

Guía clínica sobre la disfunción sexual masculina: disfunción eréctil y eyaculación precoz

E. Wespes, E. Amar, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou, K. Hatzimouratidis, F. Montorsi, Y. Vardi

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN EN MARZO DE 2009

ÍNDICE

PÁGINA

1. GENERALIDADES	846
1.1 Introducción	846
1.2 Bibliografía	846
2. DIAGNÓSTICO	846
2.1 Epidemiología y factores de riesgo	846
2.1.1 Epidemiología	846
2.1.2 Factores de riesgo	847
2.1.3 DE tras una prostatectomía radical	847
2.2 Tratamiento de la DE: implicaciones para la práctica clínica cotidiana	847
2.3 Conclusiones	848
2.4 Bibliografía	848
2.5 Diagnóstico	849
2.5.1 Estudio básico	849
2.5.1.1 Antecedentes sexuales	851
2.5.1.2 Exploración física	851
2.5.1.3 Pruebas analíticas	851
2.5.2 Sistema cardiovascular y actividad sexual: pacientes de riesgo	852
2.5.2.1 Categoría de riesgo bajo	854
2.5.2.2 Categoría de riesgo intermedio o indeterminado	854
2.5.2.3 Categoría de riesgo alto	854
2.5.3 Pruebas diagnósticas especializadas	854
2.5.3.1 Tumescencia y rigidez penianas nocturnas (TRPN)	854
2.5.3.2 Prueba de inyección intracavernosa	854
2.5.3.3 Ecografía dúplex de las arterias penianas	854
2.5.3.4 Arteriografía y cavernosometría o cavernosografía con infusión dinámica	854
2.5.3.6 Anomalías del pene	855
2.5.4 Educación del paciente: consulta y derivaciones	855
2.5.5 Guía clínica sobre el diagnóstico de la DE	856
2.5.6 Bibliografía	856
3. TRATAMIENTO DE LA DE	857
3.1 Opciones de tratamiento	857
3.2 Modificación de los hábitos de vida en la DE con factores de riesgo concomitantes	859
3.3 Disfunción eréctil después de una prostatectomía radical (PR)	859
3.4 Causas 'curables' de DE	860
3.4.1 Causas hormonales	860
3.4.2 DE arteriógica postraumática en pacientes jóvenes	860
3.4.3 Asesoramiento y terapia psicosexual	861
3.5 Tratamiento de primera línea	861
3.5.1 Farmacoterapia oral	861
3.5.1.1 Sildenafil	861
3.5.1.2 Tadalafilo	861
3.5.1.3 Vardenafilo	862
3.5.1.4 Elección o preferencia entre los distintos inhibidores de la PDE5	862
3.5.1.5 Uso a demanda o crónico de inhibidores de la PDE5	862
3.5.1.6 Cuestiones relativas a la seguridad de los inhibidores de la PDE5	864
3.5.1.7 Tratamiento de los pacientes sin respuesta a los inhibidores de la PDE5	865

3.5.1.8	Apomorfina sublingual	867
3.5.1.9	Otros medicamentos orales	867
3.6	Farmacoterapia tópica	868
3.7	Dispositivos de constricción por vacío	868
3.8	Tratamiento de segunda línea	868
3.8.1	Inyecciones intracavernosas	868
3.8.1.1	Alprostadilo	868
3.8.1.2	Tratamiento combinado	869
3.8.1.3	Alprostadilo intrauretral	870
3.9	Tratamiento de tercera línea (prótesis de pene)	870
3.9.1	Complicaciones	871
3.9.2	Conclusión	871
3.10	Recomendaciones de la guía clínica sobre el tratamiento de la DE	871
3.11	Bibliografía	872
4.	EYACULACIÓN PRECOZ (EP)	881
4.1	Introducción	881
4.2	Definición de EP	881
4.2.1	Visión general	881
4.2.2	Clasificaciones	882
4.3	Epidemiología de la EP	882
4.3.1	Prevalencia	882
4.3.2	Fisiopatología y factores de riesgo	883
4.4	Efectos de la EP sobre la CdV	884
4.5	Diagnóstico de la EP	884
4.5.1	Tiempo de latencia eyaculadora intravaginal (TLEI)	884
4.5.2	Cuestionarios de evaluación de la EP	885
4.5.3	Exploración física y pruebas complementarias	885
4.6	Guía clínica sobre el diagnóstico de la EP	885
4.7	Bibliografía	886
4.8	Tratamiento	889
4.8.1	Estrategias psicológicas/conductistas	889
4.8.1.1	Recomendaciones de la guía clínica	890
4.8.2	Anestésicos tópicos	890
4.8.2.1	Crema de lidocaína-prilocaína	890
4.8.2.2	SS-crema	891
4.8.2.3	Recomendaciones de la guía clínica	891
4.8.3	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	891
4.8.3.1	Dapoxetina	892
4.8.3.2	Recomendaciones de la guía clínica	893
4.8.4	Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5	893
4.8.4.1	Recomendaciones de la guía clínica	894
4.8.5	Otros medicamentos	894
4.8.6	Guía clínica sobre el tratamiento de la EP	894
4.9	Bibliografía	896
5.	CONCLUSIONES	899
6.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	899

1. GENERALIDADES

1.1 Introducción

La disfunción eréctil (DE, impotencia) y la eyaculación precoz (EP) son los dos síntomas principales en la medicina sexual masculina. Los nuevos tratamientos por vía oral han cambiado completamente el abordaje diagnóstico y terapéutico de la DE y la Sección de guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU) ha nombrado un grupo de expertos para que actualice la guía clínica de la EAU sobre la DE o impotencia publicada con anterioridad (1).

Dicha actualización se basa en una revisión de la información científica disponible, la investigación actual y la práctica clínica de campo (1, 2). Este grupo de expertos también ha identificado problemas esenciales y lagunas de conocimiento, además de establecer prioridades para la investigación clínica futura.

El grado de comprobación científica y el grado de recomendación se han incluido en esta guía clínica siempre que ha sido posible. La finalidad de esta práctica es proporcionar transparencia entre los datos científicos de fondo y la recomendación efectuada (3).

1.2 Bibliografía

1. Wespes E, Amar E, Hatzichristou DG, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. European Guidelines on erectile dysfunction. Eur Urol 2002 Jan;41(1):1-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999460>
2. Rosenberg MT, Sadvovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. 2007 Jun;61(6):903-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352>
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [access date January 2010].

2. DIAGNÓSTICO

2.1 Epidemiología y factores de riesgo

La erección es un fenómeno neurovascular sometido a control hormonal. Consiste en dilatación arterial, relajación del músculo liso trabecular y activación del mecanismo venooclusivo de los cuerpos cavernosos (1).

La DE se ha definido como la incapacidad persistente de conseguir y mantener una erección suficiente para permitir un rendimiento sexual satisfactorio. Aunque la DE es un trastorno benigno, afecta a la salud física y psicosocial y tiene una repercusión importante en la calidad de vida (CdV) de quienes la sufren, así como de sus parejas y familias (2).

2.1.1 Epidemiología

Algunos datos epidemiológicos recientes han revelado la existencia de una prevalencia e incidencia elevadas de DE en todo el mundo. El primer estudio comunitario a gran escala de la DE fue el MMAS (Massachusetts Male Aging Study). En este estudio se comunicó una prevalencia global de DE del 52 % en varones de 40 a 70 años no institucionalizados de la región estadounidense de Boston (3); las prevalencias específicas de DE mínima, moderada y completa fueron del 17,2 %, 25,2 % y 9,6 %, respectivamente. En el estudio de Colonia de varones de 30-80 años, la prevalencia de DE fue del 19,2 %, con un aumento brusco relacionado con la edad del 2,3 % al 53,4 % (4). En el estudio NHLS (National Health and Social Life Survey), la prevalencia de disfunciones sexuales (DE inespecífica) fue del 31 % (5). La incidencia de DE (casos nuevos anuales por cada 1.000 varones) fue de 26 en el estudio MMAS (6), de 65,6 (seguimiento medio de 2 años) en un estudio brasileño (7) y de

19,2 (seguimiento medio de 4,2 años) en un estudio holandés (8). Las diferencias entre estos estudios pueden explicarse por las diferencias existentes en la metodología y en las edades y la situación socioeconómica de las poblaciones estudiadas.

2.1.2 Factores de riesgo

La DE comparte factores de riesgo comunes con las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, falta de ejercicio, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia y síndrome metabólico), algunos de los cuales pueden modificarse. En el estudio MMAS, los varones que empezaron a hacer ejercicio a una edad madura presentaron una reducción del riesgo de DE del 70 % con respecto a los varones sedentarios y una incidencia significativamente menor de DE durante un período de seguimiento de 8 años de ejercicio regular (9). En un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en varones obesos con DE moderada se compararon dos años de ejercicio intensivo y pérdida de peso con un grupo de control al que se facilitó información general sobre la elección de alimentos saludables y el ejercicio (10). En el grupo de intervención sobre los hábitos de vida se observaron mejorías significativas del índice de masa corporal (IMC) y las puntuaciones de actividad física, así como de la función eréctil. Estos cambios se correlacionaron estrechamente con la pérdida de peso y el grado de actividad. Sin embargo, hay que recalcar que se necesitan estudios prospectivos controlados que determinen los efectos del ejercicio u otras modificaciones de los hábitos de vida sobre la prevención y el tratamiento de la DE.

2.1.3 DE tras una prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) en cualquiera de sus formas (abierta, laparoscópica o robótica) es una intervención que se practica mucho en los pacientes con cáncer de próstata (CP) clínicamente localizado y una esperanza de vida mínima de 10 años. Esta intervención puede originar secuelas específicas del tratamiento que afectan a la CdV relacionada con la salud. Este resultado se ha tornado cada vez más importante con el diagnóstico más frecuente de CP en pacientes más jóvenes (11-13). Las investigaciones han revelado que en torno al 25 %-75 % de los varones presenta DE postoperatoria (14).

La DE post-PR es multifactorial. La lesión de los nervios cavernosos induce factores proapoptóticos (pérdida del músculo liso) y profibróticos (aumento del colágeno) en los cuerpos cavernosos. Estos cambios también podrían deberse a una oxigenación insuficiente secundaria a alteraciones de la irrigación de los cuerpos cavernosos.

Dado que la potencia preoperatoria es un factor importante en relación con la recuperación de la función eréctil después de la intervención quirúrgica, los pacientes candidatos a una prostatectomía radical con conservación nerviosa (PRCN) deberían, en condiciones ideales, presentar potencia sexual (15). También está claro que han de conservarse los nervios cavernosos para garantizar que la función eréctil se recupera después de la PR. Además, el papel de la insuficiencia vascular tiene un interés cada vez mayor en la DE postoperatoria (16, 17).

2.2 Tratamiento de la DE: implicaciones para la práctica clínica cotidiana

Los avances en la investigación básica y clínica sobre la DE que se han hecho en los últimos 15 años han conducido al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento de la DE, entre ellas, nuevos medicamentos para uso por vía intracavernosa, intrauretral y, más recientemente, oral (18-20). Las estrategias terapéuticas también han cambiado tras los malos resultados observados en el seguimiento a largo plazo de intervenciones quirúrgicas de reconstrucción vascular (21, 22).

El número de varones que solicitan ayuda por DE es cada vez mayor debido al gran interés de los medios de comunicación por esta afección y a la disponibilidad de farmacoterapia eficaz y segura por vía oral. Sin embargo, hay muchos médicos que evalúan y tratan la DE sin contar con los conocimientos básicos y la experiencia clínica adecuados. Así pues, es posible que algunos varones con DE sean objeto de una evaluación escasa o nula antes del tratamiento y que, por tanto, no reciban tratamiento de las enfermedades subyacentes que podrían estar causando la DE. Cabe la

posibilidad de que otros varones sin DE soliciten tratamiento sólo para mejorar su rendimiento sexual. Teniendo en cuenta todo lo anterior, esta guía clínica de la EAU sobre el diagnóstico y tratamiento de la DE resulta necesaria.

2.3 Conclusiones

Conclusión	GCC	GR
• La erección es un fenómeno neurovascular sometido a control hormonal en un entorno fisiológico	2b	C
• La DE es frecuente en todo el mundo	3	B
• La DE comparte varios factores de riesgo con las enfermedades cardiovasculares	3	B
• Las modificaciones de los hábitos de vida (ejercicio intenso y disminución del índice de masa corporal) pueden mejorar la función eréctil	1b	A
• La DE es un síntoma, no una enfermedad. Es posible que algunos varones no sean evaluados correctamente o reciban tratamiento para una enfermedad o trastorno subyacente que podría estar causando la DE	4	C
• La prostatectomía radical es una causa frecuente de DE	3	B

GCC = grado de comprobación científica; GR = grado de recomendación; DE = disfunción eréctil.

2.4 Bibliografía

- Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987 May;137(5):829-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553617>
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 Jan;151(1):54- 61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833>
- Wespes E. Ejaculation et ses troubles. Editions techniques EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale) (Paris) Néphrologie-Urologie, 18-710-A-10, 1992. [article in French] [Ejaculation and its disorders]
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000 Dec;12(6):305-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416833>
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000 Feb;163(2):460-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647654>
- Moreira ED Jr, Lbo CF, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003 Feb;61(2):431-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597962>
- Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):58-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510192>
- Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000 Aug;56(2):302-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925098>
- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jun;291(24):2978-84.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213209>
11. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Carroll PR, CaPSURE Investigators. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1393-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017184>
 12. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer; the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000 Jan;283(3):354-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647798>
 13. Heidenreich A. Radical prostatectomy in 2007: oncologic control and preservation of functional integrity. *Eur Urol* 2008 May;53(5):877-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243495>
 14. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008 Mar;358(12):1250-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103>
 15. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Burnett AL. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004 Feb;45:123-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14733995>
 16. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, Flanigan RC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol* 2002 Mar;167(3):1371-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832735>
 17. Secin FP, Touijer K, Mulhall J, Guillonnet B. Anatomy and preservation of accessory pudendal arteries in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1229-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989942>
 18. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
 19. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, doubleblind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003 Apr;61(4 Suppl 1):8-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657355>
 20. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1332-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
 21. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993 May;149(5 Pt 2):1238-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
 22. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):309-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>

2.5 Diagnóstico

2.5.1 Estudio básico

El primer paso a la hora de evaluar la DE consiste siempre en obtener unos antecedentes médicos y psicológicos detallados de los pacientes y sus parejas (1, 2). A menudo, no es posible que la pareja acuda a la primera visita del paciente, pero ha de procurarse por todos los medios que lo haga a la segunda. La fisiopatología de la DE puede ser vasculógena, neurógena, hormonal, anatómica,

farmacológica o psicógena (tabla 1) (3) y la anamnesis puede identificar alguno de los muchos trastornos habituales que se asocian a DE.

Es importante crear un ambiente relajado durante la obtención de la anamnesis. Así se facilitará la formulación de preguntas sobre la función eréctil y otros aspectos de los antecedentes sexuales, especialmente en los pacientes a los que no les resulta fácil hablar de su problema. También facilitará la explicación del abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente y su pareja.

Tabla 1: Fisiopatología de la DE

Vasculógena
• Enfermedad cardiovascular
• Hipertensión arterial
• Diabetes mellitus
• Hiperlipidemia
• Tabaquismo
• Cirugía mayor (prostatectomía radical) o radioterapia (pelvis o retroperitoneo)
Neurógena
<i>Causas centrales</i>
• Esclerosis múltiple
• Atrofia múltiple
• Enfermedad de Parkinson
• Tumores
• Ictus
• Discopatía
• Trastornos de la médula espinal
<i>Causas periféricas</i>
• Diabetes mellitus
• Alcoholismo
• Uremia
• Polineuropatía
• Cirugía (pelvis o retroperitoneo, prostatectomía radical)
Anatómica o estructural
• Enfermedad de Peyronie
• Fractura del pene
• Curvatura congénita del pene
• Micropene
• Hipospadias, epispadias
Hormonal
• Hipogonadismo
• Hiperprolactinemia
• Hiper e hipotiroidismo
• Enfermedad de Cushing
Farmacológica
• Antihipertensivos (diuréticos y betabloqueantes son las causas más frecuentes)
• Antidepresivos

• Antipsicóticos
• Antiandrógenos
• Antihistamínicos
• Drogas (heroína, cocaína, metadona)
Psicógena
• Tipo generalizado (por ejemplo, falta de excitación sexual y trastornos de las relaciones íntimas)
• Tipo situacional (por ejemplo, relacionada con la pareja, problemas relacionados con el rendimiento o debida a angustia)

2.5.1.1 Antecedentes sexuales

Los antecedentes sexuales pueden incluir información relativa a las relaciones sexuales presentes y anteriores, el estado emocional actual, el inicio y la duración del problema de erección, así como las consultas y los tratamientos previos. Ha de hacerse una descripción detallada de la rigidez y duración de las erecciones eróticas y matutinas y de los problemas de excitación, eyaculación y orgasmo. Algunos cuestionarios validados, como el Índice internacional de la función eréctil (IIEF), ayudan a evaluar todos los dominios de la función sexual (función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, eyaculación, coito y satisfacción global), así como la repercusión de una modalidad terapéutica concreta (4).

2.5.1.2 Exploración física

Todo paciente debe ser objeto de una exploración física centrada en los sistemas genitourinario, endocrino, vascular y neurológico (1). La exploración física puede revelar diagnósticos no sospechados, como enfermedad de Peyronie, hipertrofia o cáncer de próstata o signos y síntomas indicativos de hipogonadismo (testículos pequeños, alteraciones de los caracteres sexuales secundarios, disminución del deseo sexual y alteraciones del estado de ánimo) (2). En todo paciente mayor de 50 años ha de realizarse un tacto rectal. La presión arterial y la frecuencia cardíaca deben medirse en caso de no haberse evaluado en los 3-6 meses precedentes. Ha de prestarse especial atención a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (véase la sección 2.5.2).

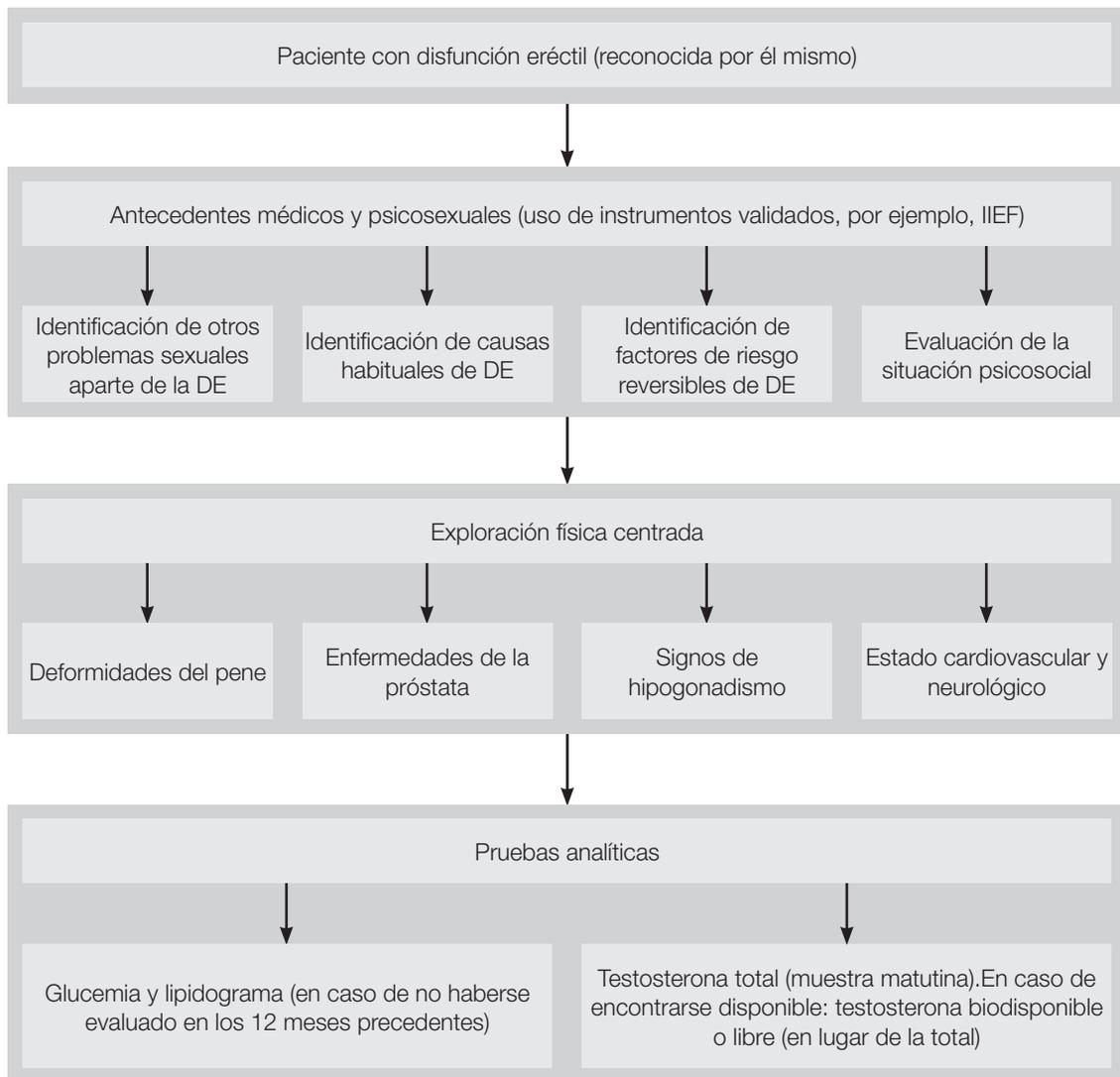
2.5.1.3 Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas tienen que adaptarse a los síntomas y los factores de riesgo del paciente. Todos los pacientes deben someterse a una determinación de glucemia y lípidos en ayunas en caso de no haberse evaluado en los 12 meses precedentes. Las pruebas hormonales han de incluir una muestra matutina de testosterona total. Se prefieren las pruebas que miden la testosterona biodisponible o libre calculada antes que los análisis de testosterona total porque son mejores para confirmar un hipogonadismo. Otras pruebas analíticas sólo deben contemplarse en determinados pacientes, por ejemplo, antígeno prostático específico (PSA) para la detección del cáncer de próstata.

Se llevarán a cabo otras determinaciones hormonales, por ejemplo, prolactina, folitropina (FSH) o lutropina (LH), cuando se detecten concentraciones bajas de testosterona. En caso de observar anomalías, puede ser necesaria la derivación a otro especialista (5, 6).

En la figura 1 se recoge la evaluación diagnóstica mínima (estudio básico) de los pacientes con DE.

Figura 1: Evaluación diagnóstica mínima (estudio básico) de los pacientes con DE



DE = disfunción eréctil; IIEF = Índice internacional de la función eréctil.

2.5.2 Sistema cardiovascular y actividad sexual: pacientes de riesgo

Los pacientes que solicitan tratamiento por disfunción sexual tienen una prevalencia elevada de enfermedades cardiovasculares. Los riesgos cardíacos relacionados con la actividad sexual están perfectamente definidos. Estudios epidemiológicos recientes han subrayado la existencia de una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y metabólico y la disfunción sexual en ambos sexos (7).

Se ha efectuado una investigación intensiva de las propiedades farmacológicas de los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), incluidos sus efectos sobre la actividad del músculo liso cardíaco y la seguridad cardiovascular general. Las recomendaciones de uso de inhibidores de la PDE5 en la EP que se ofrecen en esta guía clínica de la EAU se han adaptado a partir de recomendaciones ya publicadas derivadas de conferencias de consenso sobre la disfunción sexual y el riesgo cardíaco (8, 9).

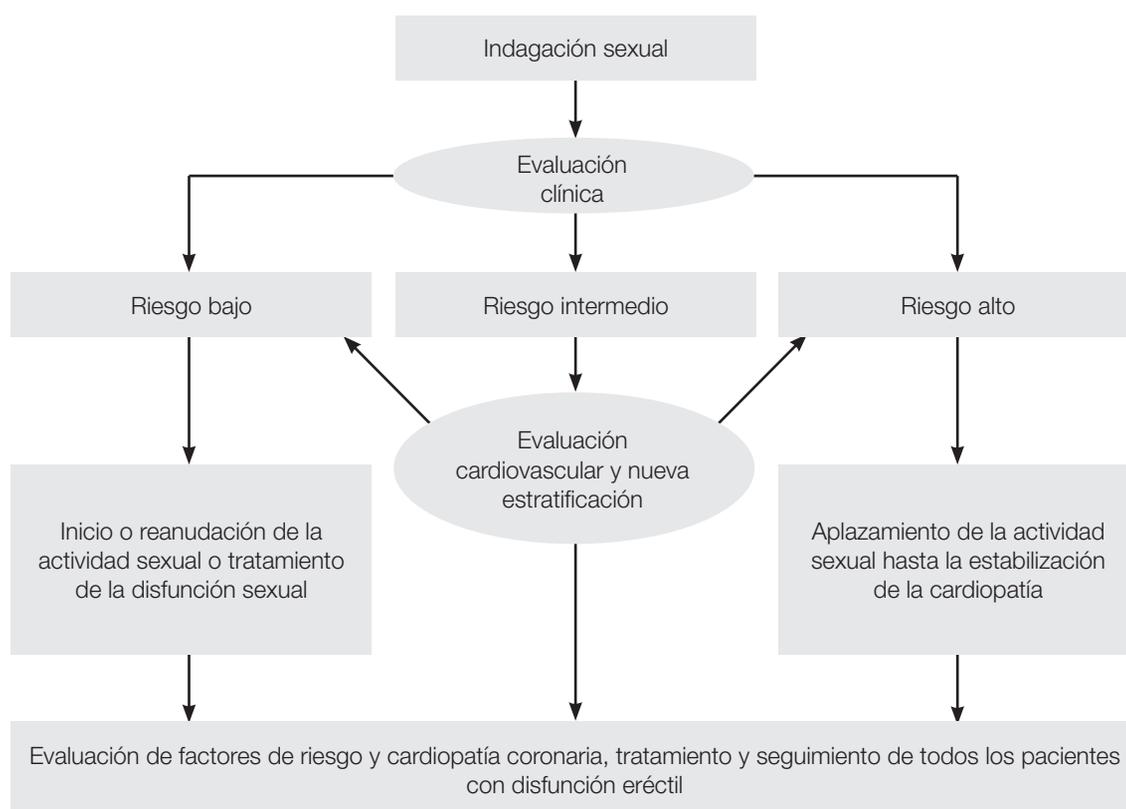
A los pacientes con DE se les puede estratificar en tres categorías de riesgo cardiovascular (tabla 2), que pueden utilizarse como base para crear un algoritmo de tratamiento con el fin de iniciar o reanudar la actividad sexual (figura 2). También es posible que el médico valore el riesgo de la actividad sexual en la mayoría de los pacientes a partir de su nivel de tolerancia al ejercicio, determinado al obtener la anamnesis.

Tabla 2: Estratificación del riesgo cardíaco

Categoría de riesgo bajo	Categoría de riesgo intermedio	Categoría de riesgo alto
Asintomático, < 3 factores de riesgo de EC (salvo sexo)	≥ 3 factores de riesgo de EC (salvo sexo)	Arritmias de alto riesgo
Angina de pecho leve y estable (evaluada o en tratamiento)	Angina de pecho moderada y estable	Angina de pecho inestable o rebelde al tratamiento
IM previo no complicado	IM reciente (> 2 y < 6 semanas)	IM reciente (< 2 semanas)
DVI/ICC (clase I de la NYHA)	DVI/ICC (clase II de la NYHA)	DVI/ICC (clase III/IV de la NYHA)
Revascularización coronaria satisfactoria	Secuelas extracardíacas de enfermedad aterosclerótica (por ejemplo, ictus o vasculopatía periférica)	Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y otras miocardiopatías
Hipertensión arterial controlada		Hipertensión arterial no controlada
Valvulopatía leve		Valvulopatía moderada o grave

EC = enfermedad coronaria; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; DVI = disfunción ventricular izquierda; IM = infarto de miocardio; NYHA = New York Heart Association.

Figura 2: Algoritmo de tratamiento para determinar el nivel de actividad sexual con arreglo al riesgo cardíaco en la DE



2.5.2.1 *Categoría de riesgo bajo*

La categoría de riesgo bajo engloba los pacientes sin un riesgo cardíaco importante relacionado con la actividad sexual. El riesgo bajo viene representado normalmente por la capacidad de realizar ejercicio de intensidad moderada, que se define como seis o más 'equivalentes metabólicos del gasto energético en reposo' (MET) sin síntomas. Según los conocimientos actuales de la demanda de ejercicio o el estrés emocional asociados a la actividad sexual, no es necesario que los pacientes de riesgo bajo se sometan a pruebas o evaluaciones cardíacas antes de iniciar o reanudar la actividad sexual ni que reciban tratamiento para la disfunción sexual.

2.5.2.2 *Categoría de riesgo intermedio o indeterminado*

La categoría de riesgo intermedio o indeterminado engloba los pacientes con una cardiopatía dudosa o cuyo perfil de riesgo requiere pruebas o una evaluación antes de reanudar la actividad sexual. A tenor de los resultados de las pruebas, los pacientes pueden pasar al grupo de riesgo alto o bajo. En algunos casos puede ser necesaria una interconsulta cardiológica para ayudar a que el médico principal determine la seguridad de la actividad sexual.

2.5.2.3 *Categoría de riesgo alto*

Los pacientes de riesgo alto tienen una cardiopatía suficientemente grave o inestable para que la actividad sexual suponga un riesgo significativo. La mayoría de estos pacientes presentan una cardiopatía moderada o intensamente sintomática. Las personas de riesgo alto deben ser objeto de una evaluación cardíaca y de tratamiento. La actividad sexual ha de interrumpirse hasta que la cardiopatía se haya estabilizado con el tratamiento o el cardiólogo o internista tome la decisión de que resulta seguro reanudar la actividad sexual.

2.5.3 **Pruebas diagnósticas especializadas**

La mayor parte de los pacientes con DE pueden ser tratados en el contexto de la asistencia sexual, pero algunos necesitan determinadas pruebas diagnósticas (tablas 3 y 4).

2.5.3.1 *Tumescencia y rigidez penianas nocturnas (TRPN)*

Ha de efectuarse una evaluación de la tumescencia y rigidez penianas nocturnas (TRPN) en al menos dos noches. Un mecanismo eréctil funcional viene dado por un episodio eréctil con una rigidez mínima del 60 %, registrada en la punta del pene, de 10 minutos o más de duración (10).

2.5.3.2 *Prueba de inyección intracavernosa*

La prueba de inyección intracavernosa aporta información limitada sobre el estado vascular. Una prueba positiva es una respuesta eréctil rígida (incapacidad de doblar el pene) que aparece en los 10 minutos posteriores a la inyección intracavernosa y dura 30 minutos (11). Esta respuesta indica una erección funcional, aunque no necesariamente normal, ya que la erección puede coexistir con insuficiencia arterial o disfunción venooclusiva (12). Una prueba positiva indica que un paciente responderá al programa de inyecciones intracavernosas. La prueba no es concluyente como procedimiento diagnóstico y ha de solicitarse una ecografía dúplex de las arterias penianas.

2.5.3.3 *Ecografía dúplex de las arterias penianas*

Un flujo arterial sistólico máximo mayor de 30 cm/s y un índice de resistencia mayor de 0,8 se consideran, por lo generales, normales (10). No se precisa una investigación vascular más profunda cuando una ecografía dúplex es normal.

2.5.3.4 *Arteriografía y cavernosometría o cavernosografía con infusión dinámica*

Una arteriografía y una cavernosometría o cavernosografía con infusión dinámica (CCID) sólo deben realizarse en los pacientes en que se plantea la cirugía de reconstrucción vascular (13).

2.5.3.5 Evaluación psiquiátrica

Los pacientes con trastornos psiquiátricos deben ser derivados a un psiquiatra especialmente interesado en la DE. En los pacientes más jóvenes (< 40 años) con DE primaria prolongada, la evaluación psiquiátrica puede resultar útil antes de realizar ninguna evaluación orgánica.

2.5.3.6 Anomalías del pene

La corrección quirúrgica puede ser necesaria en los pacientes con DE causada por anomalías del pene, por ejemplo, hipospadias, curvatura congénita o enfermedad de Peyronie con rigidez conservada. Las tasas de éxito son elevadas.

2.5.4 Educación del paciente: consulta y derivaciones

La consulta con el paciente ha de incluir una exposición de las expectativas y las necesidades del paciente y su pareja. También deben revisarse los conocimientos del paciente y su pareja acerca de la DE y los resultados de las pruebas diagnósticas, así como presentar una selección racional de opciones terapéuticas. La educación del paciente y su pareja forma parte esencial del tratamiento de la DE (14, 15).

Tabla 3: Indicaciones de determinadas pruebas diagnósticas

Indicaciones de determinadas pruebas diagnósticas
• Trastorno eréctil primario (no debido a enfermedad orgánica o trastorno psicógeno)
• Pacientes jóvenes con antecedentes de traumatismo pélvico o perineal y que podrían beneficiarse de cirugía vascular potencialmente curativa
• Pacientes con deformidades del pene que podrían requerir corrección quirúrgica, por ejemplo, enfermedad de Peyronie o curvatura congénita
• Pacientes con trastornos psiquiátricos o psicosexuales complejos
• Pacientes con trastornos endocrinos complejos
• Algunas pruebas concretas pueden estar indicadas a petición del paciente o su pareja
• Motivos medicolegales, por ejemplo, implantación de prótesis de pene o abuso sexual

Tabla 4: Pruebas diagnósticas concretas

Prueba diagnóstica
• Tumescencia y rigidez penianas nocturnas (TRPN) con Rigiscan®
• Estudios vasculares
– Inyección intracavernosa de un medicamento vasoactivo
– Ecografía dúplex de las arterias cavernosas
– Cavernosometría o cavernosografía con infusión dinámica (CCID)
– Arteriografía pudenda interna
• Estudios neurológicos, por ejemplo, latencia del reflejo bulbocavernoso o estudios de la conducción nerviosa
• Estudios endocrinológicos
• Evaluación psicodiagnóstica especializada

2.5.5 Guía clínica sobre el diagnóstico de la DE

Guía clínica diagnóstica	GCC	GR
• El uso clínico de un cuestionario validado relacionado con la DE puede ayudar a evaluar todos los dominios de la función sexual y el efecto de una modalidad terapéutica concreta	3	B
• La exploración física es necesaria en la evaluación inicial de los varones con DE para identificar procesos médicos subyacentes que pueden asociarse a DE	4	B
• Se requieren las pruebas analíticas habituales, con glucemia y lipidograma y testosterona total, para identificar y tratar factores de riesgo reversibles y factores relacionados con los hábitos de vida que pueden modificarse	4	B
• Determinadas pruebas diagnósticas sólo están indicadas en ciertas afecciones	4	B

GCC = grado de comprobación científica; GR = grado de recomendación.

2.5.6 Bibliografía

- Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995 Mar;45(3):498-502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879338>
- Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortzis V, Yannakoyorgos K. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002 Aug;168(2):615-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131320>
- Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):209-16, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402575>
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun;49(6):822-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
- Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):279-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
- Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):6-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *Int J Impot Res* 1999 Sep;11(Suppl 1):S60-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554933>
- DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000 Jul;86(2):175-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913479>
- Kostis J, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005 Jul;96(2):313-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018863>
- Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and

- the effect of sexual intercourse. J Urol 1998 Jun;159(6):1921-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598488>
11. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995 Nov;22(4):803-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7483130>
 12. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. Eur Urol 1999;36(1):60-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364657>
 13. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. J Urol 1993 May;149(5 Pt 2):1238-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
 14. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. J Sex Marital Ther 1994 Summer;20(2):67-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035472>
 15. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L, Litwin M, Meuleman E, O'Leary M, Quirk F, Sadowsky R, Seftel A. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. J Sex Med 2004 Jul;1(1):49-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422983> 3. TREATMENT OF ED

3. TRATAMIENTO DE LA DE

3.1 Opciones de tratamiento

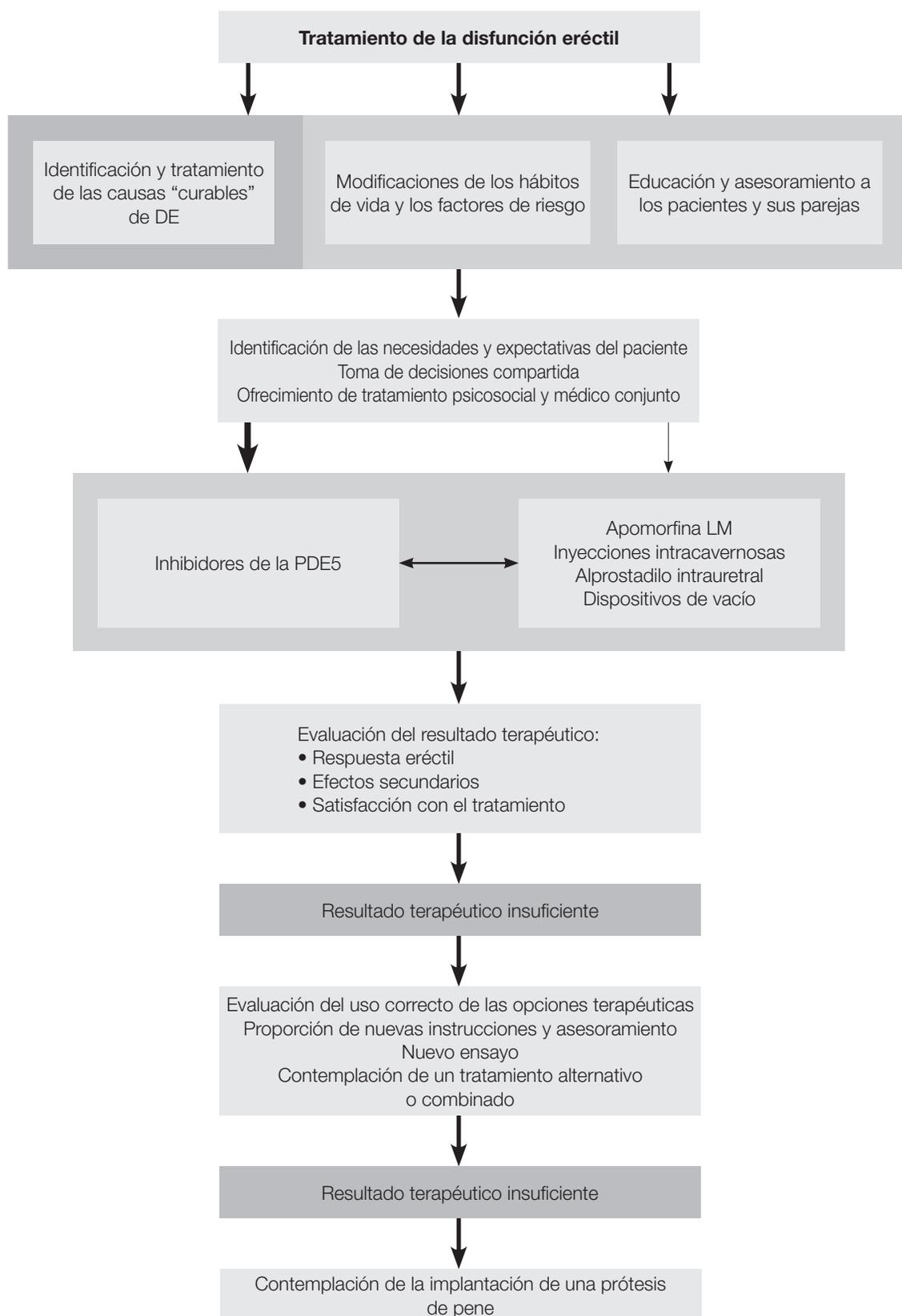
El objetivo principal en la estrategia de tratamiento de los pacientes con DE consiste en determinar la etiología de la enfermedad y en tratarla siempre que sea posible y no tratar solamente los síntomas. La DE puede asociarse a factores modificables o reversibles, entre ellos, factores relacionados con los hábitos de vida o con los medicamentos. Estos factores pueden modificarse antes de emplear tratamientos concretos, o al mismo tiempo que se utilizan.

Como norma, la DE puede tratarse con éxito con las opciones terapéuticas actuales, pero no tiene curación. Las únicas excepciones son la DE psicógena, la DE arteriódgena postraumática en pacientes jóvenes y las causas hormonales (por ejemplo, hipogonadismo o hiperprolactinemia), que pueden curarse potencialmente con un tratamiento específico.

La mayoría de los varones con DE serán tratados con opciones terapéuticas que no son específicas de la causa, lo que da lugar a una estrategia terapéutica estructurada que depende de la eficacia, seguridad, invasividad y coste, así como de las preferencias del paciente (1). A fin de asesorar adecuadamente a los pacientes con DE, los médicos han de estar plenamente informados de todas las opciones terapéuticas.

La evaluación de las opciones terapéuticas debe tener en cuenta los efectos sobre la satisfacción del paciente y su pareja y otros factores relacionados con la CdV, así como la eficacia y la seguridad. En la figura 3 se presenta un algoritmo de tratamiento de la DE.

Figura 3: Algoritmo de tratamiento de la DE



Inhibidor de la PDE5 = inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5

3.2 Modificación de los hábitos de vida en la DE con factores de riesgo concomitantes

El estudio básico del paciente debe identificar los factores de riesgo reversibles de la DE. Las modificaciones de los hábitos de vida y los factores de riesgo han de preceder o acompañar al tratamiento de la DE.

Los posibles beneficios de las modificaciones de los hábitos de vida pueden ser especialmente importantes en los pacientes con DE y determinadas enfermedades cardiovasculares o metabólicas concomitantes, como diabetes o hipertensión arterial (2-4). Además de mejorar la función eréctil, las modificaciones intensivas de los hábitos de vida también pueden beneficiar a la salud cardiovascular y metabólica general, de modo que estudios recientes respaldan la posibilidad de que la intervención sobre los hábitos de vida beneficie a la DE y la salud general (5).

Aunque se requieren más estudios que aclaren la utilidad de las modificaciones de los hábitos de vida en el tratamiento de la DE y enfermedades cardiovasculares relacionadas, las modificaciones de los hábitos de vida pueden recomendarse solas o combinadas con el tratamiento de la PDE5. Algunos estudios han indicado que los efectos terapéuticos de los inhibidores de la PDE5 pueden potenciarse cuando se tratan de manera intensiva las enfermedades o factores de riesgo concomitantes (6). Sin embargo, estos resultados no se han confirmado todavía en estudios bien controlados a largo plazo. Gracias al éxito del tratamiento farmacológico de la DE, los médicos tienen la necesidad de proporcionar datos concretos de los beneficios de las modificaciones de los hábitos de vida, con la esperanza de que se demuestren en futuras investigaciones.

3.3 Disfunción eréctil después de una prostatectomía radical (PR)

El uso de medicamentos proeréctiles después de una PR es muy importante para lograr la función eréctil tras la cirugía. En varios ensayos se han demostrado mayores tasas de recuperación de la función eréctil después de una PR en los pacientes que reciben cualquier medicamento (con fines terapéuticos o profilácticos) para la DE.

Históricamente, las opciones terapéuticas para la DE postoperatoria consistían en inyecciones intracavernosas (7), microsupositorios uretrales (8), terapia con dispositivos de vacío (9) e implantes penianos (10). Las inyecciones intracavernosas y los implantes penianos se siguen recomendando como tratamiento de segunda y tercera línea, respectivamente, cuando los compuestos orales no son suficientemente eficaces o se encuentran contraindicados en los pacientes postoperatorios (véanse las secciones 3.8 y 3.9).

El tratamiento de la DE post-PR se ha visto revolucionado por la aparición de los inhibidores de la PDE5, con su eficacia demostrada, facilidad de uso, buena tolerabilidad, seguridad excelente y efectos positivos sobre la CdV. En la actualidad, los inhibidores de la PDE5 son la opción de farmacoterapia oral de primera línea para la DE post-PR en los pacientes que se han sometido a una intervención quirúrgica con conservación nerviosa (CN). La elección de inhibidores de la PDE5 como tratamiento de primera línea es controvertida porque la experiencia (volumen quirúrgico) del cirujano es un factor clave para conservar la función eréctil postoperatoria, además de la edad del paciente y la técnica de CN (11-13). De hecho, los inhibidores de la PDE5 son más eficaces en los pacientes que se han sometido a una intervención con CN rigurosa, que con mayor frecuencia practican los cirujanos con un mayor volumen de casos (12, 13).

El uso precoz de una dosis elevada de sildenafil después de la PR se asocia a conservación del músculo liso en los cuerpos cavernosos humanos (14). La administración de sildenafil a diario también deparó una mayor recuperación de la función eréctil normal espontánea en comparación con placebo después de una PR con conservación nerviosa (PRCN) bilateral en pacientes con potencia plena antes de la intervención quirúrgica (15, 16). La tasa de respuesta al tratamiento con sildenafil de la DE después de una PR en diferentes ensayos oscila entre el 35 % y el 75 % en los que se sometieron a una PRCN y entre el 0 % y el 15 % en los que se sometieron a una PR sin CN (15-18).

La eficacia de tadalafilo y vardenafilo como tratamiento a demanda también se ha evaluado en la DE post-PR:

- En un ensayo multicéntrico a gran escala efectuado en Europa y Estados Unidos se estudió el uso de tadalafilo en pacientes con DE tras una intervención con CN bilateral. La función eréctil mejoró en el 71 % de los tratados con tadalafilo 20 mg en comparación con el 24 % de los tratados con placebo, mientras que la tasa de intentos de coito con éxito fue del 52 % con tadalafilo 20 mg y del 26 % con placebo (19).
- Asimismo, vardenafilo se ha evaluado en pacientes tratados con DE después de una intervención con CN uni o bilateral en un estudio norteamericano multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo (20). Después de una PRCN bilateral, la función eréctil mejoró en un 71 % y 60 % con vardenafilo 20 y 10 mg, respectivamente. Un análisis ampliado de los mismos pacientes sometidos a PRCN ha subrayado las ventajas de vardenafilo en comparación con placebo en cuanto a satisfacción con el coito, firmeza de la erección, función orgásmica y satisfacción general con la experiencia sexual (21).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos realizado en 87 centros de Europa, Canadá, Sudáfrica y Estados Unidos se comparó vardenafilo a demanda y en administración nocturna en varones con DE después de una PRCN bilateral. En los pacientes cuya puntuación en el dominio de función eréctil del IIEF (IIEF-EF) era ≥ 26 antes de la operación, vardenafilo fue eficaz cuando se utilizó a demanda, lo que respalda un cambio de modelo hacia la administración a demanda de inhibidores de la PDE5 en la DE post-PR (22). Los pacientes que no responden a inhibidores de la PDE5 por vía oral después de una PRCN deben ser tratados con alprostadilo intracorpóreo preventivo (23). Una prótesis de pene sigue siendo una estrategia muy satisfactoria para quienes no responden a la farmacoterapia oral o intracavernosa o a un dispositivo de vacío (24).

3.4 Causas 'curables' de DE

3.4.1 Causas hormonales

El asesoramiento de un endocrinólogo es esencial para tratar a los pacientes con trastornos hormonales. La carencia de testosterona es consecuencia de una insuficiencia testicular primaria o secundaria a causas hipofisarias o hipotalámicas, como un tumor hipofisario funcional que origina hiperprolactinemia.

El tratamiento de restitución de la testosterona (intramuscular, oral o transdérmico) resulta eficaz, pero sólo debe emplearse tras haber excluido otras causas endocrinológicas de insuficiencia testicular (25). La restitución de la testosterona está contraindicada en los varones con antecedentes de carcinoma de próstata o con síntomas de prostatismo. Antes de iniciar la restitución de la testosterona ha de realizarse un tacto rectal (TR) y un análisis de PSA en suero. En los pacientes tratados con andrógenos debe controlarse la respuesta clínica y la aparición de una hepatopatía o afección prostática.

No existen contraindicaciones del tratamiento con testosterona en los varones con enfermedad coronaria que han sido diagnosticados correctamente de hipogonadismo o DE. Sin embargo, ha de vigilarse el hematocrito y puede ser necesario un ajuste de la dosis de testosterona, especialmente en caso de insuficiencia cardíaca congestiva.

La hormonoterapia no siempre resulta eficaz en el tratamiento de la DE asociada a hipogonadismo (26).

3.4.2 DE arteriógena postraumática en pacientes jóvenes

En pacientes jóvenes con un traumatismo pélvico o perineal, la revascularización quirúrgica del pene depara una tasa de éxitos a largo plazo del 60 %-70 % (27). La lesión debe demostrarse mediante ecografía dúplex y confirmarse mediante una farmacoarteriografía del pene. La disfunción venooclusiva de los cuerpos cavernosos es una contraindicación de la revascularización y debe descartarse mediante CCID (9, 10). Ha dejado de recomendarse la cirugía vascular para la disfunción venooclusiva debido a sus malos resultados a largo plazo (28).

3.4.3 Asesoramiento y terapia psicosexual

A los pacientes con un problema psicológico importante se les puede ofrecer terapia psicosexual sola o junto con otra estrategia terapéutica. La terapia psicosexual requiere tiempo y ha deparado resultados variables (29).

3.5 Tratamiento de primera línea

3.5.1 Farmacoterapia oral

La enzima PDE5 hidroliza el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en el tejido del cuerpo cavernoso del pene. La inhibición de la PDE5 provoca un aumento del flujo arterial, lo que origina relajación del músculo liso, vasodilatación y erección del pene (30).

Tres inhibidores potentes y selectivos de la PDE5 han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de la DE. No son iniciadores de la erección y requieren estimulación sexual para facilitar la erección.

3.5.1.1 Sildenafil

Sildenafil, lanzado en 1998, fue el primer inhibidor de la PDE5 comercializado. La eficacia se define como una erección con rigidez suficiente para permitir la penetración vaginal. Sildenafil resulta eficaz entre 30 y 60 minutos después de su administración. Su eficacia disminuye después de una comida grasa pesada debido a que se prolonga la absorción. Se administra en dosis de 25, 50 y 100 mg. La dosis inicial recomendada es de 50 mg y debe adaptarse en función de la respuesta del paciente y los efectos secundarios. La eficacia llega a mantenerse un máximo de 12 h (31). Los datos farmacocinéticos de sildenafil se presentan en la tabla 5. Los acontecimientos adversos (tabla 6) suelen ser de naturaleza leve y autolimitados con su utilización continua. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos es similar a la de placebo (32).

Después de 24 semanas, el 56 %, 77 % y 84 % de los varones tratados con 25, 50 y 100 mg de sildenafil, respectivamente, en un estudio de dosis-respuesta comunicaron mejores erecciones en comparación con el 25 % de los tratados con placebo (33). Sildenafil mejoró significativamente las puntuaciones de los pacientes en las escalas IIEF, SEP2 (Perfil de encuentros sexuales 2), SEP3 y GAQ (pregunta de evaluación general) y la satisfacción con el tratamiento.

La eficacia de sildenafil en casi todos los subgrupos de pacientes con DE se ha determinado con éxito. En pacientes diabéticos, el 66,6 % comunicó mejores erecciones (GAQ) y el 63 %, intentos de coito satisfactorios en comparación con el 28,6 % y 33 % de los tratados con placebo, respectivamente (34).

3.5.1.2 Tadalafil

Tadalafil, autorizado para el tratamiento de la DE en febrero de 2003, es eficaz desde 30 minutos después de su administración, con una eficacia máxima al cabo de unas 2 horas. La eficacia se mantiene durante un máximo de 36 h (35) y no se ve afectada por los alimentos. Se administra en dosis de 10 y 20 mg. La dosis inicial recomendada es de 10 mg y debe adaptarse en función de la respuesta del paciente y los efectos secundarios. Los datos farmacocinéticos de tadalafil se presentan en la tabla 5. Los acontecimientos adversos (tabla 6) suelen ser de naturaleza leve y autolimitados con su utilización continua. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos es similar a la de placebo (36).

En los estudios previos a la comercialización, tras 12 semanas de tratamiento y en un estudio de dosis-respuesta, el 67 % y 81 % de los varones tratados con 10 y 20 mg, respectivamente, de tadalafil notificaron mejores erecciones en comparación con el 35 % de los del grupo placebo de control (36). Tadalafil mejoró significativamente las puntuaciones de los pacientes en las escalas IIEF, SEP2, SEP3 y GAQ y la satisfacción con el tratamiento. Estos resultados se confirmaron en estudios posteriores a la comercialización (37).

Tadalafil también mejoró las erecciones en subgrupos difíciles de tratar. En pacientes diabéticos, el 64 % comunicó mejores erecciones (es decir, mejora de la GAQ) en comparación con el 25 % del grupo de control y la variación de la puntuación final en la escala IIEF-EF fue de 7,3 en comparación con 0,1 con placebo (38).

3.5.1.3 *Vardenafilo*

Vardenafilo, comercializado en marzo de 2003, resulta eficaz desde 30 minutos después de su administración. Su efecto disminuye con una comida grasa pesada (> 57 % de grasa). Se administra en dosis de 5, 10 y 20 mg. La dosis inicial recomendada es de 10 mg y debe adaptarse en función de la respuesta del paciente y los efectos secundarios. In vitro, es 10 veces más potente que sildenafil, aunque este hecho no supone necesariamente una mayor eficacia clínica (39). Los datos farmacocinéticos de vardenafilo se presentan en la tabla 5. Los acontecimientos adversos (tabla 6) suelen ser de naturaleza leve y autolimitados con su utilización continua, con una tasa de abandonos similar a la de placebo (40).

Después de 12 semanas, el 66 %, 76 % y 80 % de los varones tratados con 5, 10 y 20 mg de vardenafilo, respectivamente, en un estudio de dosis-respuesta comunicaron mejores erecciones en comparación con el 30 % de los tratados con placebo (41). Vardenafilo mejoró significativamente las puntuaciones de los pacientes en las escalas IIEF, SEP2, SEP3 y GAQ y la satisfacción con el tratamiento. Su eficacia se confirmó en estudios posteriores a la comercialización (42).

Vardenafilo mejoró las erecciones en subgrupos difíciles de tratar. En pacientes diabéticos, el 72 % comunicó mejores erecciones (es decir, mejora de la GAQ) en comparación con el 13 % de los tratados con placebo y la puntuación final en la escala IIEF-EF fue de 19 en comparación con 12,6 con placebo (43).

3.5.1.4 *Elección o preferencia entre los distintos inhibidores de la PDE5*

Hasta ahora, no hay datos procedentes de estudios multicéntricos doble o triple ciego en los que se compare la eficacia o preferencia de los pacientes por sildenafil, tadalafil y vardenafilo. La elección del medicamento depende de la frecuencia del coito (uso ocasional o tratamiento habitual, 3-4 veces por semana) y la experiencia personal del paciente. Los pacientes deben saber si un medicamento es de acción breve o prolongada, sus posibles inconvenientes y cómo utilizarlo.

3.5.1.5 *Uso a demanda o crónico de inhibidores de la PDE5*

Estudios realizados en animales han demostrado que el uso crónico de inhibidores de la PDE5 mejora o evita significativamente las alteraciones de las estructuras intracavernosas debidas a edad, diabetes o lesión quirúrgica (44-50).

En los seres humanos, un estudio aleatorizado (n = 145) reveló que tadalafil a diario deparó una puntuación IIEF-EF significativamente mayor y una mayor finalización con éxito de intentos de coito que tadalafil a demanda (51). Dos estudios aleatorizados y doble ciego importantes, en los que se empleó tadalafil 5 y 10 mg a diario durante 12 semanas (n = 268) (52) y tadalafil 2,5 y 5 mg a diario durante 24 semanas (n = 286) (53), pusieron de manifiesto que la administración diaria fue bien tolerada y mejoró significativamente la función eréctil. Sin embargo, estos estudios carecieron de un grupo de tratamiento a demanda. Se llevó a cabo una extensión abierta de ambos estudios en 234 pacientes durante un año y en 238 pacientes durante dos años. Tadalafil, 5 mg una vez al día, demostró ser eficaz y bien tolerado (54). Así pues, tadalafil, 5 mg una vez al día, constituye una alternativa a la administración a demanda de tadalafil para las parejas que prefieren mantener relaciones sexuales espontáneas en lugar de programadas o que prevén actividad sexual frecuente, con la ventaja de que la administración y la actividad sexual ya no tienen que estar vinculadas temporalmente. No obstante, en el estudio de extensión de tadalafil 5 mg en régimen abierto durante un año seguido de 4 semanas de depuración, la función eréctil no se mantuvo después de suspender el tratamiento en la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 75 %).

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en 236 varones con DE leve o moderada aleatorizados a recibir vardenafilo 10 mg una vez al día más

placebo a demanda durante 12 ó 24 semanas, o bien placebo una vez al día más vardenafilo 10 mg a demanda durante 24 semanas, seguido de 4 semanas de depuración (55). A pesar de los datos preclínicos, los resultados indicaron que la administración una vez al día de vardenafilo 10 mg no ofrece ningún efecto persistente tras el cese del tratamiento en comparación con la administración a demanda en los pacientes con DE leve o moderada.

Otros estudios (estudios abiertos, aleatorizados y de diseño cruzado con un número pequeño de pacientes) revelaron que el tratamiento crónico, pero no a demanda, con tadalafilo mejoró la función endotelial con un efecto mantenido tras su suspensión (56, 57). Esto se confirmó en otro estudio de sildenafil en administración crónica en varones con diabetes de tipo 2 (58).

Recientemente, en el primer estudio doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 298 varones con diabetes y DE durante 12 semanas, tadalafilo 2,5 y 5 mg una vez al día fue eficaz y bien tolerado. Este régimen supone una alternativa al tratamiento a demanda para algunos varones diabéticos (59).

Sin embargo, cuando los pacientes disponen de la opción, parece que prefieren el tratamiento a demanda en lugar del continuo (60).

Tabla 5: Resumen de los datos farmacocinéticos fundamentales relativos a los tres inhibidores de la PDE5 utilizados para tratar la DE*

Parámetro	Sildenafil, 100	Tadalafilo, 20 mg	Vardenafilo, 20 mg
Cmax	560 µg/L	378 µg/L	18.7 µg/L
Tmax	0.8-1 h	2 h	0.9 h
T1/2	2.6-3.7 h	17.5	3.9 h
AUC	1685 µg.h/L	8066 µg.h/L	56.8 µg.h/L
Unión a proteínas	96%	94%	94%
Biodisponibilidad	41%	NA	15%

Cmáx: concentración máxima, Tmáx: tiempo hasta la concentración plasmática máxima; T1/2: semivida de eliminación plasmática; AUC: área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo.

*En ayunas, dosis recomendada más alta. Datos adaptados a partir de las afirmaciones de la EMEA sobre las características del producto.

Sildenafil: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/viagra/viagra.htm>

Tadalafilo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cialis/cialis.htm>

Vardenafilo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levitra/levitra.htm>

Tabla 6: Acontecimientos adversos frecuentes de los tres inhibidores de la PDE5 utilizados para tratar la DE*

Acontecimiento adverso	Sildenafil	Tadalafilo	Vardenafilo
Cefalea	12.8%	14.5%	16%
Sofocos	10.4%	4.1%	12%
Dispepsia	4.6%	12.3%	4%
Congestión nasal	1.1%	4.3%	10%
Mareos	1.2%	2.3%	2%
Anomalía de la visión	1.9%		<2%
Dolor de espalda		6.5%	
Mialgias		5.7%	

*Adaptado a partir de las afirmaciones de la EMEA sobre las características del producto.

Sildenafil: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/viagra/viagra.htm>

Tadalafilo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cialis/cialis.htm>

Vardenafilo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levitra/levitra.htm>

3.5.1.6 Cuestiones relativas a la seguridad de los inhibidores de la PDE5

Seguridad cardiovascular

Los resultados de los ensayos clínicos y los datos posteriores a la comercialización de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo han demostrado una ausencia de una mayor frecuencia de infartos de miocardio en los pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, como parte de ensayos doble ciego y controlados con placebo o de estudios abiertos, o en comparación con las tasas previstas en poblaciones de varones emparejados por la edad.

Ninguno de los inhibidores de la PDE5 tuvo un efecto adverso sobre el tiempo de ejercicio total ni sobre el tiempo hasta la aparición de isquemia durante una prueba de esfuerzo en varones con angina de pecho estable (61, 62). De hecho, es posible que mejoren las pruebas de esfuerzo. Sildenafil no altera la contractilidad cardíaca, el gasto cardíaco ni el consumo miocárdico de oxígeno según los datos disponibles. El uso crónico o a demanda es bien tolerado, con un perfil de seguridad similar.

Los nitratos están totalmente contraindicados con los inhibidores de la PDE5

Los nitratos orgánicos (por ejemplo, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida o dinitrato de isosorbida) y otros preparados de nitratos empleados para tratar la angina de pecho, así como el nitrito de amilo o el nitrato de amilo ('poppers' utilizados con fines recreativos), son contraindicaciones absolutas del uso de inhibidores de la PDE5. Causan una acumulación de CMPC, descensos imprevisibles de la presión arterial y síntomas de hipotensión. La duración de la interacción entre nitratos orgánicos e inhibidores de la PDE5 depende del inhibidor de la PDE5 y del nitrato utilizados.

Si se toma un inhibidor de la PDE5 y el paciente manifiesta dolor torácico, ha de suspenderse la administración de nitroglicerina durante al menos 24 h en caso de emplear sildenafil (y probablemente también vardenafilo) (semivida, 4 horas) y durante al menos 48 h en caso de utilizar tadalafilo (semivida, 17,5 h).

Si un paciente presenta angina al tomar un inhibidor de la PDE5, pueden administrarse otros medicamentos en lugar de nitroglicerina hasta que haya transcurrido el tiempo oportuno. En caso de que haya que reintroducir la nitroglicerina tras la administración de un inhibidor de la PDE5, el paciente sólo debe recibirla una vez transcurrido un intervalo adecuado, según se ha descrito anteriormente, y bajo estrecha vigilancia médica.

Antihipertensivos

La administración simultánea de inhibidores de la PDE5 con antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos) puede producir pequeñas reducciones aditivas de la presión arterial, que suelen ser de poca importancia. En general, el perfil de acontecimientos adversos de un inhibidor de la PDE5 no empeora con la administración de fondo de medicación antihipertensiva, aun cuando el paciente esté tomando varios antihipertensivos.

Interacciones con alfabloqueantes

Todos los inhibidores de la PDE5 presentan una cierta interacción con los alfabloqueantes, lo cual, en ciertas circunstancias, puede ocasionar hipotensión ortostática.

- En la ficha técnica actual de sildenafil se recomienda no tomar 50 ó 100 mg de sildenafil en las 4 h siguientes al tratamiento con un alfabloqueante. Esta restricción no es aplicable a la dosis de 25 mg de sildenafil.
- En Estados Unidos, vardenafilo está contraindicado absolutamente con alfabloqueantes.
- La administración conjunta de vardenafilo con tamsulosina no se asocia a hipotensión clínicamente importante (63).

- Tadalafilo se encuentra contraindicado en los pacientes tratados con betabloqueantes, salvo tamsulosina 0,4 mg (64).

Estas interacciones son más pronunciadas cuando se administran inhibidores de la PDE5 a voluntarios sanos no tratados previamente con alfabloqueantes. Se necesitan nuevos estudios sobre la interacción entre otros inhibidores de la PDE5 y otros alfabloqueantes (por ejemplo, alfuzosina, una vez al día) o alfa/betabloqueantes mixtos (por ejemplo, carvedilol o labetalol).

Ajuste de la dosis

Los medicamentos que inhiben la vía del CYP3A4 inhiben la degradación metabólica de los inhibidores de la PDE5. Entre ellos figuran ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir, saquinavir). Estos medicamentos pueden elevar las concentraciones sanguíneas de los inhibidores de la PDE5, por lo que se necesitan dosis más bajas de estos últimos.

Sin embargo, otros medicamentos, como rifampicina, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, pueden inducir el CYP3A4 e incrementar la degradación de los inhibidores de la PDE5, por lo que se precisan dosis más altas de estos últimos.

Una disfunción hepática o renal grave puede requerir ajustes de la dosis o advertencias.

3.5.1.7 Tratamiento de los pacientes sin respuesta a los inhibidores de la PDE5

Las dos razones principales por las que los pacientes no responden a un inhibidor de la PDE5 son el uso incorrecto y la falta de eficacia del medicamento. El tratamiento de un paciente sin respuesta depende de la identificación de la causa subyacente.

Compruebe que el paciente ha estado tomando un medicamento autorizado

En el campo de los inhibidores de la PDE5 existe un 'mercado negro' muy importante. La cantidad de principio activo presente en estos medicamentos varía notablemente y es importante comprobar cómo y de qué fuente ha obtenido la medicación el paciente.

Compruebe que la medicación se ha recetado adecuadamente y se ha utilizado correctamente

El motivo principal por el que un paciente no utiliza correctamente la medicación es un asesoramiento insuficiente por parte del médico. Las principales formas en las que podría emplearse incorrectamente un medicamento son:

- no utilizar la estimulación sexual suficiente
- no utilizar una dosis adecuada
- no esperar una cantidad de tiempo suficiente entre la toma de la medicación y el intento de coito.

Falta de estimulación sexual suficiente: la acción de los inhibidores de la PDE5 depende de la liberación de óxido nítrico (NO) por los nervios parasimpáticos del pene. El estímulo habitual para la liberación de NO es la estimulación sexual, de modo que, sin la estimulación sexual suficiente (y liberación de NO), los medicamentos no pueden actuar.

Falta de tiempo suficiente entre la toma de la medicación y el intento de coito: los inhibidores de la PDE5 tardan diferentes tiempos en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (65-67). Aunque la actividad farmacológica se alcance a concentraciones plasmáticas muy por debajo de la concentración plasmática máxima, habrá un período tras la ingestión del medicamento en el que éste sea ineficaz. Aunque el inicio de la acción de los tres medicamentos se produce en algunos pacientes en los 30 minutos siguientes a su ingestión (68-70), la mayoría de los pacientes precisan un intervalo más prolongado entre la toma de la medicación, con necesidad de al menos 60 minutos en los varones que emplean sildenafil y vardenafil y de hasta 2 horas en los que utilizan tadalafilo.

Los alimentos pueden afectar a la absorción de los medicamentos: la absorción de sildenafil puede verse retrasada por una comida (65), mientras que la de vardenafil puede verse retrasada por

una comida grasa (71). La absorción de tadalafilo resulta menos afectada siempre que transcurra el tiempo suficiente entre la ingestión y el intento de coito (67).

Demasiado tiempo entre la toma de la medicación y el intento de coito: también es posible esperar demasiado tiempo entre la toma de la medicación y el intento de coito. La semivida de sildenafil y vardenafilo es de unas 4 horas, lo que indica que la ventana normal de eficacia ronda las 6-8 horas tras la ingestión del medicamento, aunque se han constatado respuestas después de este período. Tadalafilo presenta una semivida más prolongada, de unas 17,5 horas, por lo que la ventana de eficacia es mucho mayor, de unas 36 horas.

Dosis insuficiente: por motivos económicos, algunos médicos sólo recetan las dosis más bajas de un medicamento. Es importante comprobar que el paciente ha realizado un ensayo adecuado con la dosis máxima del medicamento. Los datos indican que un ensayo adecuado consiste en al menos seis intentos con un medicamento en particular (72).

Efectos beneficiosos de la educación en los pacientes sin respuesta: los datos derivados de estudios no controlados indican que la educación del paciente puede ayudar a 'rescatar' un inhibidor de la PDE5 en un paciente sin respuesta aparente. Después de subrayar la importancia de la dosis, el momento de administración y la estimulación sexual al paciente, la función eréctil se restauró eficazmente tras la readministración del inhibidor de la PDE5 correspondiente (73-76).

Un estudio (74) fue más allá y, en pacientes que no respondieron a un inhibidor de la PDE5, se aplicó un ajuste de segunda línea. A los pacientes tratados con tadalafilo se les recomendó esperar un mínimo de 2 horas entre la ingestión y el intento de coito. A los tratados con vardenafilo se les recomendó utilizar el medicamento tan sólo después de ayunar.

En ambos grupos 'se rescató' a más pacientes sin respuesta aparente. En este estudio no se incluyó a pacientes tratados con sildenafil.

Posibles maniobras en los pacientes que emplean correctamente un inhibidor de la PDE5

Cuando el paciente está utilizando correctamente una dosis adecuada del medicamento y la respuesta sigue siendo insuficiente, hay varios cambios que pueden mejorar la eficacia de la medicación, aunque los datos que respaldan estas intervenciones son limitados.

Modificación de los factores de riesgo asociados: la DE suele ser un síntoma de una enfermedad subyacente, como diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, etc. Algunos datos limitados indican que, en un paciente con hipogonadismo, la normalización de la concentración sérica de testosterona podría mejorar su respuesta a un inhibidor de la PDE5 (77). Hasta ahora, no se ha comprobado que la modificación de otros factores de riesgo, como el control de la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipidemia, resulte eficaz para mejorar la respuesta a un inhibidor de la PDE5.

Cambio del inhibidor de la PDE5: un ensayo aleatorizado indicó que vardenafilo podría beneficiar a los pacientes que no responden a sildenafil (78), aunque se considera que los resultados exageran los efectos beneficiosos del cambio de inhibidores de la PDE5 debido al diseño deficiente del estudio. Sin embargo, un ensayo aleatorizado, abierto y de diseño cruzado en el que se compararon sildenafil y tadalafilo puso de manifiesto que algunos pacientes podrían responder mejor a un inhibidor de la PDE5 que a otro (79). Según la escala IIEF-EF, el 17 % de los pacientes presentó una mejor respuesta (≥ 5 puntos) a tadalafilo que a sildenafil, mientras que el 14 % manifestó una mejor respuesta a sildenafil que a tadalafilo.

Aunque estas diferencias podrían explicarse por la variación de la farmacocinética de los medicamentos, plantean la posibilidad de que, a pesar de un mecanismo de acción idéntico, el cambio a otro inhibidor de la PDE5 puede resultar útil.

Administración regular del inhibidor de la PDE5: dos ensayos no aleatorizados han señalado que la administración diaria de un inhibidor de la PDE5 puede rescatar a algunos pacientes que no responden a la administración intermitente. En un ensayo (80), ciertos pacientes se beneficiaron de la administración regular de vardenafilo o tadalafilo, mientras que en el otro ensayo (75), la administración

diaria de tadalafilo rescató a algunos varones que no habían respondido a la administración intermitente de un inhibidor de la PDE5.

En la actualidad, no hay ningún ensayo aleatorizado que respalde esta intervención. Aunque tadalafilo está aprobado para administración diaria en una dosis de 2,5 y 5 mg, ni sildenafil ni vardenafilo se encuentran autorizados en este tipo de uso.

Introducción de una modalidad terapéutica alternativa: cuando fracasa la farmacoterapia se debe ofrecer un tratamiento alternativo al paciente, con inyección intracavernosa o con un dispositivo de erección por vacío. El tratamiento intrauretral suele ser ineficaz en estos pacientes.

3.5.1.8 Apomorfina sublingual

Apomorfina es un agonista dopaminérgico de acción central que mejora la función eréctil al incrementar las señales centrales naturales que se producen normalmente durante la estimulación sexual (81, 82). Se administra por vía sublingual a demanda en dosis de 2 ó 3 mg. Su uso se ha aprobado para el tratamiento de la DE en varios países, pero no en los Estados Unidos.

Las tasas de eficacia (erecciones suficientes para la penetración) oscilan entre el 28,5 % y el 55 % (83-85). Debido a su absorción rápida, el 71 % de las erecciones se alcanzan en 20 minutos. Los acontecimientos adversos más frecuentes consisten en náuseas (7 %), cefalea (6,8 %) y mareo (4,4 %). Estos acontecimientos suelen ser de naturaleza leve y autolimitados (85). Los acontecimientos graves, como síncope, son extremadamente infrecuentes (< 0,2 %) (86).

El uso de apomorfina no está contraindicado en los pacientes que toman nitratos o antihipertensivos (de todos los grupos) y no afecta a las constantes vitales (87, 88). No se constató una mejora notable del deseo sexual, pero se observó una ligera mejoría de la función orgásmica.

En estudios comparativos se ha demostrado claramente que apomorfina se acompaña de unas tasas de eficacia y satisfacción significativamente más bajas que sildenafil (89-91). El punto fuerte más importante de apomorfina es su perfil de seguridad (92). Incluso en estudios previos a la comercialización, apomorfina mejoró significativamente los dominios de función eréctil, relaciones sexuales y satisfacción global de la escala IIEF en comparación con placebo.

Su uso se encuentra limitado a los pacientes con DE leve o moderada o con causas psicógenas de disfunción sexual debido a sus tasas reducidas de eficacia. También puede ser un tratamiento de primera línea en los pacientes con determinadas contraindicaciones del uso de inhibidores de la PDE5, por ejemplo, nitratos.

3.5.1.9 Otros medicamentos orales

En el tratamiento de la DE se han utilizado varios medicamentos más con diversos mecanismos de acción (93), si bien, en la actualidad, estos medicamentos no tienen cabida en el tratamiento de la DE.

- Yohimbina es un antagonista adrenérgico alfa-2 de acción central y periférica que se ha utilizado como afrodisíaco durante casi un siglo.
- Delecumina es un antagonista adrenérgico alfa-2 más específico y selectivo que yohimbina.
- Trazodona es un inhibidor de la recaptación de serotonina (antidepresivo) asociado a erecciones prolongadas y priapismo. También es un antagonista adrenérgico alfa no selectivo en las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos.
- L-arginina es un donante de óxido nítrico y nalmefeno/naltrexona actúa como antagonista de los receptores de opioides.
- El ginseng rojo coreano es una formulación con un mecanismo de acción desconocido (aunque es posible que actúe como donante de óxido nítrico).
- Limaprost es un derivado del alprostadilo para uso oral.
- Una formulación oral de fentolamina (antagonista adrenérgico alfa no selectivo) ha sido objeto de ensayos clínicos en fase III (94).

En ensayos aleatorizados se ha demostrado que yohimbina y trazodona tienen una eficacia similar a la de placebo en pacientes con causas orgánicas de DE (95, 96). Fentolamina oral deparó unas tasas de eficacia (erecciones suficientes para la penetración) del 50 % aproximadamente (94), pero la posible carcinogenia en modelos animales interrumpió su desarrollo. Los datos de eficacia sobre el ginseng rojo coreano indican que podría tener utilidad en el tratamiento de la DE (97). No hay datos de eficacia acerca de los demás medicamentos citados anteriormente.

3.6 Farmacoterapia tópica

Se han utilizado varios medicamentos vasoactivos (nitroglicerina al 2 %, gel de papaverina al 15 %-20 % y solución o gel de minoxidilo al 2 %) en aplicación tópica en el pene. A fin de superar la escasa absorción farmacológica a través de la capa albugínea gruesa y densa, se han desarrollado varios potenciadores de la absorción para combinarlos con medicamentos vasoactivos (98). La combinación (Topiglan™) de gel de alprostadilo al 1 % con SEPA® al 5 % (potenciador de la absorción) provocó una erección suficiente para la penetración vaginal en el 38,9 % de los pacientes en comparación con el 6,9 % de los tratados con placebo (99). Los acontecimientos adversos comprenden eritema en la piel y el glande, sensación de ardor, reacciones alérgicas y efectos secundarios en la pareja (hipotensión, cefalea) debido a su absorción vaginal.

No existe ningún tratamiento tópico aprobado y, en la actualidad, estos medicamentos no tienen cabida en el tratamiento de la DE.

3.7 Dispositivos de constricción por vacío

Los dispositivos de constricción por vacío (DCV) producen una dilatación pasiva de los cuerpos cavernosos junto con un anillo constrictor colocado en la base del pene para retener la sangre en el interior de los cuerpos. Por tanto, las erecciones logradas con estos dispositivos no son normales dado que no utilizan las vías fisiológicas de la erección. La eficacia, en cuanto a erecciones satisfactorias para la penetración, alcanza el 90 %, con independencia de la causa de la DE, y las tasas de satisfacción oscilan entre el 27 % y el 94 % (100). Los varones con una pareja motivada, interesada y comprensiva describen las tasas más elevadas de satisfacción. El uso a largo plazo de DCV desciende al 50 %-64 % después de 2 años (101). La mayoría de los varones que suspenden el uso de DCV lo hacen en el plazo de 3 meses.

Los acontecimientos adversos más frecuentes son dolor, incapacidad de eyacular, petequias, equimosis y entumecimiento, que aparecen en menos del 30 % de los pacientes (102). Los acontecimientos adversos graves (necrosis de la piel) pueden evitarse si los pacientes retiran el anillo constrictor en un plazo de 30 minutos. Los DCV están contraindicados en los pacientes con trastornos hemorrágicos o en tratamiento anticoagulante.

Los DCV suelen ser inaceptables para los pacientes más jóvenes. Pueden ser el tratamiento de elección en pacientes de mayor edad bien informados con relaciones sexuales infrecuentes y enfermedades concomitantes que requieren un tratamiento no farmacológico e incruento de la DE.

3.8 Tratamiento de segunda línea

A los pacientes que no responden a los medicamentos orales se les pueden ofrecer inyecciones intracavernosas. La tasa de éxito es elevada (85 %) (100). La administración intracavernosa de medicamentos vasoactivos fue el primer tratamiento médico de la DE hace más de 20 años (103).

3.8.1 Inyecciones intracavernosas

3.8.1.1 Alprostadilo

Alprostadilo (Caverject™, Edex/Viridal™) es el primer y único medicamento aprobado para el tratamiento intracavernoso de la DE (104). Es la monoterapia más eficaz para el tratamiento intracavernoso en dosis de 5-40 µg. La erección aparece al cabo de 5-15 minutos y dura en función

de la dosis inyectada. Se necesita un programa de formación en la consulta (una o dos visitas) para que el paciente aprenda el proceso correcto de inyección. En caso de destreza manual limitada, puede enseñarse la técnica a la pareja. El uso de una pluma especial automática que evita la visión de la aguja puede resolver el miedo a la punción del pene y simplifica la técnica.

Con alprostadilo intracavernoso se han obtenido tasas de eficacia superiores al 70 % en poblaciones generales con DE, así como en subgrupos de pacientes (por ejemplo, diabetes o enfermedad cardiovascular), con comunicación de actividad sexual después del 94 % de las inyecciones y tasas de satisfacción del 87 %-93,5 % en los pacientes y del 86 %-90,3 % en las parejas (105-107).

Las complicaciones de alprostadilo intracavernoso comprenden dolor en el pene (50 % de los pacientes, después del 11 % de las inyecciones), erecciones prolongadas (5 %), priapismo (1 %) y fibrosis (2 %) (108). El dolor suele remitir espontáneamente después de su uso prolongado. Puede aliviarse con la adición de bicarbonato sódico o anestesia local (109, 110). La fibrosis requiere la interrupción temporal durante varios meses del programa de inyecciones. Los efectos secundarios sistémicos son infrecuentes. El más habitual es la hipotensión leve, especialmente al emplear dosis altas.

Entre las contraindicaciones figuran los varones con antecedentes de hipersensibilidad a alprostadilo, riesgo de priapismo o trastornos hemorrágicos.

A pesar de estos datos favorables, la farmacoterapia intracavernosa se acompaña de tasas elevadas de abandono y de un cumplimiento limitado. Se han descrito tasas de abandonos del 41 %-68 % (111-113), la mayoría de ellos en los 2-3 primeros meses. En un estudio comparativo, la monoterapia con alprostadilo deparó las tasas más bajas de suspensión del tratamiento (27,5 %) en comparación con combinaciones farmacológicas generales (37,6 %), con una tasa de abandonos después de los primeros meses de tratamiento del 10 % anual. Los motivos de suspensión fueron el deseo de una forma permanente de tratamiento (29 %), la ausencia de una pareja apropiada (26 %), una respuesta escasa (23 %) (especialmente en los pacientes con retirada prematura), el miedo a las agujas (23 %), el miedo a las complicaciones (22 %) y la falta de espontaneidad (21 %). El asesoramiento cuidadoso de los pacientes durante la fase de formación en la consulta, así como un seguimiento estrecho, es importante para abordar la retirada de un paciente de un programa de inyecciones intracavernosas (114).

En la actualidad, la farmacoterapia intracavernosa se considera un tratamiento de segunda línea. A los pacientes que no responden a los medicamentos orales se les pueden ofrecer inyecciones intracavernosas con una tasa elevada de éxito del 85 %. La mayoría de los usuarios a largo plazo de inyecciones pueden pasar a recibir sildenafil a pesar de la fisiopatología subyacente (115-117). Sin embargo, casi un tercio de los usuarios a largo plazo de inyecciones intracavernosas que también respondieron posteriormente a sildenafil optó por seguir con un programa de inyecciones intracavernosas (117, 118).

Medidas a adoptar en caso de erección prolongada

Después de 4 horas de erección, se aconseja que los pacientes consulten al médico para evitar lesiones del músculo intracavernoso, lo que provocaría impotencia permanente. Se utiliza una aguja de calibre 19 G para aspirar sangre y, de este modo, reducir la presión intracavernosa. Este método sencillo suele ser suficiente para que el pene quede flácido.

Sin embargo, si el pene se torna rígido de nuevo después de esto, se precisa una inyección intracavernosa de fenilefrina, con una dosis inicial de 200 µg cada 5 minutos y llegando a 500 µg en caso necesario. No es posible predecir el riesgo de una erección prolongada durante las inyecciones posteriores. Cuando se produce este problema suele reducirse la dosis en la siguiente inyección.

3.8.1.2 Tratamiento combinado

El tratamiento combinado posibilita que un paciente aproveche los distintos mecanismos de acción de los medicamentos empleados, además de reducir los efectos secundarios al utilizar dosis más bajas de cada medicamento.

- Papaverina (20-80 mg) fue el primer medicamento oral utilizado en inyecciones intracavernosas. Hoy día sólo se emplea en combinación por su elevada incidencia de efectos secundarios en monoterapia.
- Fentolamina se ha utilizado en combinación para aumentar la eficacia. En monoterapia, produce una respuesta eréctil escasa.
- Hay pocos datos en la bibliografía que respalden el uso de otros medicamentos, como péptido intestinal vasoactivo (VIP), donantes de NO (linsidomina), forskolina, abridores de canales de potasio, moxisilita o péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), habitualmente en combinación con los medicamentos principales (119, 120). La mayor parte de las combinaciones no están normalizadas y algunos medicamentos presentan una disponibilidad limitada en todo el mundo.
- Papaverina (7,5-45 mg) más fentolamina (0,25-1,5 mg) y papaverina (8-16 mg) más fentolamina (0,2-0,4 mg) más alprostadilo (10-20 µg) se han utilizado mucho con mayores tasas de eficacia, aunque nunca se ha autorizado su uso en la DE (121-123). El régimen de combinación triple de papaverina, fentolamina y alprostadilo deparó las tasas más altas de eficacia, alcanzando el 92 %; esta combinación originó efectos secundarios similares a los de alprostadilo en monoterapia, pero con una incidencia menor de dolor en el pene debido a las dosis más bajas de alprostadilo. Sin embargo, la fibrosis fue más frecuente (5 %-10 %) cuando se utilizó papaverina (dependiendo de la dosis total). Además, con papaverina se ha notificado hepatotoxicidad leve (124).

A pesar de las elevadas tasas de eficacia, el 5 %-10 % de los pacientes no responde a las inyecciones intracavernosas combinadas. La combinación de sildenafil con inyección intracavernosa del régimen de combinación triple puede llegar a 'rescatar' al 31 % de los pacientes que no responden a la combinación triple aislada (125). Sin embargo, el tratamiento combinado se asoció a la aparición de acontecimientos adversos en el 33 % de los casos, incluido mareo en el 20 %.

Esta estrategia puede contemplarse en pacientes cuidadosamente seleccionados antes de pasar a un implante de pene.

3.8.1.3 *Alprostadilo intrauretral*

Una formulación específica de alprostadilo (125-1.000 µg) en un gránulo con medicación (MUSE™) se ha aprobado para uso en la DE (126). Una interacción vascular entre la uretra y los cuerpos cavernosos permite la transferencia del medicamento entre estas estructuras (127). Se lograron erecciones suficientes para la penetración en el 30 %-65,9 % de los pacientes. En la práctica clínica, sólo se han utilizado las dosis más bajas (500 y 1.000 µg) con tasas bajas de constancia (127-129). La aplicación de un anillo de constricción en la base del pene (ACTIS™) puede mejorar la eficacia (130).

Los acontecimientos adversos más frecuentes son dolor local (29 %-41 %) y mareo (1,9 %-14 %). La fibrosis peniana y el priapismo son muy raros (< 1 %). Hemorragia uretral (5 %) e infecciones urinarias (0,2 %) son acontecimientos adversos relacionados con el modo de administración.

Las tasas de eficacia son significativamente menores que con la farmacoterapia intracavernosa (131). La farmacoterapia intrauretral es un tratamiento de segunda línea y ofrece una alternativa a las inyecciones intracavernosas en los pacientes que prefieren un tratamiento menos cruento, aunque menos eficaz.

3.9 Tratamiento de tercera línea (prótesis de pene)

La implantación quirúrgica de una prótesis de pene puede contemplarse en los pacientes que no responden a la farmacoterapia o que prefieren una solución permanente a su problema. Existen dos tipos de prótesis: maleables (semirrígidas) e inflables (de dos o tres piezas).

La mayoría de los pacientes prefieren los dispositivos inflables de tres piezas debido a las erecciones más 'naturales' que se logran. Sin embargo, las prótesis inflables de dos piezas pueden ser una opción

fiable con menos complicaciones mecánicas y son más fáciles de implantar. Una prótesis semirrígida proporciona un pene constantemente rígido y puede ser idónea en los pacientes de edad avanzada con relaciones sexuales infrecuentes (132). La prótesis inflable es mucho más cara. En algunos países se reembolsa el coste de la prótesis a los pacientes siempre que la DE tenga una causa orgánica y el paciente se haya sometido a una evaluación completa de la impotencia.

La implantación de prótesis depara una de las tasas más elevadas de satisfacción (70 %-87 %) de entre las opciones de tratamiento de la DE siempre que se efectúe la interconsulta adecuada (133-137).

3.9.1 Complicaciones

Las dos complicaciones principales de la implantación de prótesis de pene son los fallos mecánicos y la infección. Varias modificaciones técnicas de la prótesis de tres piezas más utilizada (AMS 700CX/CXM™ y Mentor Alpha I™) depararon unas tasas de fallos mecánicos de menos del 5 % en el seguimiento al cabo de 5 años (136, 137). Una técnica quirúrgica cuidadosa con la profilaxis antibiótica apropiada frente a bacterias grampositivas y gramnegativas redujo las tasas de infección al 2 %-3 %. La tasa de infección puede reducirse aún más hasta el 1 % con la implantación de una prótesis impregnada de antibiótico (AMS Inhibizone™) o una prótesis recubierta de material hidrófilo (Mentor Titan™) (138, 139). Aunque se considera que la diabetes es uno de los principales factores de riesgo de infección, esto no se ve respaldado por los datos actuales (132). Las infecciones, así como las erosiones, son significativamente mayores (9 %) en los pacientes con lesiones de la médula espinal (9 %) (132). Una infección requiere la retirada de la prótesis, la administración de antibióticos y la reimplantación después de 6-12 meses. Sin embargo, el tratamiento de rescate con retirada y reimplantación al mismo tiempo, después de una irrigación copiosa de los cuerpos cavernosos con soluciones con varios medicamentos, tuvo una tasa de éxito del 82 % (140).

3.9.2 Conclusión

Los implantes de pene constituyen una solución atractiva para los pacientes que no responden al tratamiento oral (141).

3.10 Recomendaciones de la guía clínica sobre el tratamiento de la DE

Recomendación	GCC	GR
• Las modificaciones de los hábitos de vida y los factores de riesgo deben preceder o acompañar al tratamiento de la DE	1b	A
• Han de administrarse tratamientos proeréctiles lo antes posible después de una prostatectomía radical	1b	A
• Cuando se identifica una causa curable de DE, debe tratarse dicha causa en primer lugar	1b	B
• Los inhibidores de la PDE5 son el tratamiento de primera línea	1a	A
• La administración diaria de inhibidores de la PDE5 puede mejorar los resultados y restablecer la función eréctil	1b	A
• Una prescripción inadecuada o incorrecta y una educación deficiente del paciente son las principales causas de falta de respuesta a los inhibidores de la PDE5	3	B
• La restitución de la testosterona restaura la eficacia en los pacientes con hipogonadismo que no responden a los inhibidores de la PDE5	1b	B
• Puede utilizarse apomorfina en la DE leve o moderada, en caso de causas psicógenas y en los pacientes con contraindicaciones del uso de inhibidores de la PDE5	1b	B

• En los pacientes con una relación estable se puede emplear un dispositivo de constricción por vacío	4	C
• Las inyecciones intracavernosas son el tratamiento de segunda línea	1b	B
• Los implantes de pene son el tratamiento de tercera línea	4	C

GCC = grado de comprobación científica; GR = grado de recomendación; DE = disfunción eréctil; inhibidor de la PDE5 = inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5.

3.11 Bibliografía

- Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L, Litwin M, Meuleman E, O'Leary M, Quirk F, Sadovsky R, Seftel A. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med* 2004 Jun;1(1):49-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422983>
- Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000 Aug;56(2):302-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925098>
- Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A; Sexual Medicine Society Nutraceutical Committee. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I. *Urol Clin North Am* 2004 May;31(2):249-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123405>
- Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A; Sexual Medicine Society Nutraceutical Committee. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am* 2004 May;31(2):259-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123406>
- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jun;291(24):2978-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213209>
- Guay AT. Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management. *J Androl* 2003 Nov-Dec;24(6 Suppl):S59-S62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581497>
- Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1408-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
- Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int* 2007 Dec;100(6):1317-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850385>
- Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, Mansour D, Zippe CD. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res* 2006 Jan-Feb;18(1):77-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107868>
- Lane BR, Abouassaly R, Angermeier KW, Montague DK. Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision. *Urology* 2007 Sep;70(30):539-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686509>
- Bianco F, Kattan M, Eastham J, Scardino PT, Mulhall JP. Surgeon and surgical volume as predictors of erectile function outcomes following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2004;1(Suppl 1):34. abstr O17.
- Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, Kava B, Soloway MS. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008 Apr;101(7):833-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190627>
- Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG. Determinants of long-term sexual health outcome

- after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1453-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629382>
14. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 4):771-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713808>
 15. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipschultz LI, Siegel R, Montorsi F, Giuliano F, Brock G; Study Group. Collaborators (12) Andrienne R, Bell D, Broderick G, Carrier S, Cuzin B, Deeths HJ, Hellstrom W, Herschorn S, Lewis RW, Rosen RC, Shabsigh R, Stricker P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep- Oct;20(5):479-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>
 16. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Hautmann S, Jünemann KP. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008 May;101(10):1279-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>
 17. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montagne DK, Klein E, Zippe CD. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004 May;63(5):960-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134989>
 18. McCullough AR, Levine LA, Padma-Nathan H. Return of nocturnal erections and erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy in men treated nightly with sildenafil citrate: subanalysis of a longitudinal randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2008 Feb;5(2):476-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086170>
 19. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1036-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311032>
 20. Brock G, Nehra A, Lipschultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1278-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501741>
 21. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):2067-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879836>
 22. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):924-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
 23. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2005 Jul;2(4):532-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422848>
 24. Montague DK. Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 2):S51-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985898>
 25. Greenstein A, Mabweesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005 Feb;173(2):530-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643239>
 26. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):279-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>

27. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):309-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>
28. Wespes E, Wildschutz T, Roumeguere T, Schulman CC. The place of surgery for vascular impotence in the third millennium. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1284-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501742>
29. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):269-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402580>
30. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000 Jun;342(24):1802-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853004>
31. Moncada I, Jara J, Subirá D, Castaño I, Hernández C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):357-60; discussion 360-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306108>
32. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999 Jun;57(6): 967-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400408>
33. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
34. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F, Manzano P, Deerochanawong C. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003 Feb;26(2):279-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547849>
35. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003 Jul;62(1):121-5; discussion 125-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837435>
36. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1332-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
37. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Jünemann KP, Moncada I, Valiquette L, Casabé A, Pacheco C, Denne J, Knight J, Segal S, Watkins VS. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):339-44; discussion 344-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036680>
38. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002 Dec;25(12):2159-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453954>
39. Bischoff E, Schneider K. A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int J Impot Res* 2001 Aug;13(4):230-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494080>
40. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003;63(23):2673- 703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636086>
41. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, Bandel T. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001 Aug;13(4):192-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494074>
42. Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004 Jul;46(1):73-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183550>
43. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicentre double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):777-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610037>

44. Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes. *Int J Androl* 2005 Oct;28(5):260-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128985>
45. Kovanecz I, Rambhatia A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008 Jan;101(2):203-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888043>
46. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006 Aug;68(2):429-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904479>
47. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, Donati S, Crescioli C, Zhang XH, Mirone V, Forti G, Maggi M. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med* 2006 May;3(3):419-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467>
48. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod* 2007 May;76(5):915-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287493>
49. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabé J, Burgess G, Wayman C, Alexandre L, Giuliano F. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxation in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005 Jan;47(1):87-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582254>
50. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422959>
51. McMahon C. Comparison of efficacy, safety and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005 May;2(3):415-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422874>
52. Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabé AR, Elion- Mboussa A, Shen W, Whitacker JS. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):351-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766116>
53. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch III WP, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2006;19(1):95-103.
54. Porst H, Rajfer J, Casabé A, Feldman R, Ralph D, Vieirvalves LF, Esler A, Wolka AM, Klise SR. Longterm safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2160-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557812>
55. Zumbé J, Porst H, Sommer F, Grohmann W, Beneke M, Ulbrich E. Comparable efficacy of oncedaily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):204-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395326>
56. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005 Feb;47(2):214-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661417>
57. Aversa A, Greco E, Bruziches R, Pili M, Rosano G, Spera G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007 Mar-Apr;19(2):200-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943794>
58. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, Rosano GM. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008 Jan;25(1):37-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199130>

59. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, Rose L, Lording D, Liang S. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008 Feb;25(2):138-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290855>
60. Mirone V, Costa P, Damber JE, Holmes S, Moncada I, Van Ahlen H, Wespes E, Cordell WH, Chan M, Lembo D, Varanese L. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):846-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925082>
61. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol* 2004 Apr;27(4 Suppl 1):I20-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115192>
62. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, Stein RA, Larkin S, Mazzu A, Tota R, Pomerantz K, Sundaresan P. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec;40(11):2006-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475462>
63. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, Nassar S, Aboud L, Sprecher E, Gruenwald I. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2003 May;43(5): 544-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706001>
64. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Nov;64(5):998-1003; discussion 1003-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533493>
65. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1935-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540759>
66. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(Suppl 1):5S-12S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879254>
67. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, Mitchell MI. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006 Mar;61(3):280-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487221>
68. Klotz T, Sachse R, Heidrich A, Jockenhövel F, Rohde G, Wensing G, Horstmann R, Engelmann R. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study. *World J Urol* 2001 Feb;19(1):32-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289568>
69. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, Orazem J, Tseng LJ, Deriesthal H. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Urology* 2003 Sep;62(3):400-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946731>
70. Rosen RC, Padma-Nathan H, Shabsigh R, Saikali K, Watkins V, Pullman W. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):193-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422974>
71. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Beneke M, Ulbrich E, Bandel TJ, Porst H; Vardenafil Study Group. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2004 Sep; 1(2):168-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422971>
72. Rajagopalan P, Mazzu A, Xia C, Dawkins R, Sundaresan P. Effect of high-fat breakfast and moderatefat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2003 Mar;43(3):260-7.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638394>
73. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou D. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002 Sep;60(2 Suppl 2): 28-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414331>
 74. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannidis E. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 nonresponders. *Eur Urol* 2005 Apr;47(4):518-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774252>
 75. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. Treatment strategy for 'non-responders' to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006 Jul;50(1):126-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127>
 76. Gruenwald I, Shenfeld O, Chen J, Raviv G, Richter S, Cohen A, Vardi Y. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol* 2006 Jul;50(1):134-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527391>
 77. 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 Aug;172(2):658-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247755>
 78. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, Lording D, Lyngdorf P, Aliotta P, Auerbach S, Murdock M, Wilkins HJ, McBride TA, Colopy MW; Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Non-Responders (PROVEN) Study Group. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int* 2004 Dec;94(9):1301-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610110>
 79. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, Mirone V, Chan ML, Loughney K, Vail GM, Beardsworth A. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):122-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552960>
 80. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422959>
 81. Hagemann JH, Berding G, Bergh S, Sleep DJ, Knapp WH, Jonas U, Stief CG. Effects of visual sexual stimuli and apomorphine SL on cerebral activity in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2003 Apr;43(4):412-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667723>
 82. Montorsi F, Perani D, Anchisi D, Salonia A, Scifo P, Rigioli P, Deho F, De Vito ML, Heaton J, Rigatti P, Fazio F. Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebo-controlled study. *Eur Urol* 2003 Apr;43(4):405-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667722>
 83. Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res* 2000 Oct;12(Suppl 4): S67-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035390>
 84. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001 May;39(5):558-3; discussion 564.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464037>
 85. Martínez R, Puigvert A, Pomerol JM, Rodríguez-Villalba R. Clinical experience with apomorphine hydrochloride: the first 107 patients. *J Urol* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2352-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634414>
 86. Buvat J, Montorsi F. Safety and tolerability of apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001 Oct;88 (Suppl 3):30-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578277>
 87. Bukofzer S, Livesey N. Safety and tolerability of apomorphine SL (Uprima). *Int J Impot Res* 2001 Aug;13(Suppl 3):S40-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11477491>

88. Fagan TC, Buttler S, Marbury T, Taylor A, Edmonds A; SLAPO Study Group. Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol* 2001 Oct;88(7):760-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589843>
89. Eardley I, Wright P, MacDonagh R, Hole J, Edwards A. An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004 Jun;93(9):1271-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180621>
90. Perimenis P, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Markou SA, Tsota I, Chrysanthopoulou A, Athanasopoulos A, Barbaliás G. A comparative, crossover study of the efficacy and safety of sildenafil and apomorphine in men with evidence of arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004 Feb;16(1):2-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963464>
91. Afif-Abdo J, Teloken C, Damião R, Koff W, Wroclawski E, Yamasaki R, Torres LO, Sabaneeff J, Faria G, Pompea AC, Cortado P, Glina S. Comparative cross-over study of sildenafil and apomorphine for treating erectile dysfunction. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):829-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537952>
92. Montorsi F. Tolerability and safety of apomorphine SL (Ixense™). *Int J Impot Res* 2003 Apr;15 (Suppl 2):S7-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825097>
93. Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G, Carrier S, Carson C, Corbin J, Francis S, DeBusk R, Eardley I, Hedlund H, Hutter A, Jackson G, Kloner R, Lin CS, McVary K, McCullough A, Nehra A, Porst H, Schulman C, Seftel A, Sharlip I, Stief C, Teloken C. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):128-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422967>
94. Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000 Mar;12(Suppl 1):S75-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845768>
95. Telöken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Souto CA. Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction. *J Urol* 1998 Jan;159(1):122-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400452>
96. Costabile RA, Spevak M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a doubleblind, placebo controlled trial. *J Urol* 1999 Jun;161(6):1819-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332444>
97. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002 Nov;168(5): 2070-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394711>
98. Montorsi F, Salonia A, Zaroni M, Pompa P, Cestari A, Guazzoni G, Barbieri L, Rigatti P. Current status of local penile therapy. *Int J Impot Res* 2002 Feb;14(Suppl 1):S70-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850739>
99. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2001 Feb;57(2):301-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182341>
100. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):335-41, ix-x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585>
101. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993 Feb;149(2): 290-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426404>
102. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997;15(1):78-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9066099>
103. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology* 2000 Apr;55(4):477-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736486>

104. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):343-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402586>
105. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996 Apr;334(14):873-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596569>
106. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996 Mar;155(3):802-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583582>
107. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, Kim JJ, Zhi-Zhou S, Israr D, Niazi D, Rajatanavin R, Suyono S, Benard F, Casey R, Brock G, Belanger A. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001 Dec;13(6): 317-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918246>
108. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990 Jun;143(6):1138-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342174>
109. Kattan S. Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence. *Urology* 1995 Jun;45(6):1032-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771004>
110. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol* 1993 May;149(5 Pt 2):1299-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386779>
111. Flynn RJ, Williams G. Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine. *Br J Urol* 1996 Oct;78(4):628- 31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944522>
112. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun;49(6):932-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187703>
113. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC 2nd, Eid JF. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol* 1997 May;157(5):1681-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112505>
114. Vardi Y, Sprecher E, Gruenwald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol* 2000 Feb;163(2):467-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647656>
115. Montorsi F, Althof SE, Sweeney M, Menchini-Fabris F, Sasso F, Giuliano F. Treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction switching from prostaglandin E(1) intracavernosal injection therapy to oral sildenafil citrate. *Int J Impot Res* 2003 Dec;15(6):444-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671665>
116. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Ausmundson S, Montague DK, Zippe CD. Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology* 2004 Mar;63(3):532-7; discussion 538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028452>
117. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1197-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992365>
118. Buvat J, Lemaire A, Ratajczyk J. Acceptance, efficacy and preference of sildenafil in patients on long term auto-intracavernosal therapy: a study with follow-up at one year. *Int J Impot Res* 2002 Dec;14(6): 483-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494282>
119. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, Payton TR, Krane RJ, Goldstein I. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1752-8; discussion 1758-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334594>
120. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. Double-blind multicentre study comparing

- alprostadil alpha-cyclodextrin with moxislyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol* 1998 Jan;159(1):116-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400450>
121. Bechara A, Casabé A, Chéliz G, Romano S, Rey H, Fredotovitch N. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol* 1997 Jun;157(6):2132-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146599>
 122. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991 Dec;146(6):1564-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719248>
 123. McMahon CG. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. *Int J Impot Res* 1991;3:113-21.
 124. Levine SB, Althof SE, Turner LA, Risen CB, Bodner DR, Kursh ED, Resnick MI. Side effects of self administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 1989 Jan;141(1):54-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2908954>
 125. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol* 1999 Dec;162(6):1992-7; discussion 1997-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569554>
 126. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY, Place VA, Gesundheit N. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997 Jan;336(1):1-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970933>
 127. Guay AT, Perez JB, Velásquez E, Newton RA, Jacobson JP. Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection. *Eur Urol* 2000 Dec;38(6):671-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111182>
 128. Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, Feagins BA, Gross MB, Kadesky KT, Kadesky MC, Clark AR, Roehrborn CG. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2041-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817319>
 129. Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, Parker M. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology* 2001 Aug;58(2):262-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489714>
 130. Lewis RW, Weldon K, Nemo K; the MUSE-ACTIS Study Group. Combined use of transurethral alprostadil and an adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction: results from a multicentre trial. *Int J Impot Res* 1998;10:S49 (365).
 131. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicentre study. *Urology* 2000 Jan;55(4): 109-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736486>
 132. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2): 355-61, x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587>
 133. Holloway FB, Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis. *J Urol* 1997 May;157(5):1687-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112506>
 134. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A, Gheiler EL, Tiguert R, Barton C, Li H, Dhabuwala CB. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998 Dec;52(6): 1106-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836564> 135. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):715-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458350>
 136. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, Corbu C, Campo B, Ordesi G, Breda G, Silvestre P, Giammusso B, Morgia

- G, Graziottin A. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi- institutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol* 2000 Jan;37(1):50-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671785>
137. Goldstein I, Newman L, Baum N, Brooks M, Chaikin L, Goldberg K, McBride A, Krane RJ. Safety and efficacy outcome of mentor alpha-1 inflatable penile prosthesis implantation for impotence treatment. *J Urol* 1997 Mar;157(3):833-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072580>
138. Carson CC 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1611-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017233>
139. Wolter CE, Hellstrom WJ. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):221-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429621>
140. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol* 2000 Feb; 163(2):481-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647660>
141. Montorsi F, Dehò F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV, Gallina A, Saccà A, Mirone V, Rigatti P. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU Int* 2004 Sep;94(5): 745-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329092>

4. EYACULACIÓN PRECOZ (EP)

4.1 Introducción

Aunque la EP es una disfunción sexual masculina muy frecuente, no se conoce demasiado bien. Los pacientes suelen mostrarse reacios a hablar de sus síntomas y muchos médicos no conocen tratamientos eficaces. En consecuencia, es posible que los pacientes estén mal diagnosticados o tratados (1). Además, actualmente no existe un tratamiento farmacológico autorizado para la EP.

En esta guía clínica se ofrece un análisis basado en datos científicos (2) de lo publicado acerca de la definición, evaluación clínica y tratamiento. Se ofrecen recomendaciones a los médicos sobre el diagnóstico y el tratamiento de la EP, sin ánimo de reemplazar el criterio médico en casos concretos.

4.2 Definición de EP

4.2.1 Visión general

Antiguamente había dos definiciones oficiales de EP, ninguna de las cuales era aceptada de forma universal:

- En el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición, texto revisado (DSM-IV-TR), la EP se define como una 'eyaculación persistente o recurrente en respuesta a una estimulación sexual mínima antes, en o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee. El médico debe tener en cuenta los factores que influyen en la duración de la fase de excitación, tales como edad, novedad de la pareja sexual o la situación y frecuencia reciente de la actividad sexual' (3).
- En la Clasificación internacional de enfermedades-10 (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud, la EP se define como 'la incapacidad de retrasar suficientemente la eyaculación para disfrutar de las relaciones sexuales, que se manifiesta por la aparición de la eyaculación antes o poco tiempo después del comienzo del coito (si se requiere un límite de tiempo: antes o en los 15 segundos siguientes al comienzo del coito) o la eyaculación se produce en ausencia de una erección suficiente para posibilitar el coito. El problema no es consecuencia de una ausencia prolongada de actividad sexual' (4).

Recientemente, se han propuesto otras dos definiciones:

- En la Segunda consulta internacional sobre disfunción sexual y eréctil se definió EP como 'la eyaculación con una estimulación mínima y antes de lo deseado, antes o poco después de la penetración, que causa malestar o angustia y sobre la cual el paciente tiene un control voluntario escaso o nulo' (5).
- La Sociedad internacional de medicina sexual (International Society for Sexual Medicine, ISSM) ha adoptado una definición totalmente nueva de EP que representa la primera definición basada en datos científicos, 'La eyaculación precoz es una disfunción sexual masculina caracterizada por una eyaculación que se produce siempre o casi siempre antes o aproximadamente un minuto después de la penetración vaginal, por incapacidad para retrasar la eyaculación en todas o casi todas las penetraciones vaginales y por consecuencias personales negativas, como angustia, malestar, frustración y evitación de las relaciones íntimas'. Hay que señalar que esta definición se limita a los varones con EP de toda la vida que mantienen relaciones sexuales vaginales, dado que no hay datos objetivos suficientes para proponer una definición basada en datos científicos para la EP adquirida (6).

En las cuatro definiciones se ha tenido en cuenta el tiempo hasta la eyaculación, la incapacidad de controlar o retrasar la eyaculación y las consecuencias negativas (malestar/angustia) de la EP. Sin embargo, el principal punto de debate consiste en cuantificar el tiempo hasta la eyaculación, que se describe normalmente mediante el tiempo de latencia eyaculadora intravaginal (TLEI). Se han presentado varias propuestas para actualizar la definición de EP en el DSM-V y la CIE-11 de próxima aparición (7-11).

4.2.2 Clasificaciones

La EP se clasifica como 'de toda la vida' (primaria) o 'adquirida' (secundaria) (12). La EP de toda la vida se caracteriza por su comienzo desde la primera experiencia sexual, por seguir así durante toda la vida y por una eyaculación que tiene lugar con demasiada rapidez (antes de la penetración vaginal o < 1-2 minutos después). La EP adquirida se caracteriza por un comienzo gradual o brusco tras experiencias normales de eyaculación antes de su aparición y por un tiempo breve hasta la eyaculación (normalmente no tan breve como en la EP de toda la vida).

Recientemente, se han propuesto otros dos síndromes de EP (11):

- La 'EP variable natural' se caracteriza por eyaculaciones precoces inconstantes e irregulares, de modo que representa una variación normal del rendimiento sexual.
- La 'disfunción eyaculadora seudoprecoz' se caracteriza por una percepción subjetiva de eyaculación rápida constante o inconstante durante las relaciones sexuales, mientras que el tiempo de latencia hasta la eyaculación se encuentra dentro de los límites normales o incluso puede durar más tiempo. No debe considerarse un síntoma o manifestación de una enfermedad real.

Es posible que la adición de estos tipos nuevos facilite la estratificación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes, si bien aún debe definirse su utilidad exacta (13).

4.3 Epidemiología de la EP

4.3.1 Prevalencia

El principal problema a la hora de evaluar la prevalencia de EP es la ausencia de una definición exacta (validada) en el momento en que se realizaron las encuestas (14). Sin embargo, la investigación epidemiológica ha revelado de manera sistemática que la EP, al menos según la definición del DSM-IV, es la disfunción sexual masculina más frecuente, con unas tasas de prevalencia del 20 %-30 % (15-17).

La prevalencia más elevada del 31 % (varones de 18-59 años) se observó en el estudio NHLS realizado en Estados Unidos. (16). Las tasas de prevalencia entre los 18 y 29 años, 30 y 39 años, 40 y 49 años y 50 y 59 años fueron del 30 %, 32 %, 28 % y 55 %, respectivamente. Estas prevalencias altas podrían ser resultado de la escala dicotómica (sí/no) empleada en una pregunta única que

indagaba si la eyaculación se producía demasiado pronto, ya que las tasas de prevalencia obtenidas en estudios europeos han sido significativamente inferiores. En una encuesta británica realizada con un cuestionario enviado por correo se estimó que la tasa de prevalencia de EP osciló entre el 14 % y (3 meses) y el 31 % (toda la vida) (18). En una encuesta telefónica francesa a varones de 18 a 69 años se estimó que la prevalencia durante toda la vida de EP fue del 15 %, incluido un 5 % con eyaculación habitual antes de la penetración y un 10 % con eyaculación demasiado rápida habitual después de la penetración vaginal (19). En una entrevista sueca se comunicó una tasa de prevalencia global del 9 % en los varones de 18 a 74 años (20), con una prevalencia según la edad del 4 % a los 18-24 años, del 7 % a los 25-34 años, del 8 % a los 35-49 años, del 8 % a los 50-65 años y del 14 % a los 66-74 años. En un estudio danés sobre problemas sexuales en el que se empleó un cuestionario (12 preguntas) y una entrevista (23 preguntas) se comunicó una tasa de prevalencia de EP del 14 % en los varones de 51 años (21). En una encuesta italiana mediante cuestionario se registró una prevalencia del 21 % (22). Por último, en una encuesta mediante cuestionario cumplimentado por los sujetos realizada en los Países Bajos, la prevalencia fue del 13 % en los varones de 50-78 años (23).

La prevalencia de EP en la encuesta PEPA (Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes) (una encuesta multinacional realizada por Internet) fue del 22,7 % (24,0 % en los Estados Unidos, 20,3 % en Alemania y 20,0 % en Italia) (17). La encuesta GSSAB (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors) se llevó a cabo en varones de 40 a 80 años de edad en 29 países diferentes mediante entrevistas personales y telefónicas y cuestionarios enviados por correo cumplimentados por los sujetos; confirmó que la prevalencia mundial de EP es de aproximadamente el 30 %. Salvo por una tasa baja de EP descrita en países de Oriente Medio (10 %-15 %), la prevalencia fue relativamente similar en el resto del mundo (15). Por último, la prevalencia de EP fue del 18 % en un estudio observacional europeo de cinco países en el que se utilizó el TLEI y el Perfil de eyaculación precoz (PEP) (24), equiparable a la obtenida en un estudio observacional estadounidense de diseño similar (25).

Se necesitan más estudios sobre la prevalencia de EP de toda la vida y adquirida. Algunos datos indican que la prevalencia de EP de toda la vida, definida como un TLEI < 1-2 minutos, es aproximadamente del 2 %-5 % (20, 25). Estos resultados se ven respaldados por la influencia genética moderada sobre la EP (26) y las tasas bajas de prevalencia de un TLEI < 1 minuto (27).

4.3.2 Fisiopatología y factores de riesgo

Se desconoce la etiología de la EP, con pocos datos que respalden las hipótesis biológicas y psicológicas propuestas, entre ellas, ansiedad, hipersensibilidad del pene y disfunción de los receptores de 5-HT (5). Además, la fisiopatología de la EP se desconoce en gran medida. A diferencia de la DE, no hay un deterioro de los fenómenos fisiológicos que conducen a la expulsión forzada del esperma por el meato uretral.

Una proporción importante de varones con DE también presentan EP (15). Los grados elevados de ansiedad sobre el rendimiento relacionada con la DE pueden empeorar la EP, con riesgo de diagnosticar erróneamente una EP en lugar de la DE subyacente.

Según el estudio LNHES, la prevalencia de EP no se ve afectada por la edad (16, 17), a diferencia de la DE, que aumenta con la edad. La EP tampoco se ve afectada por la situación conyugal ni por el nivel de ingresos (16). Sin embargo, la EP es más frecuente en la raza negra, los varones hispanos y los varones de origen islámico (28, 29) y podría ser mayor en los varones con un nivel educativo más bajo (15, 16). Otros factores de riesgo pueden ser una predisposición genética (30), un mal estado de salud general y obesidad (16), inflamación de la próstata (31, 32), trastornos de las hormonas tiroideas (33), problemas emocionales y estrés (16, 34) y experiencias sexuales traumáticas (15, 16).

En el único estudio publicado sobre estrategias de modificación del riesgo/prevención (35), la erradicación satisfactoria de los microorganismos causantes en los pacientes con prostatitis crónica y EP produjo mejoras notables del TLEI y el control de la eyaculación en comparación con los no tratados.

4.4 Efectos de la EP sobre la CdV

Los varones con EP tienen mayores probabilidades de describir una satisfacción escasa con su relación sexual, una satisfacción escasa con el coito, dificultades para relajarse durante el coito y relaciones sexuales menos frecuentes (36, 37). Sin embargo, los efectos negativos de la EP se extienden más allá de la disfunción sexual. La EP ejerce un efecto perjudicial sobre la confianza en uno mismo y la relación con la pareja y puede causar angustia mental, ansiedad, vergüenza y depresión (36, 38). No parece que el deseo sexual y el interés general por el sexo se vean afectados por la EP (39). Sin embargo, la satisfacción de la pareja con la relación sexual disminuye al aumentar la intensidad de la afección del varón (40).

A pesar de las graves consecuencias psicológicas y sobre la CdV de la EP, pocos varones solicitan tratamiento. En la encuesta GSSAB, el 78 % de los varones que reconocieron una disfunción sexual no solicitó ayuda o asesoramiento profesional para sus problemas sexuales (15), con una mayor probabilidad de que solicitaran tratamiento para la DE que para la EP (15). En la encuesta PEPA, tan sólo el 9 % de los varones con EP reconocida por ellos mismos consultó a un médico (17).

Los principales motivos para no hablar de la EP con el médico son la vergüenza del paciente y la idea de que no existe tratamiento. Los médicos suelen sentirse incómodos al hablar de sexualidad con sus pacientes, habitualmente por vergüenza y falta de formación o experiencia en el tratamiento de la EP (41, 42). Los médicos tienen que animar a los pacientes a hablar de la EP.

4.5 Diagnóstico de la EP

El diagnóstico de EP se basa en los antecedentes médicos y sexuales del paciente (43, 44). La anamnesis debe clasificar la EP como de por vida o adquirida y determinar si la EP es situacional (en determinadas circunstancias o con una pareja concreta) o constante. Se ha de prestar especial atención a la duración de la eyaculación, el grado de estimulación sexual, la repercusión en la actividad sexual y la CdV y el consumo o abuso de medicamentos o drogas. También es importante distinguir la EP de la DE.

Muchos pacientes con DE presentan EP secundaria debido a la ansiedad relacionada con la dificultad para lograr y mantener la erección (45). Además, algunos pacientes no son conscientes de que la desaparición de la erección después de la eyaculación es normal y pueden quejarse erróneamente de DE, cuando el problema real es la EP (46).

Hay varias definiciones solapadas de EP, con cuatro factores compartidos (tabla 7), lo que da lugar a un diagnóstico multidimensional (47).

Tabla 7: Factores comunes en diferentes definiciones de DE

• Tiempo hasta la eyaculación evaluado mediante el TLEI
• Control percibido
• Angustia
• Problemas interpersonales relacionados con la disfunción eyaculadora

4.5.1 Tiempo de latencia eyaculadora intravaginal (TLEI)

El uso del TLEI no basta, por sí solo, para definir la EP, ya que existe un solapamiento importante entre los varones con y sin EP (24, 25). Además, el TLEI tiene un efecto directo significativo sobre el control percibido sobre la eyaculación, pero no un efecto directo significativo sobre la angustia personal relacionada con la eyaculación o la satisfacción con el coito (48). Además, el control percibido sobre la eyaculación tiene un efecto directo significativo sobre la angustia personal relacionada con la eyaculación y la satisfacción con el coito (cada una de ellas con efectos directos sobre los problemas interpersonales relacionados con la eyaculación).

En la práctica clínica cotidiana, el TLEI calculado por uno mismo resulta suficiente. El TLEI calculado por uno mismo y medido con cronómetro es intercambiable y asigna correctamente el estado de EP

con una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 80 % (49). La especificidad puede aumentar hasta el 96 % al combinar el TLEI con un resultado comunicado por el paciente (RCP) de un solo apartado acerca del control sobre la eyaculación y la satisfacción con el coito (escala variable entre 0 = muy mala y 4 = muy buena) y sobre la angustia personal y los problemas interpersonales (de 0 = nada en absoluto a 4 = muchísimo). Sin embargo, el TLEI medido con cronómetro es indispensable en los ensayos clínicos.

4.5.2 Cuestionarios de evaluación de la EP

La necesidad de evaluar objetivamente la EP ha conducido al desarrollo de varios cuestionarios basados en el uso de RCP (47). Tan sólo dos cuestionarios discriminan entre los pacientes con y sin EP:

- Herramienta diagnóstica de la eyaculación precoz (PEDT): cuestionario de cinco apartados basado en grupos de interés y entrevistas de Estados Unidos, Alemania y España. Evalúa el control, la frecuencia, la estimulación mínima, la angustia y los problemas interpersonales (50, 51).
- Índice árabe de eyaculación precoz (AIPE): cuestionario de siete apartados desarrollado en Arabia Saudí que evalúa el deseo sexual, las erecciones rígidas para lograr un coito suficiente, el tiempo hasta la eyaculación, el control, la satisfacción del paciente y la pareja, la ansiedad o la depresión (52).

Estas herramientas representan un paso notable en la simplificación de la metodología de los estudios de medicamentos para la EP, aunque se requiere una validación transcultural más exhaustiva (53).

Otros cuestionarios que se emplean para caracterizar la EP y determinar los efectos del tratamiento son el Perfil de eyaculación precoz (PEP) (25), el Índice de eyaculación precoz (IPE) (54) y el Cuestionario de salud sexual masculina: disfunción eyaculadora (MSHQ-EJD) (55). En la actualidad, su utilidad es opcional en la práctica clínica cotidiana.

4.5.3 Exploración física y pruebas complementarias

La exploración física forma parte de la evaluación inicial de los varones con EP. Incluye una exploración breve de los sistemas vascular, endocrino y neurológico para identificar problemas médicos subyacentes relacionados con EP u otras disfunciones sexuales, tales como enfermedades crónicas, endocrinopatías, neuropatía autónoma, enfermedad de Peyronie, uretritis o prostatitis. Las pruebas analíticas o fisiológicas dependerán de los hallazgos específicos identificados en la anamnesis o la exploración física y no se recomiendan de forma sistemática (44).

4.6 Guía clínica sobre el diagnóstico de la EP

Recomendación	GCC	GR
• El diagnóstico y la clasificación de la EP se basan en los antecedentes médicos y sexuales. Han de ser multidimensionales y evaluar el TLEI, el control percibido, la angustia y los problemas interpersonales debidos a la disfunción eyaculadora	1a	A
• El uso clínico del TLEI calculado por uno mismo resulta adecuado. El TLEI medido con cronómetro es indispensable en los ensayos clínicos	2a	B
• Los resultados comunicados por el paciente (RCP) pueden identificar a los varones con EP. Se requieren nuevas investigaciones antes de poder recomendar el uso clínico de RCP	3	C
• La exploración física puede ser necesaria en la evaluación inicial de la EP para identificar problemas médicos subyacentes que pueden asociarse a EP u otras disfunciones sexuales, especialmente DE	3	C

<ul style="list-style-type: none"> No se recomiendan las pruebas analíticas o neurofisiológicas sistemáticas. Dependerán únicamente de los hallazgos específicos que se identifiquen en la anamnesis o la exploración física 	3	C
---	---	---

GCC = grado de comprobación científica; GR = grado de recomendación.

4.7 Bibliografía

- Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007 Jun;61(6):903-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [access date January 2010].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Text Revision. Washington, D.C., American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.
- International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Ed. Geneva, World Health Organization, 1994.
- McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):58-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422984>
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segraves R. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jul;5(7):1590-606.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466262>
- Balon R, Segraves RT, Clayton A. Issues for DSM-V: sexual dysfunction, disorder, or variation along normal distribution: toward rethinking DSM criteria of sexual dysfunctions. *Am J Psychiatry* 2007 Feb;164(2):198-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267778>
- Waldinger MD, Schweitzer DH. The DSM-IV-TR is an inadequate diagnostic tool for premature ejaculation. *J Sex Med* 2007 May;4(3):822-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498112>
- Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSMV. *J Sex Med* 2008 May;5(5):1079-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331260>
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I-validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med* 2006 Jul;3(4):682-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839325>
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II-proposals for DSM-V and ICD- 11. *J Sex Med* 2006 Jul;3(4):693-705.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839326>
- Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989 Summer;15(2):130-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769774>
- Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4):591-9, vii-viii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983899>
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2359- 67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of

- Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):39-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215881>
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
 17. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007 Mar;51(5):816-23; discussion 824.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934919>
 18. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998 Dec;15(6):519-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078790>
 19. Spira A, Bajos N, Giami A, Michaels S. Cross-national comparisons of sexual behavior surveys-- methodological difficulties and lessons for prevention. *Am J Public Health* 1998 May;88(5):730-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9585733>
 20. Fugl-Meyer AR, Sjogren Fugl-Meyer K. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scan J Sexol* 1999;2:79-105.
 21. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993 Feb;22(1):51-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435039>
 22. Basile Fasolo C, Mironi V, Gentile V, Parazzini F, Ricci E; Andrology Prevention Week centers; Italian Society of Andrology (SIA). Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001—a study of the Italian Society of Andrology (SIA). *J Sex Med* 2005 May;2(3):376-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422869>
 23. Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, Bohnen AM, Prins A, Thomas S, Hop WC. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 2001 Apr;57(4):763-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306400>
 24. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E; 3004 Study Group. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1048-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950985>
 25. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005 May;2(3):358-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422867>
 26. Jern P, Santtila P, Witting K, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, von der Pahlen B, Varjonen M, Vikström N, Algars M, Sandnabba K. Premature and delayed ejaculation: genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1739-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888070>
 27. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005 Jul;2(4):492-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422843>
 28. Richardson D, Goldmeier D. Premature ejaculation—does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med* 2005 Jul;2(4):508-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422845>
 29. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res* 2006 Sep- Oct;18(Suppl 1):S5-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953247>
 30. Waldinger MD, Rietschel M, Nöthen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998 Spring;8(1):37-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564687>
 31. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001 Aug;58(2):198-202.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489699>
32. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006 Jan;3(1):150-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409229>
33. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Dec;90(12):6472-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204360>
34. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health* 1999 Mar;53(3):144-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396490>
35. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007 Mar;4(2):491-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367444>
36. Rowland D, Perelman M, Althof S, Barada J, McCullough A, Bull S, Jamieson C, Ho KF. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2): 225-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622>
37. Rowland DL, Patrick DL, Rothman M, Gagnon DD. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1065-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296413>
38. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003 Oct-Dec;29(5):361-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504007>
39. Riley A, Segraves RT. Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2006 Jun;60(6):694-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805755>
40. Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 2003 Jun;32(3):261-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807298>
41. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005 May;2(Suppl 2):110-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422797>
42. Solorsh DS, Ernst JL, Lewis RW, Prisant LM, Mills TM, Solorsh LP, Jarvis RG, Salazar WH. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res* 2003 Oct;15(Suppl 5):S41-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551576>
43. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005 May;2(Suppl 2):103-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422796>
44. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med* 2006 Sep;3(4):318-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939476>
45. Rowland DL, Slob AK. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res* 1997;8:224-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051895>
46. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):842-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469562>
47. Althof SE, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4):581-9, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983898>
48. Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. *J Sex Med* 2007 May;4(3):780-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419817>
49. Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, Broderick GA, Jamieson C, Gagnon DD. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1059-64; discussion 1064.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296411>
50. Symonds T, Perelman M, Althof S, Giuliano F, Martin M, Abraham L, Crossland A, Morris M, May K. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res* 2007 Sep-Oct;19(5):521-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568761>
51. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, Abraham L, Crossland A, Morris M. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2): 565-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275165>
52. Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1750-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970977>
53. McMahon CG. Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):321-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445975>
54. Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2006 May;3(3):465-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681472>
55. Rosen RC, Catania JA, Althof SE, Pollack LM, O'Leary M, Seftel AD, Coon AW. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology* 2007 May;69(5):805-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482908>

4.8 Tratamiento

En muchas relaciones, la EP causa pocos problemas, si acaso alguno. En estos casos, el tratamiento debe limitarse a asesoramiento psicosexual. Antes de comenzar el tratamiento, resulta esencial comentar en profundidad las expectativas del paciente. La DE, en particular, u otra disfunción sexual o infección genitourinaria (por ejemplo, prostatitis) debe tratarse primero o al mismo tiempo que la EP.

Diversas técnicas conductistas resultan útiles para tratar la EP y están indicadas en los que prefieren evitar la farmacoterapia. En la EP de toda la vida no se recomienda el uso de técnicas conductistas como tratamiento de primera línea. Requieren tiempo, precisan el apoyo de la pareja y pueden resultar difíciles de aplicar. Además, no se conocen los resultados a largo plazo de las técnicas conductistas en la EP.

La farmacoterapia es la base del tratamiento de la EP de toda la vida. Dado que la EMEA y la FDA no han aprobado el uso de ningún medicamento en la EP, todos los tratamientos médicos se emplean en 'indicación no autorizada'. Tan sólo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a largo plazo y los anestésicos tópicos a demanda han demostrado eficacia sistemática en la EP. De nuevo, no se conocen los resultados a largo plazo de los tratamientos farmacológicos.

Se llevó a cabo un análisis basado en datos científicos de todas las modalidades actuales de tratamiento. En la figura 3 se recoge el grado de comprobación científica y el grado de recomendación y se presenta un algoritmo de tratamiento.

4.8.1 Estrategias psicológicas/conductistas

Las estrategias conductistas consisten principalmente en el programa de 'parada-inicio' desarrollado por Semans (1) y su modificación, la técnica de 'compresión', propuesta por Masters y Johnson.

- En el programa de 'parada-inicio', la pareja estimula el pene hasta que el paciente siente el deseo de eyacular. En este momento, le indica a su pareja que se detenga, espera que pase la sensación y, a continuación, se reanuda la estimulación.

- La técnica de ‘compresión’ es similar, pero la pareja aplica presión manual en el glande inmediatamente antes de la eyaculación hasta que al paciente se le pasa el deseo.

Ambas intervenciones se aplican normalmente en un ciclo de tres pausas antes de proceder al orgasmo. Las estrategias conductistas se basan en la hipótesis de que la EP se produce porque el varón no logra apreciar las sensaciones de una excitación aumentada y reconocer la sensación de inevitabilidad de la eyaculación. El reentrenamiento puede atenuar las conexiones estímulo-respuesta al exponer gradualmente al paciente a una estimulación progresivamente más intensa y prolongada, al tiempo que mantiene la intensidad y la duración del estímulo justo por debajo del umbral para desencadenar la respuesta.

Existen varias modificaciones de estas técnicas que dificultan la comparación.

La masturbación ante la previsión de una relación sexual es una técnica que emplean muchos varones más jóvenes. Después de la masturbación, el pene queda desensibilizado, lo que origina un mayor retraso de la eyaculación tras la conclusión del período refractario. En otro método, el varón aprende a reconocer los signos de un aumento de la excitación sexual y a mantener su nivel de excitación sexual por debajo de la intensidad que desencadena el reflejo eyaculador. Su eficacia es similar a la del programa de ‘parada-inicio’ (2).

En general, se han comunicado tasas de éxito del 50 %-60 % a corto plazo (3, 4). Sin embargo, no existe ninguna investigación controlada que respalde la eficacia de las técnicas conductistas, en tanto que un estudio aleatorizado, doble ciego y de diseño cruzado reveló que el tratamiento farmacológico (clomipramina, sertralina, paroxetina y sildenafil) provocó una mayor prolongación del TLEI que la terapia conductista (5). Además, la experiencia clínica indica que las mejorías obtenidas con estas técnicas no se mantienen normalmente a largo plazo (6, 7).

4.8.1.1 Recomendaciones de la guía clínica

Tratamiento de la EP	Grado de comprobación científica	Grado de recomendación
Terapias psicológicas/conductistas	3	C

4.8.2 Anestésicos tópicos

El uso de anestésicos locales para retrasar la eyaculación es la forma más antigua de tratamiento farmacológico de la EP (8). Varios estudios (9, 10) respaldan la hipótesis de que los medicamentos desensibilizantes tópicos reducen la sensibilidad del glande del pene con lo que se retrasa la latencia eyaculadora, pero sin afectar negativamente a la sensación de eyaculación.

4.8.2.1 Crema de lidocaína-prilocaina

En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, una crema de lidocaína-prilocaina aumentó el TLEI desde un minuto en el grupo placebo a 6,7 minutos en el grupo de tratamiento (11). En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, una crema de lidocaína-prilocaina aumentó significativamente el TLEI medido con cronómetro desde 1,49 a 8,45 minutos, mientras que no se registraron diferencias en el grupo placebo (1,67 a 1,95 minutos) (12). La crema de lidocaína-prilocaina (5 %) se aplica durante 20 a 30 minutos antes del coito. La aplicación prolongada de un anestésico tópico (30 a 45 minutos) ocasiona una pérdida de la erección por entumecimiento del pene en un porcentaje importante de varones (11). Se requiere un preservativo para evitar la difusión del anestésico tópico a la pared vaginal y causar así entumecimiento en la pareja. Como alternativa, puede retirarse el preservativo antes del coito y lavar el pene para eliminar todo el principio activo residual. Aunque no se han comunicado efectos secundarios importantes, los anestésicos tópicos están contraindicados en los pacientes o las parejas con alergia a alguno de los componentes del producto.

Una formulación en aerosol de lidocaína 7,5 mg y prilocaina 2,5 mg (mezcla eutéctica tópica para la eyaculación precoz, TEMPE) (13) se ha evaluado en un estudio en fase II (14). El TLEI aumentó desde un valor basal de 1 minuto a 4,9 minutos en el grupo tratado con TEMPE en comparación con un aumento de 0,9 a 1,6 minutos ($p < 0,01$) en el grupo tratado con placebo. Se ha señalado

que la lidocaína-prilocaina puede penetrar en el glande en cuestión de 5-10 minutos, pero que penetra en la piel queratinizada intacta con menos facilidad, lo que reduce el entumecimiento del pene y la DE (14, 15).

Por último, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, una crema de lidocaína-prilocaina mostró una eficacia similar a la de una combinación con sildenafil (50 mg antes del coito) y una eficacia significativamente mejor que la de sildenafil aislado (16). Sin embargo, no se aportaron datos específicos sobre el TLEI calculado.

4.8.2.2 SS-crema

La SS-crema es un anestésico tópico elaborado a partir de los extractos de nueve plantas. Se aplica en el glande del pene una hora antes y se elimina mediante lavado inmediatamente antes del coito. La SS-crema aumentó el umbral vibratorio de manera proporcional a la dosis, así como la latencia y la amplitud de los potenciales somatosensitivos provocados medidos en el glande del pene (17, 18). En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (19), la aplicación de 0,2 g de SS-crema mejoró el TLEI de 1,37 a 10,92 minutos en el grupo de tratamiento en comparación con 2,45 minutos en el grupo placebo. La satisfacción sexual mejoró en un 82 % en el grupo de tratamiento y en un 20 % en el grupo placebo. El 18,5 % de los pacientes notificó ardor local leve y dolor leve. No se observaron efectos adversos sobre la función sexual ni efectos secundarios en la pareja o sistémicos.

4.8.2.3 Recomendaciones de la guía clínica

Tratamiento tópico de la EP	Grado de comprobación científica	Grado de recomendación
Crema de lidocaína-prilocaina	1B	A
SS-crema	1B	A

4.8.3 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La eyaculación está mediada por un generador de la eyaculación medular (20, 21) y por modulación supramedular descendente que procede de varias regiones cerebrales. El neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) también está implicado en el control de la eyaculación. El efecto retardante de la 5-HT sobre la eyaculación se debe probablemente a la activación central (es decir, medular y supramedular) de los receptores 5-HT1B y 5-HT2C, mientras que la estimulación de los receptores 5-HT1A precipita la eyaculación.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se utilizan para tratar los trastornos del estado de ánimo, pero pueden retrasar la eyaculación y, por tanto, se emplean mucho como indicación no autorizada en la EP. Al igual que en la depresión, los ISRS se administran durante 1 a 2 semanas para que sean eficaces en la EP (22). La administración crónica de ISRS produce aumentos prolongados de la serotonina en la hendidura sináptica, lo que desensibiliza los receptores 5-HT1A y 5-HT1B (23). El uso de clomipramina, el antidepresivo tricíclico más serotoninérgico, se comunicó por primera vez en 1973 como tratamiento eficaz de la EP (24). Los ISRS han revolucionado el tratamiento de la EP, pero también han cambiado el conocimiento de la EP desde la primera publicación acerca de paroxetina en 1970 (25). En la actualidad, el tratamiento diario con ISRS se ha convertido en la primera elección de tratamiento en la EP. Los ISRS de uso habitual son citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, todos ellos con un mecanismo de acción farmacológico similar.

En una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los estudios sobre farmacoterapias se comunicó que, a pesar de los problemas metodológicos detectados en la mayoría de los estudios, siguió habiendo varios ensayos doble ciego y controlados con placebo bien diseñados que respaldan el efecto terapéutico sobre la EP de los ISRS administrados a diario (26). Estudios de diseño abierto y estudios en los que se empleó notificación subjetiva o cuestionarios han revelado una mayor variación del retraso de la eyaculación que estudios doble ciego en los que el retraso de la eyaculación se evaluó de manera prospectiva con cronómetro.

A tenor de este metaanálisis, se esperaba que los ISRS aumentaran la media geométrica del TLEI en 2,6 a 13,2 veces. Paroxetina demostró ser superior a fluoxetina, clomipramina y sertralina. Sertralina fue superior a fluoxetina, mientras que no hubo diferencias significativas entre la eficacia de clomipramina y la de fluoxetina y sertralina. Paroxetina se evaluó en dosis de 20-40 mg, sertralina en dosis de 25-200 mg, fluoxetina en dosis de 10-60 mg y clomipramina en dosis de 25-50 mg; no se constató una relación significativa entre dosis y respuesta entre los diversos medicamentos. Hay algunos datos de que citalopram podría ser menos eficaz que otros ISRS, mientras que es posible que fluvoxamina no resulte eficaz (27, 28).

El retraso de la eyaculación puede empezar unos días después de la ingestión del medicamento, pero es más evidente al cabo de 1 a 2 semanas, ya que la desensibilización de los receptores requiere un cierto tiempo. Aunque la eficacia puede mantenerse durante varios años, puede producirse taquifilaxia (disminución de la respuesta a un medicamento tras su administración prolongada) después de 6 a 12 meses (24).

Los efectos secundarios habituales de los ISRS comprenden cansancio, somnolencia, bostezos, náuseas, vómitos, sequedad de boca, diarrea y transpiración; suelen ser leves y mejoran gradualmente al cabo de 2 a 3 semanas (24). También se ha comunicado disminución de la libido, anorgasmia, aneyaculación y DE.

En un ensayo controlado se comunicó que el uso a demanda de clomipramina (pero no de paroxetina), 3 a 5 horas antes del coito, resultó eficaz, aunque la mejoría del TLEI fue inferior a la del tratamiento diario con el mismo medicamento (29). Sin embargo, el tratamiento a demanda puede combinarse con un ensayo inicial de tratamiento diario o con un tratamiento diario en dosis bajas concomitante para reducir los efectos adversos (30, 31).

4.8.3.1 *Dapoxetina*

Dapoxetina es un ISRS potente, que se ha diseñado como tratamiento oral a demanda de la EP. Se absorbe rápidamente con un T_{máx} de 1,5 horas y se elimina con rapidez, lo que evita su acumulación.

Se publicó un análisis integrado de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados (1.958 pacientes) con dapoxetina (32). En ellos se administró dapoxetina, 30 y 60 mg, entre 1 y 3 horas antes del coito. El TLEI mejoró desde un valor basal de 0,9 minutos a 1,75, 2,78 y 3,32 minutos en los grupos de pacientes tratados con placebo, 30 mg de dapoxetina y 60 mg de dapoxetina, respectivamente. El 51 % y el 58 % de los pacientes de los grupos de 30 y 60 mg, respectivamente, comunicaron una mejora del control de la eyaculación. Ambas dosis de dapoxetina fueron eficaces en la primera dosis. Los acontecimientos adversos frecuentes de las dosis de 30 y 60 mg de dapoxetina, respectivamente, fueron náuseas (8,7 %, 20,1 %), diarrea (3,9 %, 6,8 %), cefalea (5,9 %, 6,8 %) y mareo (3,0 %, 6,2 %).

En un subanálisis de estos dos estudios (33), el 32 % de los varones indicó un aumento en dos categorías o más (en una escala de 5 puntos, de 'muy malo' a 'muy bueno') del control y la satisfacción con el coito después del tratamiento. Más del 95 % de estos varones valoró la EP como 'algo mejor', 'mejor' o 'mucho mejor' en la escala de impresión global de cambio (escala de 7 puntos, de 'mucho peor' a 'mucho mejor') y el 67,1 % ofreció valoraciones de 'mejor' o 'mucho mejor.' También presentaron mayores mejorías del TLEI que los varones con un aumento inferior a dos categorías del control, con una variación media (DE) con respecto al valor basal de 3,7 (4,3) frente a 0,77 (1,8) minutos, respectivamente. Las proporciones de varones con un aumento de dos categorías o más del control con dapoxetina 30 y 60 mg fueron del 36,3 % y 44,5 %, respectivamente (frente al 15 % con placebo).

En otro ensayo en fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos realizado en 1.162 varones de 22 países (34), el TLEI medio aumentó de 0,9 minutos en el período basal (todos los grupos) a 1,9, 3,2 y 3,5 minutos con placebo, dapoxetina 30 mg y dapoxetina 60 mg, respectivamente, al final del estudio. La media geométrica del TLEI aumentó de 0,7 minutos en el período basal a 1,1, 1,8 y 2,3 minutos, respectivamente, al final del estudio.

Todas las medidas del PEP y el TLEI mejoraron significativamente con dapoxetina en comparación con placebo a las 12 y 24 semanas ($p < 0,001$ en todos los casos). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron náuseas, mareo, diarrea y cefalea. Los acontecimientos adversos motivaron la suspensión del tratamiento en el 1,3 %, 3,9 % y 8,2 % de los sujetos tratados con placebo y dapoxetina 30 mg. Por último, en un ensayo en fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (1.238 varones de EE.UU. y Canadá), dapoxetina redujo la angustia personal y los problemas interpersonales relacionados con la EP (35).

El uso de dapoxetina se ha aprobado (diciembre de 2008) para el tratamiento a demanda de la EP en siete países europeos (Suecia, Austria, Finlandia, Alemania, España, Italia y Portugal). Se trata actualmente del primer y único medicamento aprobado en esta indicación.

4.8.3.2 Recomendaciones de la guía clínica

Tratamiento de la EP	Grado de comprobación científica	Grado de recomendación
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	1A	A

4.8.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5

Varios estudios recientes han respaldado la utilidad terapéutica de los inhibidores de la PDE5 en la EP. Pueden reducir la ansiedad relacionada con el rendimiento debido a las mejores erecciones y disminuir el umbral eréctil a un nivel más bajo de excitación de modo que se precisa una mayor excitación para alcanzar el umbral de eyaculación. Sin embargo, muchos de los mecanismos implicados siguen siendo teóricos (33, 36-38).

Sólo existe un estudio bien diseñado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se comparó sildenafil con placebo (39). Aunque el TLEI no mejoró significativamente, sildenafil aumentó la confianza, la percepción de control sobre la eyaculación y la satisfacción sexual en general, redujo la ansiedad y disminuyó el período refractario para lograr una segunda erección después de la eyaculación.

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, lidocaína-prilocaina presentó una eficacia similar a la de una combinación con sildenafil (50 mg antes del coito), mientras que la eficacia de sildenafil fue similar a la de placebo (no se facilitaron datos de TLEI) (16). Por el contrario, en un estudio aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, sildenafil mejoró significativamente el TLEI y la satisfacción y redujo la ansiedad general en comparación con varios ISRS y la técnica de 'pausa-compresión'. Con respecto a un valor basal de 1 minuto, el TLEI mejoró a 15 minutos con sildenafil, 4 minutos con clomipramina, 3 minutos con sertralina, 4 minutos con paroxetina y 3 minutos con la técnica de 'pausa-compresión' (5).

Por último, varios estudios abiertos han demostrado que sildenafil combinado con un ISRS es superior a la monoterapia con ISRS. Sildenafil combinado con paroxetina mejoró significativamente el TLEI y la satisfacción con respecto a paroxetina en monoterapia (40). Sildenafil combinado con sertralina mejoró el TLEI y la satisfacción de forma significativa en comparación con sertralina en monoterapia (41). Sildenafil combinado con paroxetina y asesoramiento psicológico y conductual mejoró significativamente el TLEI y la satisfacción en pacientes en los que habían fracasado otros tratamientos (42). Por último, sildenafil combinado con terapia conductista mejoró significativamente el TLEI y la satisfacción con respecto a la terapia conductista aislada (43).

Hay pocos datos sobre la eficacia de otros inhibidores de la PDE5 (tadalafil y vardenafil) en la EP (37, 38). En general, no se ha confirmado la utilidad de los inhibidores de la PDE5 en los pacientes con EP sin DE, de modo que sólo se dispone de mínimos datos controlados con placebo y doble ciego.

4.8.4.1 Recomendaciones de la guía clínica

Tratamiento de la EP	Grado de comprobación científica	Grado de recomendación
Inhibidores de la PDE-5	2B	C

4.8.5 Otros medicamentos

En la EP, el bloqueo adrenérgico tiene como objetivo disminuir el tono simpático de las vías seminales y, de este modo, retrasar la eyaculación (44). Tramadol es un analgésico de acción central que combina activación de los receptores opioides e inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

La investigación indica que los antagonistas adrenérgicos alfa-1, terazosina y alfuzosina (45, 46), y tramadol (47, 48) tienen cierta eficacia en la EP. Sin embargo, se necesitan más estudios en los que se investigue completamente su utilidad. En la actualidad, no se recomiendan en la práctica clínica (49).

4.8.6 Guía clínica sobre el tratamiento de la EP

Recomendación	GCC	GR
• La DE, otra disfunción sexual o una infección genitourinaria (por ejemplo, prostatitis) debe tratarse en primer lugar	2a	B
• Las técnicas conductistas han deparado efectos beneficiosos en el tratamiento de la EP. Sin embargo, requieren tiempo, precisan el apoyo de la pareja y pueden resultar difíciles de aplicar	3	C
• La farmacoterapia es la base del tratamiento de la EP de toda la vida	1a	A
• Los ISRS administrados a diario constituyen el tratamiento farmacológico de primera línea, en indicación no autorizada, para la EP. El perfil farmacocinético de los ISRS no los hace susceptibles de administración a demanda	1a	A
• El uso de dapoxetina, un ISRS de acción breve, ya se ha aprobado para el tratamiento a demanda de la EP en siete países europeos	1a	A
• Los anestésicos tópicos son alternativas viables a los ISRS (indicación no autorizada)	1b	A
• La recurrencia es probable después de suspender el tratamiento	1b	A
• La terapia conductista puede potenciar el efecto de la farmacoterapia para mejorar la prevención de las recidivas	3	C

GCC = grado de comprobación científica; GR = grado de recomendación; DE = disfunción eréctil; EP = eyaculación precoz; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Figura 4. Tratamiento de la EP*



* Adaptado de Lue y cols. 2004 (49).

TLEI = tiempo de latencia eyaculadora intravaginal; EP = eyaculación precoz; DE = disfunción eréctil; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

4.9 Bibliografía

1. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956 Apr;49(4):353-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13311629>
2. de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2006 Mar-Apr;32(2):97-114.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418103>
3. Grenier G, Byers ES. Rapid ejaculation: a review of conceptual, etiological, and treatment issues. *Arch Sex Behav* 1995 Aug;24(4):447-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661658>
4. Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, Abuzzahab F Sr, Koznar J. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997 Spring;23(1):3-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094032>
5. Abdel-Hamid IA, El Naggat EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001 Feb;13(1):41-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>
6. De Amicis LA, Goldberg DC, LoPiccolo J, Friedman J, Davies L. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1985 Dec;14(6):467-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084048>
7. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24(6):665-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800838>
8. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007 Sep;100(3):493-501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608824>
9. Sachs BD, Liu YC. Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. *J Urol* 1991 Sep;146(3):900-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875517>
10. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM, Green JT, Aballa TC. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology* 2000 Jun;55(6):915-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840108>
11. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002 Dec;34(6):356-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472618>
12. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004 May;93(7):1018-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142155>
13. Henry R, Morales A, Wyllie MG. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv* 2008 Feb;5(2):251-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248322>
14. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, Callander M, Wyllie K, Novak C, Keywood C, Heath P, Wyllie M. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):369-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17129234>
15. Henry R, Morales A. Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: a proof of concept study. *Int J Impot Res* 2003 Aug;15(4):277-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12934056>
16. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafilonly, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006 Feb;67(2):388-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461091>
17. Xin ZC, Choi YD, Seong DH, Choi HK. Sensory evoked potential and effect of SS-cream in premature ejaculation. *Yonsei Med J* 1995 Nov;36(5):397-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545998>
18. Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Choi YJ, Yang WJ, Choi HK, Kim DK. Penile vibratory threshold changes with various

- doses of SS-cream in patients with primary premature ejaculation. *Yonsei Med J* 2000 Feb;41(1):29-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731916>
19. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Rha KH, Choi YJ, Kim DK. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000 Feb;55(2):257-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688090>
 20. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002 Aug;297(5586):1566-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202834>
 21. Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):449-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394782>
 22. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007 Feb;30(2):79-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440>
 23. Olivier B, van Oorschot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Jul;13(Suppl 6):S9-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728669>
 24. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4):547-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
 25. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994 Sep;151(1):1377-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067497>
 26. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. *Int J Impot Res* 2004 Aug;16(4):369-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051>
 27. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec;21(6):556-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763001>
 28. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Aug;18(4):274-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690692>
 29. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):510-5; discussion 516.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363569>
 30. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999 Jun;161(6):1826-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332446>
 31. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999 Sep;54(3):544-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475369>
 32. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006 Sep;368(9539):929-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962882>
 33. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, Bull SA, Tesfaye F, Rothman M. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):824-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647300>
 34. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):957-67.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195772>
35. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):651-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021601>
 36. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1331-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728050>
 37. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006 Aug;98(2): 259-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879663>
 38. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl* 2006 Oct;29(5):503-09.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573707>
 39. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005 May;2(3):368-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422868>
 40. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2486-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441946>
 41. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, Leng J, Li Z, Han YF. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005 Jul;11(7):520-525. [article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078671>
 42. Chen J, Mabweesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003 Jan;61(1):197-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559295>
 43. Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004 May;10(5):366-7, 370. [article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190831>
 44. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, Hsieh CH, Cheng JT. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 1998 Aug;82(2):237-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722759>
 45. Basar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2005;37(4):773-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362597>
 46. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 1995;28(2):126-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529737>
 47. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006 Feb;26(1):27-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415702>
 48. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jan;5(1):188-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362279>
 49. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(6):6-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>

5. CONCLUSIONES

El tratamiento moderno de la DE se ha visto revolucionado por la disponibilidad mundial de tres inhibidores de la PDE5 por vía oral: sildenafil, tadalafil y vardenafil. Estos medicamentos se acompañan de tasas elevadas de eficacia y seguridad, incluso en poblaciones difíciles de tratar, como los pacientes con diabetes mellitus o lo que se han sometido a una PR. Ha de animarse a los pacientes a probar los tres inhibidores de la PDE5. Los pacientes tienen que decidirse acerca del compuesto de mayor eficacia, pero teniendo en cuenta también otros factores, como el tiempo de inicio, la duración de la acción, la ventana de oportunidad y el modo en que les afectarán individualmente los efectos secundarios.

Entre las opciones terapéuticas para los pacientes que no responden a los medicamentos orales, o en los que éstos se encuentran contraindicados, figuran las inyecciones intracavernosas, alprostadil intrauretral, los dispositivos de constricción por vacío o la implantación de una prótesis de pene.

Es muy importante que el médico advierta al paciente de que el coito es una actividad física enérgica, que incrementa la frecuencia cardíaca y el trabajo cardíaco. Los médicos deben evaluar la salud cardíaca de los pacientes antes de empezar a tratar la DE.

Todo tratamiento farmacológico eficaz de la DE exige un cierto grado de integridad de los mecanismos penianos de la erección. Hay en curso más estudios sobre medicamentos concretos y sobre la actividad sinérgica de sustancias disponibles. La búsqueda del tratamiento farmacológico ideal para la DE pretende cumplir las características siguientes: buena eficacia, administración fácil, ausencia de toxicidad y efectos secundarios, con un inicio rápido y un posible efecto de acción prolongada.

La EP es otra disfunción sexual masculina muy frecuente, con tasas de prevalencia del 20 % al 30 %. Actualmente se utilizan cuatro definiciones principales de EP y la clasificación más aceptada de la EP incluye formas (síndromes) “de por vida” (primaria) y “adquirida” (secundaria).

El diagnóstico de EP en la práctica clínica cotidiana se basa en los antecedentes médicos y sexuales con evaluación del TLEI, el control percibido, la angustia y los problemas interpersonales relacionados con la disfunción eyaculadora. Tan sólo en determinados pacientes puede resultar necesaria una exploración física y pruebas analíticas.

La farmacoterapia es la base del tratamiento de la EP de toda la vida, lo que comprende la administración diaria de ISRS y los anestésicos tópicos. Las técnicas conductistas pueden resultar eficaces de forma aislada o en combinación con la farmacoterapia, pero pueden ser difíciles de aplicar. En cualquier caso, es probable que se produzca una recurrencia tras la suspensión del tratamiento.

6. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

En esta lista no se incluyen todas las abreviaturas más frecuentes.

AIPE	Índice árabe de eyaculación precoz
AUC	área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo
CCID	cavernosometría o cavernosografía con infusión dinámica
CGRP	péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades-10
C _{máx}	concentración máxima
CN	conservación nerviosa
CP	cáncer de próstata
CV	calidad de vida
DCV	dispositivos de constricción por vacío
DE	disfunción eréctil
DSM-IV-TR	Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 4ª edición, texto revisado
EAU	Asociación Europea de Urología (European Association of Urology)

EC	enfermedad coronaria
EMEA	Agencia Europea del Medicamento
EP	eyaculación precoz
FDA	Food and Drug Administration de EE.UU.
FSH	folitropina
GAQ	Pregunta de evaluación general
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico
GSSAB	Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
IIEF	Índice internacional de la función eréctil
IM	infarto de miocardio
IMC	índice de masa corporal
IPE	Índice de eyaculación precoz
ISRS	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
ISSM	Sociedad internacional de medicina sexual (International Society for Sexual Medicine)
LH	lutropina
MET	equivalente metabólico del gasto energético en reposo
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
MSHQ-EjD	Cuestionario de salud sexual masculina-disfunción eyaculadora
NHSLs	National Health and Social Life Survey
NO	óxido nítrico
NYHA	New York Heart Association
PDE5	[inhibidores de la] fosfodiesterasa de tipo 5
PEDT	Herramienta diagnóstica de la eyaculación precoz
PEP	Perfil de eyaculación precoz
PEPA	Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes
PR	prostatectomía radical
PRCN	prostatectomía radical con conservación nerviosa
PSA	antígeno prostático específico
RCP	Resultados comunicados por el paciente
SEP	Perfil de encuentros sexuales
TEMPE	mezcla eutéctica tópica para la eyaculación precoz
TLEI	tiempo de latencia eyaculadora intravaginal
T _{máx}	tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima
TR	tacto rectal
TRPN	tumescencia y rigidez penianas nocturnas
VIP	péptido vasointestinal

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre la disfunción sexual masculina han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.