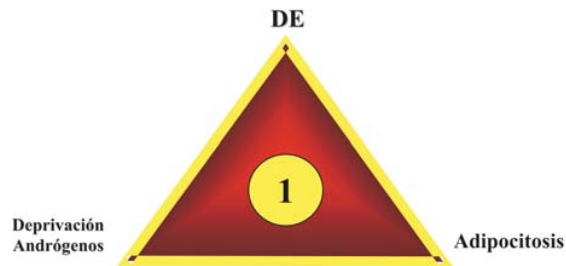


Figura 14: Esquema que muestra la adipositis que limita la función efectiva del músculo liso alterando la venoclusión efectiva.

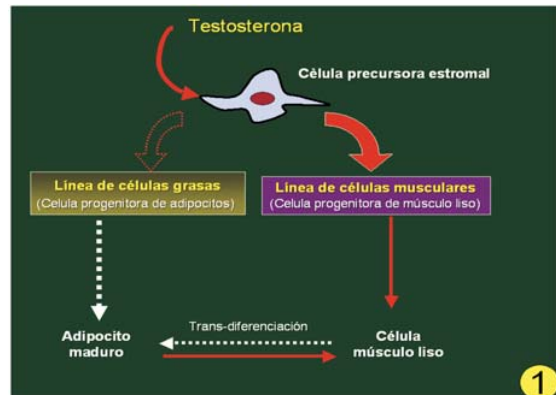


Figura 15: Esquema desde la célula precursora estromal que puede diferenciarse a una célula precursora de adipocitos que dará origen a los “adipocitos maduros” o bien la célula progenitora de músculo liso que da origen a las células del músculo liso.

Los estudios iniciales de *A Traish* se hicieron en penes de conejos demostrando que una capa de adipositos se formaba en los animales hipogonadicos impidiendo una adecuada función del músculo liso cavernoso en su función venoclusiva (Figura 14) Adicionalmente se demostró que desde una célula precursora estromal pueden existir dos posibles líneas celulares distintas: La de células grasas pasando por los pre-adipocitos y luego a los adipositos maduros que hacen parte de los tejidos y otra de células musculares hacia las células del músculo liso cavernoso que forman finalmente estructuras como los miotúbulos. Aunque las dos líneas tienen la posibilidad de la trasdiferenciación entre ambas, es la testosterona la que orienta la diferenciación hacia el lado muscular. (Ver figura 15).^{20,21}

Aunque el depósito de adipocitos parece ser completamente reversible con el suministro de andrógenos, podrían existir cuatro escenarios teóricos cruzando en un plano cartesiano dos variables que incluyen la cantidad de testosterona biodisponible y el grado de adipositis cavernosa como puede observarse en el esquema de la figura 16. Sin embargo es bien conocida la dificultad diagnóstica en el síndrome de ADAM y aunque esta explicación fisiopatológica es muy seductora no implica el suministro despreocupado de testosterona en los pacientes con DE como una solución universal a la disfunción.

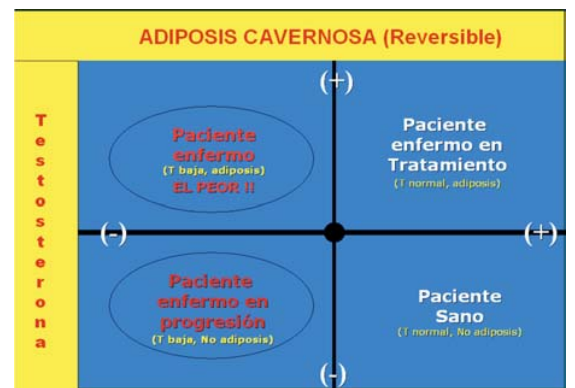
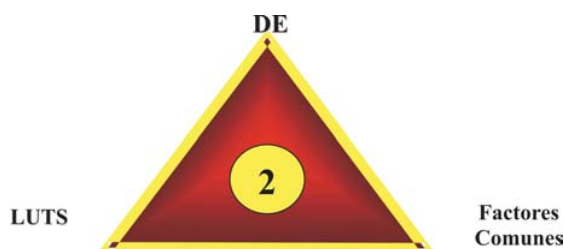


Figura 16: Situaciones teóricas de los pacientes con adipositis cavernosa (reversible) vs la cantidad de testosterona expresadas en un plano cartesiano. El peor escenario el paciente con T baja y adiposis establecida.

Recientemente el mismo Traish demostró que el suministro de undecanoato de testosterona en pacientes con fugas venosas puede restaurar la función eréctil. En una serie de 12 casos presentados en el congreso de la ISSM en El Cairo Egipto en el 2006 y publicado en el *Journal of sexual Medicine No 4 de 2006*. Esto abre la posibilidad que el mecanismo estudiado en conejos sea aplicable a los penes humanos y que realmente la hipótesis de un sello cavernoso inadecuado sea el motivo de disfunción en estos pacientes.²²

2- Mecanismo 2: LUTS y Disfunción Eréctil.



El "Multinational Survey of Aging Male" (MSAM-7) que se realizó en seis países de Europa y Estados Unidos utilizando como instrumento por primera vez el cuestionario de síntomas "Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)" diseñado por Rosen, en 2002 alertó sobre una situación especialmente preocupante: La prevalencia del 50% de DE en hombres con "Lower urinary tract symptoms" LUTS.^{23,24}

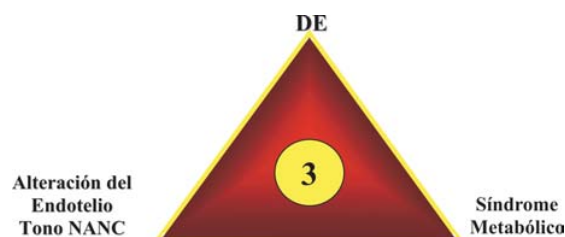
Existen factores comunes en las dos enfermedades:

- Disminución NOS/NO que son sustancias pro erección.
- La arteriosclerosis pélvica.
- Hiperactividad simpática. Que es enemiga de la erección.
- Aumento de la vía de la Rho Kinasa. Enemiga de la erección.

Adicionalmente se ha encontrado que existen Fosfodiesterasas prostáticas similares a las del pene y receptores alfa adrenérgicos peneanos semejantes a los de la próstata. En

el pene la manifestación de la alteración del músculo liso es la DE y en la próstata existirán cambios en la función y la estructura de la glándula por proliferación estromal 25. Ambos posiblemente configuran lo que se denomina un síndrome de disfunción pélvica generalizada con una tríada: **LUTS, DE** y **TCE** (*Trastornos de la conducta eyaculatoria*) que implicarían la existencia de un "Síndrome de alteración generalizado del músculo liso". Podría plantearse hacia el futuro que: El tratamiento de la HPB podría incluir Inhibidores de fosfodiesterasas y el tratamiento de la DE podría incluir el uso de a bloqueadores.^{26,27,28}

3- Mecanismo 3: El Síndrome metabólico y la disfunción eréctil



Se considera hoy que la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial HTA configuran una entidad común llamada "síndrome metabólico". El mayor impacto de este síndrome sobre el pene es en la capa endotelial, blanco de múltiples agresiones al organismo y que limita la producción de óxido nítrico que se realiza vía la óxido nítrico sintetasa endotelial (NOS_e). La unidad funcional del pene va presentando una progresiva alteración del endotelio que es común en los diferentes sitios de impacto del organismo (Endotelio vascular de los diferentes órganos). (Figura 17)^{29,30}

El síndrome metabólico tiene una fisiopatología que implica cambios funcionales y estructurales en los vasos sanguíneos y el músculo liso. Los cambios estructurales implican la formación de placas de ateroma (arteriosclerosis) causando como efecto ulterior una insuficiencia o déficit de sangre arterial

lo que implica un flujo entrante de sangre reducido al pene y los cambios funcionales que producen alteración de la relajación de la trabécula que causa insuficiencia venoclusiva con un flujo saliente aumentado produciendo un franco desequilibrio en la dinámica del pene y en la posibilidad de una erección. (Ver figura 18)³¹

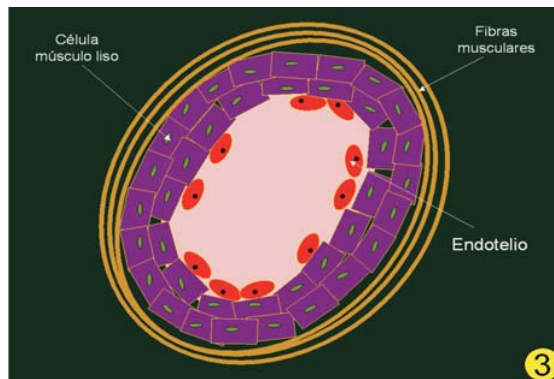


Figura 17: Representación de la unidad funcional de pene con alteración de la capa endotelial

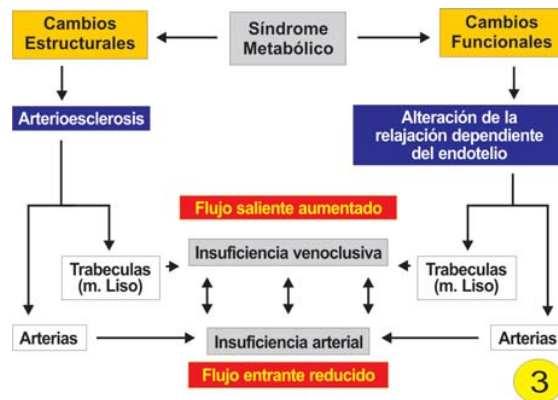


Figura 18: Esquema de la fisiopatología de la disfunción eréctil de origen endotelial (mecanismo 3)

Un dato adicional que empeora la relación entre síndrome metabólico y disfunción eréctil es la comprobación que los perniciosas especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres en especial el superóxido (O₂) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) causan un bloqueo de la acción del ON como primer mensajero a la célula muscular lisa, oxidando el ON y produciendo como subproductos

los peroxinitrilos. Los oxígenos libres no pueden existir en la naturaleza y buscan cualquier molécula que permita por su ensamblaje ser oxidada (como el ON); mientras la superóxido dismutasa es la principal enzima capaz de proteger la vía evitando la reacción malsana y remover adecuadamente los ROS de los tejidos.³²

La importancia de este hallazgo radica en que diferentes condiciones como la obesidad que se considera un estado de inflamación permanente o el simple El envejecimiento son capaces de producir abundantes radicales libres de oxígeno ansiosos de reaccionar con cualquier molécula, en especial si tiene un átomo de oxígeno disponible como ocurre el óxido nítrico. La importancia de este proceso radica adicionalmente en que es responsable de la aterogénesis y en que el estrés oxidativo daña la capacidad de relajación del músculo liso, (Ver figura 19).

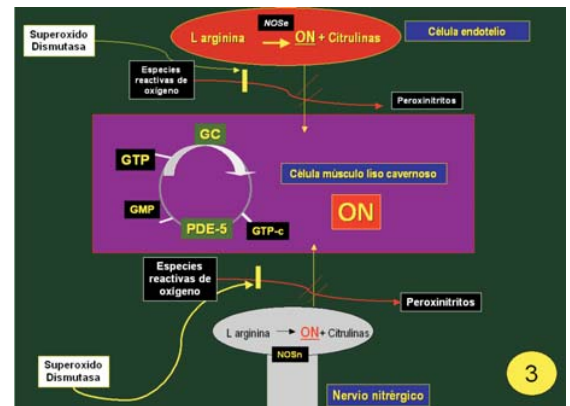


Figura 19: Las especies reactivas de oxígeno (ROS) bloqueando el primer mensajero (ON) en su entrada a las células de músculo liso y la acción benéfica de la superóxido dismutasa.

Suponiendo que el ON necesita de endotelio sano para producirse podría graficarse en un plano cartesiano teórico la disponibilidad de ON contra el daño del endotelio acumulado que es la situación que se produce en los pacientes con un síndrome metabólico. En este escenario teórico el paciente con mayores problemas y que necesita con mayor urgencia la intervención terapéutica es el de ON

bajo y endotelio anormal, puesto que este fenómeno se supone generalizado, no sólo peneano sino cardiovascular. (Figura 20).

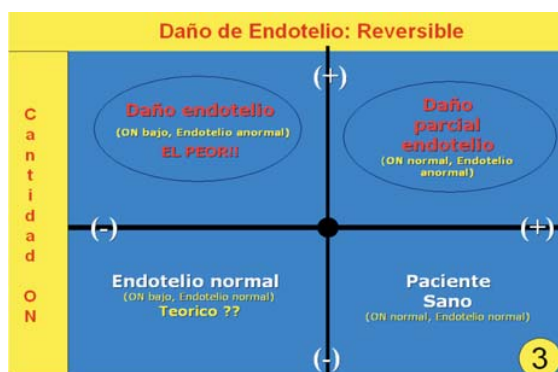
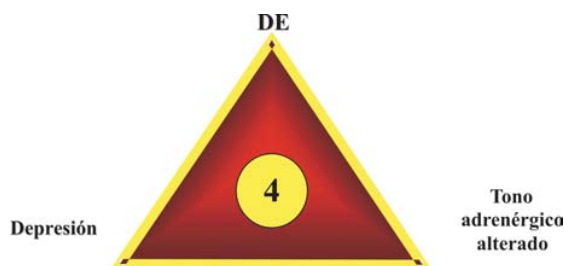


Figura 20: Situaciones teóricas de los pacientes con daño del endotelio (reversible) vs la cantidad de óxido nítrico expresadas en un plano cartesiano. El peor escenario del paciente con ON bajo y endotelio anormal.

4- Mecanismo 4: La depresión y la disfunción eréctil



Aunque la depresión es una causa directa de DE por varias vías, mucho se ha analizado si es la depresión la que causa DE o es la DE la que induce la depresión. Se destaca en especial una vía de DE explicada por la hiperactividad simpática que domina los cuadros de depresión masculina al activarse una vía aberrante desde el nivel hipotalámico, siendo el tono adrenérgico un estímulo negativo para la erección. (Ver figura 21).^{33,34}

Adicionalmente se ha encontrado que los pacientes con depresión tienen una disminución en el patrón de las erecciones nocturnas que podría empeorar el riesgo de fibrosis cavernosa al suprimir uno de los principales mecanismos de protección natural peneana

que explicaría la mayor propensión del paciente deprimido a desarrollar en el tiempo DE. (Ver figura 22)^{35,36,37}

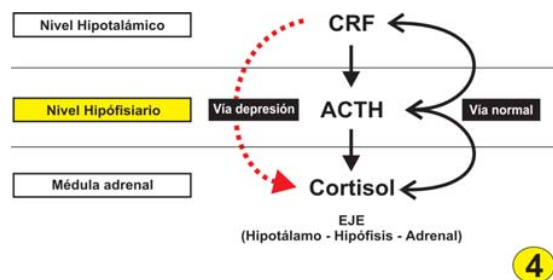


Figura 21: Esquema que representa la hiperactividad del sistema simpático en la depresión.

	DESPIERTO	DORMIDO
Normal	<p>FLACCIDO PO2 de 25-30 mm de Hg (Sin actividad sexual) ↓ Aumenta síntesis de colágeno</p>	<p>ERECTO PO2 de 90-100 mm de Hg (Con actividad sexual) ↓ Disminuye síntesis de colágeno</p>
Impotencia	<p>FLACCIDO PO2 de 25-30 mm de Hg (Sin actividad sexual) ↓ Aumenta síntesis de colágeno y riesgo de fibrosis</p>	<p>TUMESCENCIA NOCTURNA PO2 de 90-100 mm de Hg (Actividad nocturna con 3-5 episodios de 30-45 minutos) ↓ Disminuye síntesis colágeno</p>

Figura 22: Esquema de presión de oxígeno en el paciente despierto y el paciente dormido.

Estado Final

La vía final de daño de todos los pacientes incluye es además del daño al endotelio primario la fibrosis cavernosa que implica una alteración definitiva del tejido. Podría decirse que este es el estado terminal del tejido cavernoso paciente que disminuye el número de erecciones y el más temido, en razón que este cambio cuando ocurre en el tejido es irreversible. (Ver figura 23).

En un plano cartesiano puede graficarse la fibrosis cavernosa frente a diferentes variables, por ejemplo contra la presión de oxígeno en el tejido cavernoso que con la erección debe aumentar hasta valores suficientes (90-100 mm Hg) para disminuir la aparición de factores de crecimiento deletéreos para el

tejido como el Factor de crecimiento tipo Beta (TGF-B) que se comporta como un vasoconstrictor. En el estado de flaccidez los valores de O₂ en el tejido son de 30-40 mm de Hg que permiten la aparición de las sustancias dañinas y pro-fibróticas (Figura 24)³⁸

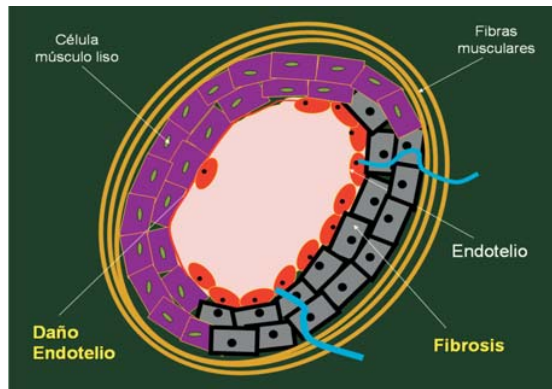


Figura 23: Representación de la unidad funcional de pene con alteración de la capa endotelial y fibrosis irreversible

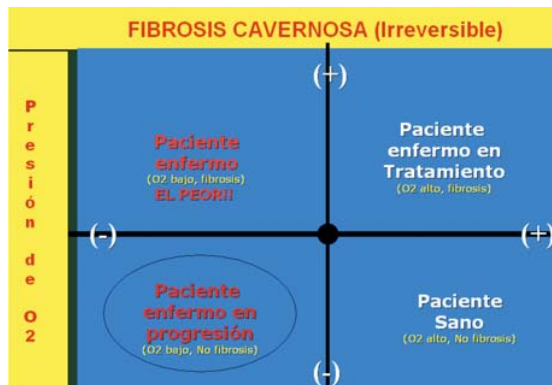
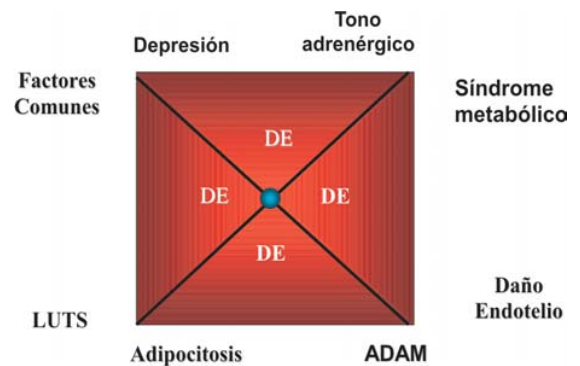


Figura 24: Situaciones teóricas de los pacientes con fibrosis cavernosa (irreversible) vs la presión de oxígeno intracavernosa expresados en un plano cartesiano. El peor escenario el paciente con O₂ bajo y fibrosis establecida.

Teoría cuadrática de la génesis de la disfunción eréctil

Puede sugerirse entonces una “teoría cuadrática de la DE” uniendo las cuatro patologías que se han explicado en las secciones precedentes, anotando que en todas subyace un mismo punto común que es el riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto quiere de-

cir que los cuatro mecanismos fisiopatológicos más comunes de la disfunción eréctil tienen posibilidades por si solos o combinados de aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, lo que ha convertido a la disfunción eréctil en algo más que un simple problema de calidad de vida.



● El centro que subyace es la “Enfermedad cardiovascular”

Figura 25: Teoría cuadrática de la disfunción eréctil

Tratamientos

1- De acuerdo a los postulados anteriores se necesitan tres **condiciones** para tener salud eréctil:

- Tener ON (Por medio de un endotelio sano) (**O**)
- Tener erecciones (Las erecciones son buenas para las erecciones) (**E**)
- Tener hormonas (La testosterona evita adipocitosis en modelos animales y es el ambiente adecuado para la erección) (**T**)

2- Tres **objetivos** se puede plantear el terapeuta en frente del paciente que padece una disfunción eréctil (DE):

- **Curarla** (Ejemplos: Pacientes con curvaturas, daño vascular segmentario, disfunción dependiente exclusivamente de hipogonadismo)
- **Tratarla** (Producir erecciones que es la situación más frecuente)
- **Pasar de No respondedor a “Respondedor”** (En un paciente dado, tener un tratamiento que no funciona y conseguir otro que si lo haga)

3- En los pacientes que van a **recibir tratamiento** pueden individualizarse tres poblaciones (**P1, P2, P3**) o grupos de acuerdo a sus necesidades específicas y al tipo de esquemas que se tienen disponibles:

Grupo 1: Los pacientes para comenzar tratamiento (primera vez) (**P1**). No han recibido nunca antes IPDE-5 y mantienen su expectativa sobre la acción del medicamento y sus efectos secundarios. Estrategias para estos pacientes:

A. Modificación de factores de riesgo (Para mejorar el endotelio). Los factores que influyen en la DE se dividen en dos tipos: Los modificables como la dieta o los hábitos y los inmodificables como la edad o los genes.^{39,40,41}

- Parar de fumar
- Aumentar ejercicio físico
- Tener una dieta
- Disminuir la ingesta de alcohol
- Bajar de peso

La mejor medida para disminuir el impacto sobre el endotelio

B. Terapias “a demanda” con IPDE-5 (Para tener erecciones y evitar la temida fibrosis)

C. Chequeo de la parte hormonal (Tener control de la parte hormonal y tratamiento oportuno de sustitución)

Grupo 2: Pacientes tratados con un IPDE-5 no satisfechos por algún motivo con el tratamiento (**P2**). El paciente tomó alguno de los medicamentos y no tuvo la acción suficiente o bien tuvo un efecto secundario importante. Estrategias de manejo:

- **Modificación de forma de ingestión** (re-instrucción sobre el uso del medicamento en tiempo previo, alimentos concomitantes en especial con sildenafil, necesidad del estímulo de la pareja, otras drogas, alcohol).
- **Cambiar de IPDE-5:** Teóricamente cuando ha fallado uno de los cuatro dis-

ponibles puede usarse alguno de los otros. 42

- **Usar solo los inhibidores de larga acción (Tadalafil y Avanafil):** Los de larga acción podrían proveer un período adicional de seguridad.⁴³

- **Uso “retardado” del Inhibidor** (Tadalafil y Avanafil): El uso retardado del medicamento es tomarlo en la noche para usarlo en 12 horas por ejemplo

Grupo 3 - Pacientes No respondedores a IPDE-5 (P3): Pacientes No respondedores a IPDE-5 como monoterapia (**P3**). El paciente tomó el medicamento con la dosis y la forma correcta, lo repitió en diferentes oportunidades y aun así no consiguió un desempeño eréctil adecuado.

Para este grupo de pacientes se utilizan una serie de medidas buscando una mayor potencia de los tratamientos disponibles:

- Terapias combinadas de IPDE-5 con: Se han reportado sinergia con los siguientes medicamentos: Andrógenos, Vitamina E, a Bloqueadores, Hipolipemiantes (Tipo Atorvastatina).
- Regímenes diferentes a “on demand” (Ejemplo “once-a-day”)⁴⁴
- Mezcla de regímenes (“on-demand” más “once a day”)
- Terapias de segunda línea (Ej: IIC, Bombas)
- Terapias de tercera línea (Ej: Prótesis maleables o inflables)
- Nuevas terapias (Ej: Inhibidores Rho kinasas, donadores de ON)
- Nuevas tecnologías (Ej: Ingeniería Tisular)

La llegada de IPDE-5 en presentaciones “once a day” o “dosis continua” también permite ampliar el panorama sobre el uso de estos medicamentos, incluyendo los usos no urológicos de los diferentes inhibidores de fosfodiesterasas.

- Para DE en los no respondedores a régimen “on demand” (Sildenafil - Revatio® y un teórico *Cialis® OD ?*)¹⁰

- Otras indicaciones urológicas (LUTS, cólico nefrítico, EP)
- Otras indicaciones no urológicas (Hipertensión pulmonar, APP, FIV, Ulceras periféricas, acalasia, gastroparesia)

Conclusiones

- El pene y el corazón son estructuras vasculares de similares características sometidos a los mismos factores de riesgo
- Lo que subyace en la DE es la enfermedad cardiovascular y el riesgo de morir
- Existen tratamientos que pueden mejorarse
- Habrá nuevos tratamientos

Bibliografía

1. DEVINE C, ANGERMEIER K. Anatomy of the penis and male perineum Part I. AUA update series, Vol XIII, Lesson 2, American Urological Association, 1994.
2. DEVINE C, ANGERMEIER K. Anatomy of the penis and male perineum Part II. AUA update series, Vol XIII, Lesson 3, American Urological Association, 1994.
3. ABOSEIF S, LUE T: Hemodynamics of penile erection. Urologic Clinics of North America. Vol 15, No 1, February 1998.
4. CHRIST, G.J. The penis as a vascular organ. The importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. Urol Clin North Am. 22 (4): 727, 1995.
5. ANDERSSON, K.-E. AND WAGNER, G. Physiology of erection. Physiol. Rev. 75: 191-236, 1995.
6. SHETTY, S.D. AND FARAH, R.N., "Anatomy of erectile function." in Textbook of Erectile Dysfunction, Carson, C.C. Kirby, R. and Goldstein, I., editors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), pp25-30.
7. NITAHARA, K.S. AND LUE, T.F., "Microscopic anatomy of the penis." in Textbook of Erectile Dysfunction, Carson, C.C. Kirby, R. and Goldstein, I., editors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), pp31-42.
8. SAENZ DE TEJADA, I., KIM, N. LAGAN, I., KRANE, R. J., AND GOLDSTEIN, I. Modulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. J Urol. 142: 1117, 1989.
9. TRAIISH AM, NETSUWAN N, DALEY JT, PADMA-NATHAN H, GOLDSTEIN I, SAENZ DE TEJADA I. A heterogeneous population of alpha 1 adrenergic receptors mediates contraction of human corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. J. Urol: 153:222, 1995.23.
10. SAENZ DE TEJADA I, MOROUKIAN P, TESSIER J, KIM JJ, GOLDSTEIN I, FROHRIB D. The trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. Am J Physiol 260(Heart and Cir. Physiol 29): H1590, 1991.
11. IGNARRO, L.J., BUSH, P.A., BUGA, G.M., WOOD, K.S., FUKOTO, J.M. RAJFER, J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem. Biophys. Res. Commun. 170: 843, 1990.
12. CHUANG, A.T. AND STEERS, W.D., "Neurophysiology of penile erection." in Textbook of Erectile Dysfunction, CARSON, C.C. KIRBY, R. AND GOLDSTEIN, I., editors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), pp59-72.
13. BURNETT, A.L. LOWENSTEIN, C.J., BREDT, D.S., CHANG, T.S.K., SNYDER, S.H. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science. 257: 401, 1992.43.
14. LARSEN, J.J., OTTESEN, B., FAHRENKRUG, J., FAHRENKRUG, L., Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the male genito-urinary tract, concentration and moter effect. Invest. Urol. 19: 211, 1981.
15. GOLDSTEIN, I, GIRALDI A, KODIGLIU A, LUNSEN H, MARSON L NAPPI R, PFAUS J, TRAIISH A. Physiology of female sexual function and pathophysiology of female sexual dysfunction. In: International consensus of male and female sexual function and dysfunction. Chapter 19, committee 7, 2003.
16. SIMONSEN U, PRIETO D, SAENZ DE TEJADA I, GARCIA-SACRISTAN A. Involvement of nitric oxide in non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission of horse deep penile arteries: Role of charybdotoxin-sensitive K⁺-channels. Br J Pharmacol. 116, 2582, 1995.
17. EHMKE, H., JUNEMANN, K-P., MAYER, B. KUM-MER, W. Nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide co localization in neurons innervating the human penile circulation. Int J Impotence Res. 7:147, 1995.51. DHABUWAL
18. B. MUSICKI AND A. L. BURNETT. eNOS Function and Dysfunction in the Penis Experimental Biology and Medicine, February 1, 2006; 231(2): 154 - 165.
19. GUPTA S, MORELAND RB, MUNARRIZ R, DALEYJ, GOLDSTEIN I, SAENZ DE TEJADA I. Possible role of Na⁺-K⁺ ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide. Br J Pharmacol. 116: 2201, 1995.
20. AHN HS, PARK CM, LEE SW. The clinical relevance of sex hormones levels and sexual activity in the ageing male. BJU Int 2002; 89 : 526-30
21. TRAIISH AM, PARK K, O CONNELL L, CHOI S, KIN SW, GOLDSTEIN I. Effects of medical and surgical castration on erectile function in a animal model. J Androl 2003; 24: 381-387.
22. YASSIN AA, SAAD F, TRAIISH A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. J Sex Med. 2006 Jul;3(4):727-35.
23. ROSEN R, O'LEARY M, ALTWEIN J ET AL. LUTS and male sexuality: Findings of the MSAM-7. Int J Impot Res 2002; 14 (Suppl.): AC3.87
24. ROSEN R, ALTWEIN J, BOYLE P ET AL. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003; 44 : 637-4914

25. MCVARY KT, MCKENNA KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms epidemiological, clinical and basic science evidence. *Curr Urol Rep.* 2004;5:251-257
26. BLOCH, W., KLOTZ, T., LOCH, C., SCHMIDT, G., ENGELMANN, U., ADDICKS, K. Distribution of NOS implies a regulation of circulation, SM tone, and secretory function in the human prostate by NO. *Prostate*, 1997, 33: 1-8.
27. MCVARY, K.T. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: An emerging link. *BJU Int* 2003, 91: 770-1.
28. VALLANCIEN, G., EMBERTON, M., HARVING, N., VAN MOORSELAAR, J., FOR THE ALF-ONE STUDY GROUP. Sexual dysfunction in 1,274 european men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003, 169: 2257-61.
29. ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28
30. IMONSEN, U., NYBORG, N.C.B., AND MULVANY, M.J. Is endothelial function in small arteries altered by hypercholesterolemia or atherosclerosis ? In *Resistance arteries, structure and function.* Ed. M.J. Mulvany et al. Elsevier Science Publishers; 1991: p. 329-332.
31. MCVARY KT, FOSTER H, KUSEK J, RAMSDELL J, BAUTISTA O AND THE MTOPS STUDY GROUP. Self-reported sexual function in men with symptoms of BPH - a MTOPS Study report. *Int J Impot Res* 2002
32. KIM, S.C., KIM, I.K., SEO, K.K., BAEK, K.J., LEE, M.Y. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol. Res.* 25:341, 1997.
33. WALDINGER MD, OLIVER B. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 Supple 6:S27-33.
34. ARAUJO, ANDRE B. BA; DURANTE, RICHARD PHD; FELDMAN, HENRY A. PHD; GOLDSTEIN, IRWIN MD; MCKINLAY, JOHN B. PHD. The Relationship Between Depressive Symptoms and Male Erectile Dysfunction: Cross-Sectional Results From the Massachusetts Male Aging Study *American Psychosomatic Society Volume* 60(4), July/August 1998, pp 458-465
35. ROSEN R, SHABSIGH R, BERBER M, ASSALIAN P, MENZA M, RODRIGUEZ-VELA L, PORTO R, BANGERTER K, SEGER M, MONTORSI F. Vardenafil Study Site Investigators Efficacy and tolerability of vardenafil in men with mild depression and erectile dysfunction: the depression-related improvement with vardenafil for erectile response study. *A J Psychiatry.* 2006 Jan;163(1):79-87.
36. LABBATE LA, CROFT HA, OLESHANSKY MA. Anti-depressant-related erectile dysfunction: management via avoidance, switching antidepressants, antidotes, and adaptation. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 Suppl 10:11-9.
37. MCMAHON C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *J Sex Med.* 2004 Nov;1(3):292-300.
38. NEHRA A, GOLDSTEIN I, PABBY A, NUGENTE MATTHEW, et al. Mechanisms of venous leakage: A prospective clinico pathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol*, 1998, Vol 156, 1320-1329.
39. RECOMMENDATIONS OF THE 1ST INTERNATIONAL CONSULTATION ON ERECTILE DYSFUNCTION. In: Jardin A, et al, eds. *Erectile Dysfunction.* Plymouth, UK: Health Publication Ltd; 2000:711-726.
40. ROSEN MP, GREENFIELD AJ, WALKER TG, GRANT P, DUBROW J, BETTMANN MA, FRIEDLE, GOLDSTEIN I. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991;145:759-63.
41. JARDIN A., WAGNER G., KHOURY S., GIULIANO F., GOLDSTEIN I., PADMA-NATHAN H., ROSEN R. Recomendaciones del Primer Consejo Asesor Internacional sobre Disfunción Eréctil. Paris, 2000.
42. BRISSON TE, BRODERICK GA. Can patients failing a PDE 5-inhibitor be rescued by another tablet? An objective assessment of 327 patients with erectile dysfunction. Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY. .
43. KAUFMAN J, DIETRICH J. Safety and efficacy of avanafil, a new PDE5 inhibitor for treating erectile dysfunction. Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY.
44. POST H, GIULIANO F, GLINA S, DAVIS R, CASABE A, ET AL. Evaluation of the efficacy and safety once a day dosing of Tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: Results of multicenter, Randomized, Double blind, placebo controlled trial. *European Urology* 50 (2006), 351-359.