

SOCIEDAD COLOMBIANA DE UROLOGIA
GUIAS DE PRACTICA CLINICA (GPC)

**GUÍA DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL SOCIEDAD
COLOMBIANA DE UROLOGÍA**

Ceballos María del Pilar

Md. Urólogo –Jefe del Departamento de Urología Colsubsidio:
pilarceballosurologa@yahoo.com

Álvarez Villarraga J David

Md. Cirujano - Residente de Urología. Pontificia Universidad Javeriana:
davidalvarezurologia@gmail.com

Silva Herrera José Miguel

Md. Urólogo – Unidad de Urología Hospital Universitario San Ignacio.
Pontificia Universidad Javeriana:
jose.silva@javeriana.edu.co

Mantilla Daniel

Médico Interno - Unidad de Urología, Pontificia Universidad Javeriana:
daniel_mantilla22@hotmail.com

Juan Fernando Uribe

Md. Urólogo - Medicina Sexual - PAR EXTERNO REVISOR DE GUÍA.
Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual (SLAMS)
Sociedad de Medicina Sexual de Norte América (SMSNA)
Miembro Consejo Superior de Universidad CES:
jfuribe@une.net.co

INTRODUCCIÓN:

Como fueron escritas y financiadas estas guías:

La adaptación de estas guías fue realizada empleando la metodología del New Zealand Guidelines Group (NZGG), que incluyó la revisión sistemática de la literatura y análisis crítico utilizando la herramienta Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, AGREE II, de las guías disponibles hasta Diciembre de 2012. Las diferentes publicaciones y guías fueron analizadas y puntuadas por miembros de la Sociedad Colombiana de Urología y fueron aprobadas para su adaptación e implementación por esta sociedad, finalmente la guía fue revisada por un par externo Doctor Juan Fernando Uribe.

Población blanco de la Guía:

Esta guía está dirigida a médicos urólogos y especialidades médicas y no médicas afines al área de disfunción sexual.

Métodos:

Se realizó el análisis de las guías más importantes en el tema de disfunción eréctil incluyendo las de la Sociedad Europea de Urología (EAU), Sociedad Americana de Urología (AUA) y Sociedad Japonesa de Urología, publicadas hasta diciembre del 2012. Esto se realizó mediante la aplicación de la herramienta AGREE II que permite evaluar su calidad, proporcionar una estrategia metodológica para la adaptación y establecer qué información debe ser presentada

y cómo debe hacerse. Las guías fueron analizadas por un comité evaluador determinado por la Sociedad Colombiana de Urología que puntuó y cruzó los resultados de este análisis para escoger la información relevante y de mejor calidad en el tema de disfunción eréctil. La puntuación otorgada por esta herramienta permitió la identificación de la mejor guía para su adaptación.

Se solicitó autorización a los autores para la adaptación y aplicación de la guía seleccionada por parte del comité evaluador.

Adicionalmente se llevó a cabo una búsqueda utilizando el motor FABUMED (facilitador de búsquedas médicas). Un metabuscador basado en las estrategias de búsqueda de Mac Máster University, con la capacidad de seleccionar ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con alta sensibilidad y especificidad, el cual complementó el contenido de esta guía.

Conflictos de interés:

Dos de los miembros del comité evaluador reportaron pagos por parte de la industria farmacéutica en los últimos 5 años.

Agradecimientos:

El comité evaluador manifiesta su gratitud a la Sociedad de Urología del Japón en cabeza del líder de disfunción eréctil, doctor Yasuke Kimoto, del Departamento de Urología del Centro de Lesiones Espinales en Fukuoka (Japón), por la colaboración prestada, de igual forma y muy especialmente al Dr. Juan Fernando Uribe por su valiosa asesoría y revisión final de esta guía.

Epidemiología de la disfunción eréctil

Se estima que el 5% al 47% de la población adulta presenta o manifiesta disfunción eréctil moderada a completa(1). Esta proporción aumenta en relación directa con la edad.(1) El estudio de Disfunción Eréctil en el Norte de Sudamérica (DENSA) reveló que más de la mitad de los hombres mayores de 40 años de edad en Venezuela, Colombia y Ecuador sufre algún grado de alteración con su erección.(2)

Etiología:

La disfunción eréctil puede clasificarse de la siguiente manera.

1. Orgánica
 - I. Vasculogénica
 - A. Arteriogénica
 - B. Cavernosa
 - C. Mixta
 - II. Neurogénica
 - III. Anatómica
 - IV. Endocrinológica
2. Psicogena
 - I. Generalizada
 - II. Situacional

(Adaptado Campbell-Walsh Urology Edition 10 CHAPTER 23 Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction p. 709)

Factores de Riesgo:

Edad

La prevalencia de disfunción eréctil aumenta con la edad, que está directamente relacionada al proceso de envejecimiento. La edad se relaciona además con otros factores de riesgo descritos a continuación.

Tabaquismo

El cigarrillo es una causa conocida de daño del endotelio vascular que aumenta el riesgo para enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. El tabaquismo aumenta el riesgo de disfunción eréctil significativamente en pacientes con enfermedad coronaria e hipertensión. (3)

El estudio de envejecimiento de Massachusetts demostró que el Riesgo Relativo (RR) para disfunción eréctil en los fumadores versus los no fumadores fue de 1,97 (4). Un meta-análisis arrojó una prevalencia de Disfunción Eréctil (DE) del 40% en fumadores, significativamente superior a la de 28% en la población general (5). Si se subclasifica a los fumadores según su nivel de adicción al tabaquismo se evidenció que el riesgo de disfunción eréctil aumenta en relación a la forma de dosis dependencia (4). Se ha demostrado una relación directa entre el tabaquismo y la reducción en las erecciones nocturnas (6). Un estudio realizado con 4.500 militares retirados demostró menor

prevalencia de disfunción eréctil en ex fumadores que en fumadores permanentes (2% vs. 3,7%) (6).

Hipertensión

Se ha demostrado que el 15% de los pacientes en tratamiento para la hipertensión tienen disfunción eréctil completa (3). El riesgo relativo RR para la hipertensión en DE fue 1,3 después de la corrección por edad y otros factores de confusión (8). Además, la medicación antihipertensiva es una posible causa adicional de disfunción eréctil como efecto adverso en pacientes hipertensos. Es decir, consistentemente en todos los estudios se ha demostrado un aumento de la incidencia de disfunción eréctil en los hombres hipertensos, pero esta es aun mayor en los hipertensos tratados que en los no tratados (84).

Diabetes

Una revisión sistemática de la literatura científica de publicaciones después de 1958 estimó la prevalencia de la disfunción eréctil en pacientes diabéticos en 26-35% (9). De acuerdo con MMAS, el riesgo de disfunción eréctil completa en los diabéticos es tres veces mayor que en no diabéticos (3). Un estudio de cohorte de más de 30.000 pacientes de edad mediana y de edad avanzada calculó un RR de 1,32 para disfunción eréctil en diabéticos vs. no diabéticos (9). La DE puede ser uno de los primeros síntomas de la diabetes. La libido es generalmente normal en este grupo de pacientes. Una parte esencial de la evaluación de los pacientes con DE es la evaluación y descarte de la diabetes como posible factor etiológico. En los pacientes diabéticos, la prevalencia de enfermedad coronaria silente es muy alta y esta patología es un predictor fuerte de eventos coronarios y muerte por causa cardíaca.

Se sugiere realizar una prueba de esfuerzo antes de comenzar un tratamiento para DE en pacientes diabéticos (53) (GRADO DE RECOMENDACION B). Los mecanismos etiopatogénicos de la disfunción eréctil en pacientes diabéticos se fundamentan en la neuropatía autonómica, los trastornos de la vasculatura del pene y el daño endotelial secundario a la diabetes.

Dislipidemia

Los niveles de colesterol están aumentados en el 26% de los hombres con disfunción eréctil (10).

El riesgo relativo (RR) calculado para disfunción eréctil en pacientes con niveles de colesterol >240 mg vs. niveles <180 mg fue de 1,83. En sujetos con HDL >60 mg/dl versus <30 fue 0,3 (10). En un estudio de pacientes con DE quienes solo tenían hipercolesterolemia como único factor de riesgo y recibieron atorvastatina, se demostró una mejoría significativa de 14,2 a 20,7 en el cuestionario de función sexual masculina con una $P < (0,001)$ (12).

El uso de estatinas y fibratos se han definido, en algunas publicaciones, como posibles causas de disfunción eréctil secundaria a medicamentos (13).

Se cree que el efecto etiológico de la disfunción eréctil inducida por dislipidemia es la arterioesclerosis de los vasos pélvicos secundaria a esta.

Sobrepeso y ejercicio

El RR para disfunción eréctil en hombres obesos es 60% mayor que en hombres saludables con peso normal (14).

Un estudio de Boston que siguió a 1000 hombres con edades entre 40 y 70 años durante 8,8 años, encontró una correlación positiva entre el sobrepeso y la DE con una $p < 0,006$ y una correlación negativa entre ejercicio y DE $P < 0,01$ (15).

En un estudio tipo cohorte de más de 30.000 trabajadores médicos con edades entre 53-90 años el riesgo de DE en el grupo que hacía por lo menos 32,6 METS (equivalentes metabólicos) por semana versus el grupo que solo realizaba 2,7 METS a la semana fue de 0,7 (IC 95 0,6-0,7) (16).

Síndrome Metabólico

Muchos de los factores mencionados anteriormente, se agrupan para conformar el denominado Síndrome Metabólico. Está claramente demostrada la mayor prevalencia de DE en personas sedentarias que adicionalmente tienen hipertensión y sobrepeso. Esto llama la atención sobre el valor de la actividad física regular en la protección de enfermedad endotelial arteriosclerótica sistémica (58).

Los factores de riesgo relacionados con enfermedad vascular revisten cada vez mayor importancia. De allí que la disfunción eréctil puede ser una manifestación clínica del compromiso de

la circulación peneana y a su vez se constituye en centinela de enfermedades vasculares en otros órganos, especialmente de enfermedad coronaria y cerebro vascular. (59,68)

Esto significa que aquellos sujetos que la padecen tienen mayor riesgo de presentar eventos coronarios en los siguientes 4 años después de su aparición, cuando se comparan con aquellos que no la padecen. La evidencia es clara demostrando esta afirmación, especialmente en pacientes menores de 60 años y diabéticos. (60) (61)

Depresión

Múltiples estudios han demostrado fuerte correlación entre depresión y DE, con riesgo relativo de 1,82 (1,21-2,73). (17)

Síndrome urinario obstructivo bajo o hiperplasia prostática benigna

El mecanismo planteado para DE y síndrome del tracto urinario bajo se cree que involucra factores comunes como la isquemia pélvica (18). Se percibe que los tratamientos para LUTS y la hiperplasia prostática benigna (HPB), tanto farmacológico con alfa-bloqueadores como

quirúrgicos, podrían acompañarse de mejoría en la función eréctil. (19,20)

Se ha señalado, que hay asociación entre los altos puntajes de calificación del International Prostatic Symptoms Score IPSS y un bajo puntaje en el cuestionario de International Index of Erectile Functions IIEF-5, donde los síntomas urinarios obstructivos bajos más severos demuestran mayor compromiso de la erección. (21)

Medicamentos

Varios medicamentos son conocidos por desencadenar DE. Los agentes usados para tratar la hipertensión y algunos trastornos psiquiátricos son los medicamentos principalmente asociados con disfunción eréctil. Para el tratamiento de la hipertensión se recomiendan los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II) porque es menos probable que causen DE. Es importante por parte del especialista y del no urólogo, conocer los efectos secundarios de los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de las enfermedades crónicas para discutir este efecto adverso con los pacientes antes de prescribirlos (**Ver tabla 1**).

Tabla 1	Guía Colombiana Disfunción Eréctil Adaptación		
Medicamento	Grupo Terapéutico	Nombre Genérico	Grado de causalidad de DE
	Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	+++
Antihipertensivos	Diuréticos del asa	Furosemida	+
	Diurético ahorrador de potasio	Espironolactona	+++
	Antagonistas centrales simpáticos	Alfametildopa	+++
		Clonidina	++++
	Antagonistas periféricos simpáticos	Reserpina	+++
	Vasodilatadores	Hidralazina	(+-)
	Alfa bloqueadores	Prazosina	++
	Alfa-Beta bloqueadores	Labetalol	++++
	Beta bloqueadores	Atenolol	+++

		Propranolol	++++
		Carvedilol	+++
	Beta-1	Nebivolol*	
	Calcioantagonistas	Nifedipino	++
	Inhibidor Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)	Enalapril	++
	ARA	Losartán	-
Antidepresivos	Tricíclicos	Ímipramina	+++
	Inhibidores de la Recaptación Serotonina (IRSS)	Paroxetina	+
Antipsicóticos	Fenotiazina	Prometazina	++++
Antiepilépticos		Carbamazepina	+++
Hipnóticos	Barbitúricos	Fenobarbital	+++
Antiulcerosos	Antagonistas H2	Cimetidina	+++
	Antagonistas dopaminérgicos	Sulpiride	+++
Hormonales	Antiandrógenos		
	Análogo LHRh	Leuprolide	+++
Antilipémicos	Estatina	Atorvastatina	(+)
	Fibrato	Fibrosilo	+++
(+) Reporte de caso	(++) Baja Frecuencia	(+++) Moderada frecuencia	(++++) Alta frecuencia
(+-) Reportes indican mejoría de DE			

*(85)

No hay estudios específicos donde se evalúe el efecto de los calcioantagonistas directamente sobre la función eréctil como objetivo primario, pero la literatura existente no ha reportado un efecto relevante (75). En cuanto a aquellos medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, la evidencia sugiere que no hay un efecto deletéreo sobre la función eréctil y en algunos casos se ha indicado un efecto benéfico. En especial, los bloqueadores del receptor de angiotensina y el nebivolol parecen tener efectos benéficos potenciales, mientras estos efectos no se observan en los calcio antagonistas o atenolol. Otros beta-bloqueadores de última generación pares de nebivolol como carvedilol, labetalol, y celiprolol que manifiestan propiedades vasodilatadoras se pensaría que

podrían ejercer también un efecto benéfico sobre la función eréctil, sin embargo este efecto no es el visto ya que algunos de sus pares no solo no han demostrado no tener ningún efecto sino tener un efecto deletéreo sobre la función eréctil, siendo al parecer el nebivolol la única excepción (87).

En cuanto a medicamentos como telmisartán y/o ramipril se encontró que no disminuye la disfunción eréctil en pacientes de alto riesgo con disfunción eréctil previa y además no previene la aparición de disfunción eréctil de novo, aunque tampoco aumenta su incidencia (85-88).

El uso de inhibidores de PDE-5 en pacientes con tratamiento médico para hipertensión arterial se ha visto que es seguro, aun en pacientes de

alto riesgo y polimedificados, dado que se ha visto que su efecto hipotensor es clínicamente imperceptible, sin embargo si se ha llamado la atención del uso de estos medicamentos en conjunto con los alfa bloqueadores ampliamente usados en la consulta urológica, siendo estos y los nitritos las contraindicaciones reales para el inicio del inhibidor PDE-5 así como una HTA maligna o mal controlada (84). En el caso de los nitratos la contraindicación es absoluta por el riesgo de hipotensión severa, en el caso de los alfa bloqueadores el riesgo disminuye si: (86)

1. Los medicamentos son usados y vigilados estrictamente por el especialista y se administran con la titulación adecuada.
2. Los dos medicamentos no se administran de forma simultánea sino con varias horas de diferencia.
3. Uso de alfa bloqueadores selectivos de receptores $\alpha 1A$ y $\alpha 1D$ (tamsulosina, alfuzosina), en lugar de los no selectivos que actúan principalmente sobre los receptores $\alpha 1B$ (prazosina, doxazosina, terazosina).
4. Aquellos pacientes que llevan varios meses con alguno de los dos medicamentos de forma estable. (84)

Disfunción eréctil como un marcador temprano de presentación de enfermedad cardiovascular

Diferentes publicaciones reportan que pacientes con enfermedad cardiovascular tiene síntomas de DE, y que las enfermedades cardiovasculares y la disfunción eréctil tienen una base fisiopatológica común (daño endotelial).

La DE en pacientes diabéticos es uno de los predictores más efectivos de enfermedad coronaria. (22)

Manejo de pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Un grupo de cardiólogos y urólogos de la Universidad de Princeton en 1999 y 2004 dieron recomendaciones para enfrentar la asociación entre DE y enfermedad cardiovascular. (23,24) La evaluación de la función cardiaca debe efectuarse periódicamente con un intervalo recomendado de 6 meses. (69)

Categorías del panel consenso de Princeton (74)

Bajo riesgo:

- Asintomáticos, menos de 3 factores de riesgo.
- Hipertensión controlada.

- Angina leve, angina estable.
- Revascularización coronaria exitosa.
- Asintomático, sin isquemia en la prueba de estrés post-infarto de miocardio (6-8 semanas).
- Enfermedad valvular leve.
- Disfunción ventricular izquierda (New York Heart Association, clase I).

Riesgo intermedio:

- Asintomáticos, 3 o más factores de riesgo.
- Angina moderada, angina estable.
- Antecedente de infarto de miocardio (2-6 semanas).
- Disfunción ventricular izquierda o (NYHA, clase II).
- Secuela no cardiaca de enfermedad arteriosclerótica (por ejemplo enfermedad cerebro vascular).

Riesgo alto:

- Angina inestable o angina refractaria.
- Hipertensión no controlada.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase III/IV).
- Infarto de miocardio reciente (<2 semanas).
- Arritmia de alto riesgo.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Enfermedad valvular moderada a severa.

En términos generales se deben seguir las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (AHA) sobre enfermedad cardiovascular y actividad sexual:

1. Es razonable que los pacientes con enfermedad cardiovascular que quieran iniciar o reiniciar su actividad sexual tengan una historia clínica completa y un examen físico (Clase IIa; Nivel de Evidencia C).
2. Es razonable la actividad sexual para pacientes con enfermedad cardiovascular en quienes en su evaluación clínica se haya determinado que son de bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares (Clase IIa; Nivel de evidencia B).
3. Se justifica una prueba de esfuerzo para aquellos pacientes que no son de bajo riesgo o en aquellos con riesgo indeterminado para evaluar su capacidad de ejercicio y el

- desarrollo de síntomas, isquemia o arritmias (Clase IIa; Nivel de Evidencia C).
4. La actividad sexual es razonable para pacientes que pueden ejercitarse hasta >3 a 5 METS sin angina, disnea excesiva, cambios en el segmento ST, cianosis, hipotensión o arritmia (Clase IIa; Nivel de evidencia C).
 5. La rehabilitación cardíaca y el ejercicio regular pueden ser útiles para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares con la actividad sexual en pacientes con Nivel de Evidencia B.
 6. Los pacientes con enfermedad cardiovascular inestable, descompensada y/o sintomática severa deben aplazar su actividad sexual hasta que su condición cardíaca sea estabilizada y manejada adecuadamente (Clase III; Nivel de evidencia C).
 7. Los pacientes con enfermedad cardiovascular que experimenten síntomas cardiovasculares precipitados por la actividad sexual deben aplazar su actividad sexual hasta que su condición cardíaca sea estabilizada y manejada adecuadamente (Clase III; Nivel de evidencia C). (89)

Deficiencia de testosterona

Los síntomas sexuales como baja libido y la Disfunción eréctil se asocian con una disminución de la testosterona relacionada con la edad, condición conocida como Síndrome de Déficit de Testosterona (134). La prevalencia de la deficiencia de testosterona en hombres de mediana edad y adultos mayores está en rangos tan variables entre 2,1% (148) a cerca del 39% [149], aunque recientemente es más aceptada una incidencia de hipogonadismo más cercana al porcentaje inferior.

Existe una relación clara entre la presencia de factores de riesgo para síndrome metabólico, niveles bajos de testosterona circulante y pacientes con disfunción eréctil, en una serie de 1922 pacientes se encontró que a mayor número de factores de riesgo para síndrome metabólico mayor posibilidad de disminución en los valores de testosterona (139).

Antes se consideraba que la DE no era más que una condición frustrante, ahora se sabe que las condiciones subyacentes a la disfunción

eréctil como el hipogonadismo, la diabetes, la resistencia a la insulina, la obesidad, el Síndrome metabólico deben, por su relevancia y riesgo, motivar al hombre a mejorar su estilo de vida. El diagnóstico debe tomarse como una oportunidad de tamizaje para comorbilidades y al final el hombre no solamente mejorará su salud sexual sino tal vez, y más importante, su salud general tendrá un impacto positivo. (158)

Aunque existe en la actualidad controversia sobre si el reemplazo hormonal con testosterona disminuye o aumenta el riesgo cardiovascular (160), cada vez más la literatura encuentra una asociación entre los niveles bajos de testosterona con aparición de morbilidades e incremento en la mortalidad (148-153). Se ha identificado particularmente una asociación fuerte entre síndrome metabólico y baja testosterona (150), siendo ahora el síndrome metabólico considerado como el problema más importante de salud pública en el mundo asociado a un elevado riesgo cardiovascular. Los niveles de testosterona bajos pueden ser causa de síndrome metabólico (154) pero a su vez el síndrome metabólico será un factor de riesgo para tener niveles bajos de testosterona (155). La alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con disfunción eréctil y deficiencia de testosterona refleja la fuerte correlación entre estas condiciones lo cual puede llevar a un incremento del riesgo cardiovascular (156).

En conclusión un gran número de estudios de reemplazo androgénico sugieren que el déficit de testosterona juega un papel central en las diferentes patologías que conforman el síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus tipo II, HTA, hiperlipidemia, obesidad y disfunción eréctil como mencionábamos previamente, lo cual no es sorprendente dado que la etiología del síndrome metabólico es la misma que la de la disfunción eréctil en la mayoría de los casos. Se debe entonces mejorar los hábitos de vida pero igualmente se plantea la posibilidad de iniciar reemplazo hormonal en aquellos con déficit androgénico para disminuir el riesgo cardiovascular; y aunque se ha visto que el reemplazo con testosterona modificará de una forma mas definitiva los componentes del síndrome metabólico, se debe realizar un abordaje multimodal para obtener mejores resultados (159).

La testosterona tiene una actividad tanto directa como indirecta sobre todo el mecanismo de erección. Ella se encarga de activar las células madre para convertirse en músculo liso cavernoso, regula la formación de óxido nítrico (ON) actuando en la oxido nítrico sintasa endotelial y neuronal (eNOS, nNos). Igualmente la testosterona regula negativamente la actividad de la vía RhoA–RoCK que disminuye la sensibilidad al calcio. (140) Además la testosterona regula la expresión de la fosfodiesterasa 5 (141). La testosterona controla positivamente los pasos enzimáticos necesarios para la iniciación de la erección, un efecto positivo sobre la formación de ONs y un efecto negativo sobre la vía RhoA–RoCK, con un efecto final positivo sobre la PDE-5. (139)

Las concentraciones de Testosterona Total (TT) se afectan por alteraciones en la Proteína Transportadora de Hormonas Sexuales (PTHS) que a su vez se ve alterado por la edad, medicamentos, índice de masa corporal, y comorbilidades como diabetes mellitus Tipo 2, depresión, ansiedad, desórdenes tiroideos, desnutrición, alcoholismo. (142) Igualmente los niveles de testosterona total y testosterona libre tienen un ritmo circadiano y son elevados en la mañana y tienden a bajar durante el día, este patrón se va perdiendo con los años. (145, 146)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sugiere un valor de corte de 300 ng/dL para definir hipogonadismo, el consenso de la declaración de la Sociedad Internacional de Andrología (ISA), la Sociedad Internacional para el Estudio del Hombre mayor (ISSAM), la Asociación Europea de Urología (EAU), la Asociación Europea de Andrología y la Asociación Americana de Andrología recomiendan que los niveles por encima de 350 ng/dL no requieren tratamiento, y los niveles por debajo de 230 ng/dL (con síntomas) podrían requerir tratamiento de reemplazo hormonal. (157) Para niveles entre 230-350 ng/dL, se recomienda solicitar testosterona total más PTHS para cálculo de testosterona libre. (143) Igualmente en la literatura académica se ha sugerido un valor de testosterona total (TT) <200 ng/dL como límite para manejo de hipogonadismo y TT>400 ng/dL como normal, considerándose aquellos valores entre 200-400 ng/dL para ser tratados solo si hay síntomas. (144) La testosterona libre y la testosterona biodisponible pueden ser útiles

para el diagnóstico de hipogonadismo en caso de que la testosterona total haya sido no conclusiva o resulte normal con síntomas sugestivos de hipogonadismo. La testosterona circula en el cuerpo ligada a la PTHS, a la albúmina o a la globulina transportadora de corticosteroides o viaja en su forma libre. La testosterona unida a la PTHS representa aproximadamente el 44% de la TT y no está disponible para su uso en las células. La T unida a la albúmina representa el 50% de la TT pero la unión es débil y se disocia con facilidad. La testosterona unida a CBG representa el 4% de la TT también débilmente unida y se disocia con facilidad. La testosterona libre representa el 2-3% de la TT. (147) El término testosterona biodisponible se refiere a la suma de la testosterona libre, unida a la albúmina y unida a la CBG que son realmente la fracción de testosterona disponible para las células.

La causa del hipogonadismo deberá siempre ser evaluada e identificada antes de iniciar el tratamiento con testosterona y eso no implica que la disfunción eréctil será curada, se deben realizar las evaluaciones previas pertinentes e igualmente seguir el monitoreo de seguridad de acuerdo a los lineamientos actuales. (161-162)

Existe una gran variedad de presentaciones de testosterona bien toleradas disponibles en el mercado: (164)

- Testosterona x 250 mg intramuscular quincenal, cada 3 semanas o mensual.
- Un decanoato de Testosterona 1000 unidades, depósito intramuscular por 3 meses.
- Gel transdérmico 5 mg uso lunes a viernes.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo puede influir sobre la función eréctil incrementando la PTHS por lo tanto disminuyendo los niveles de la testosterona. El tratamiento eficaz del hipertiroidismo puede resolver la disfunción eréctil coexistente. (163)

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia está asociada con disfunción eréctil, pérdida del deseo sexual y anorgasmia. Se presenta con una disminución androgénica causada por el feedback negativo que producen los altos niveles de prolactina sobre la producción de LH causando hipogonadismo. La hiperprolactinemia deberá ser descartada en todos los hombres con pérdida de deseo sexual.

Las elevaciones moderadas de la prolactina (<1000 mU/l) pocas veces causan disfunción eréctil. (164).

Causas de hiperprolactinemia:

- Estrés.
- Medicamentos (Tranquilizantes mayores y antieméticos).
- Una proporción pequeña de pacientes con esta sintomatología tendrán un tumor hipofisario productor de prolactina.
- Falla renal crónica.

Cabe anotar que en enero de 2014 la FDA emitió una alerta acerca del uso de la testosterona donde nuevamente indican la posibilidad de aumento de riesgo cardiovascular, dadas dos publicaciones nuevas relacionadas con el tema (165, 166 en edición). La indicación no es a suspender las preparaciones de testosterona sino a realizar un seguimiento continuo y estricto hasta que se haya llegado a una conclusión sobre el tema y hacer los reportes de eventos adversos relacionados con estas preparaciones. (167)

Diagnóstico y plan de trabajo

La consulta de DE debe llevarse a cabo en una atmósfera cómoda, sin apuros y en un lugar que respete la intimidad.

Historia:

Debe concentrarse en el momento de aparición de la DE y en los diferentes factores de riesgo. Si es súbita o progresiva y la asociación con otras disfunciones sexuales (eyaculación precoz, deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual femenina), la relación con la pareja, y los tratamientos previos recibidos.

La historia clínica debe enfatizar los factores de riesgo mencionados y centrarse en la información de la esfera sexual. La historia sexual indaga sobre la esfera del deseo, la eyaculación, la erección y la satisfacción global.

Se debe preguntar sobre la frecuencia con que aparece el deseo sexual y las tentativas de relaciones sexuales. La presencia de eyaculación, el volumen percibido, la latencia eyaculatoria, eyaculación dolorosa o ausente y la sensación orgásmica. En relación con la erección es necesario precisar la calidad en cuanto firmeza y prontitud, la dificultad para obtenerla o mantenerla hasta lograr una penetración satisfactoria,

el grado de rigidez, turgencia y ángulo, la calidad de las erecciones obtenidas durante el sueño y las matutinas, la tasa de fallas para obtener la erección y para penetrar.

Esta información puede ser recopilada y analizada de manera libre o sistemática mediante el uso de los cuestionarios internacionales validados para calificar la erección.

Cuestionario de función eréctil:

El Índice Internacional de Función Eréctil, también llamado test IIEF-5, permite evaluar la disfunción eréctil a partir de cinco preguntas precisas. Este cuestionario se encuentra validado en español para su implementación de manera fácil. (Ver Tabla 2)

El IIEF-15 (International Index of Erectile Function) y el IIEF-5 o SHIM (Sexual Health Inventory for Men) son cuestionarios abreviados que se centran específicamente en la erección. Son los más recomendados por tratarse de instrumentos de uso generalizado y validados en más de treinta idiomas, los hace imprescindibles en investigación. Facilita calificar la severidad de la disfunción, aunque no permite determinar la etiología.

Ejercicio:

Es recomendable registrar el tipo de ejercicio (caminar, correr, golf, ciclismo, etc.) efectuado rutinariamente, su frecuencia e intensidad.

Esto se hace para determinar falta de ejercicio, y también como una medida aproximada de función y reserva cardiaca.

ANTECEDENTES

Patológicos:

Además de los factores de riesgo anteriormente mencionados debe indagarse si hay otras condiciones tales como enfermedad renal, enfermedades neurológicas, traumatismos, cirugía o radiación pélvica y trastornos del sueño.

Farmacológicos y Tóxicos:

Los medicamentos mencionados anteriormente no son los únicos que causan disfunción eréctil, así que siempre se debe verificar el consumo fuera de prescripción (medicamentos naturistas, homeopáticos, entre otros). También pregunte

sobre tabaquismo (registre la relación paquetes-año) y la frecuencia y cantidad del consumo de alcohol.

- Quirúrgicos:
 - Manejo de patología benigna prostática
 - o Resección Transuretral de la Próstata (RTUP).
 - o Prostatectomía Transvesical o retropúbica.

La aparición de disfunción eréctil como consecuencia del manejo quirúrgico de la patología benigna fue reportado inicialmente desde un 0 hasta un 40%, pero en las últimas series se ha hablado de una incidencia entre 3% y 5%. (82)

- Manejo Quirúrgico de Cáncer de próstata o Prostatectomía radical
- Retropúbica
- Laparoscópica
- Robótica

Este ítem será evaluado de forma independiente en el capítulo Cáncer de Próstata.

- Manejo quirúrgico de patología vertebral.
- Cirugía de cáncer rectal (Tasas de disfunción eréctil 20 a 46%). [83]

Examen físico

Debe incluir la medición del índice de masa corporal (IMC) y del perímetro abdominal, marcadores cardiovasculares (presión arterial y pulso), y un examen neurológico básico (sensibilidad perineal, reflejos cremastéricos y bulbocavernoso, reflejos rotulianos, fuerza y sensibilidad de miembros inferiores). Se deben examinar además las características sexuales secundarias, y los genitales externos, en busca de deformidades, hipotrofias y placas fibróticas de los cuerpos cavernosos, así como atrofia testicular, ginecomastia, galactorrea y alteraciones visuales. El examen de próstata en los casos indicados, también es parte de la recomendación.

Exámenes de laboratorio

Dentro de los estudios recomendados se incluyen:

1. Perfil lipídico y glicemia. Un estudio metabólico inicial con mediciones de colesterol total, colesterol de baja y alta densidad, triglicéridos y glicemia (Grado de recomendación B).
2. Testosterona total. Los valores de testosterona total bajos encontrados en las diferente

series oscilan entre 2% y 35%, (148, 149) por lo que se recomiendan las mediciones rutinarias y no condicionadas de este paraclínico ante un cuadro de DE (grado de recomendación C).

Se deberán ampliar estudios con testosterona biodisponible o libre en caso de alta sospecha de alteración, en caso de anormalidad en este parámetro inicial se ampliará el estudio con prolactina FSH y LH, se repetirá la testosterona en la mañana para confirmar la presencia de hipogonadismo.

La disminución de la testosterona se asocia frecuentemente a la disminución del deseo sexual y disfunción eréctil secundaria. Es por esto que está indicado el uso de la terapia de remplazo hormonal en varones con niveles de testosterona total <de 2 ng/ml(53) (ver discusión previa sobre valores aceptados).

El hipogonadismo masculino asociado al síndrome metabólico y al envejecimiento, es una patología común en la población general pero frecuentemente subtratada. En estos casos es necesario contar con la determinación de Testosterona Libre Calculada y de Testosterona Biodisponible, mediante la medición explícita de Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG).

Este trastorno afecta a 4 millones de norteamericanos de los cuales solo el 5% recibe tratamiento. (52)

3. Prolactina. Se ha reportado hiperprolactinemia desencadenada por patología hipofisaria o la inducida por medicamentos entre 1,5 % y 9% en centros de referencia. (57) Para efectos de esta guía se recomienda su solicitud en caso de: niveles bajos de testosterona, defectos visuales, ginecomastia o disminución de la libido (grado de recomendación C).
4. TSH y T4. Alteraciones del deseo sexual y DE se han relacionado con la presencia de síntomas de hipertiroidismo y menos frecuentemente hipotiroidismo. De allí que la recomendación consista en tener en cuenta las cifras de TSH de acuerdo con la situación clínica y solicitarse en caso de disminución de la libido o eyaculación precoz (57) (Grado de recomendación B).

Tabla 2 Índice Internacional de función eréctil IIEF5

Pregunta 1. Durante los últimos 6 meses:

DE primaria (no causada por enfermedad orgánica o psicógena).
Pacientes jóvenes con historia de trauma pélvico o perineal.
Paciente con deformidades peneanas que pueden requerir corrección quirúrgica, por ej. Enfermedad de peyronie, curvatura congénita.
Paciente con desórdenes psiquiátricos o psicosexuales complejos.
Pacientes con desórdenes endocrinos complejos.
Razones médico legales, previa inserción de prótesis peneana o abuso sexual.

¿Con qué frecuencia logró una erección durante las relaciones sexuales?

1. Casi nunca o nunca.
2. Menos de la mitad de las veces.
3. La mitad de las veces.
4. Más de la mitad de las veces.
5. Casi siempre o siempre.

Pregunta 2. Cuándo tuvo relaciones con estimulación sexual ¿con qué frecuencia la rigidez del pene fue suficiente para la penetración?

1. Casi nunca o nunca.
2. Menos de la mitad de las veces.
3. La mitad de las veces.
4. Más de la mitad de las veces.
5. Casi siempre o siempre.

_ No hubo estimulación sexual.

Pregunta 3. ¿Con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?

1. Casi nunca o nunca.
2. Menos de la mitad de las veces.
3. La mitad de las veces.
4. Más de la mitad de las veces.
5. Casi siempre o siempre.

_ No he tenido relaciones sexuales.

Pregunta 4. ¿Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?

1. Extremadamente difícil.
2. Muy difícil.
3. Difícil.
4. Un poco difícil.
5. No fue difícil.

_ No he tenido relaciones sexuales.

Pregunta 5. ¿Las relaciones sexuales que ha tenido durante este tiempo resultaron satisfactorias para usted?

1. Casi nunca o nunca.
2. Menos de la mitad de las veces.
3. La mitad de las veces.
4. Más de la mitad de las veces.
5. Casi siempre o siempre.

_ No he tenido relaciones sexuales.

Resultados del test

Disfunción eréctil grave: de 5 a 10 puntos.

Disfunción eréctil media: de 11 a 15 puntos.

Disfunción eréctil ligera: de 16 a 20 puntos

Función eréctil normal: de 21 a 25 puntos.

Las indicaciones para realizar pruebas especiales son las siguientes:

(Adaptación Guía Europea Disfunción Sexual 2013)

Imágenes:

Aunque las imágenes vasculares peneanas en los últimos 10 años han disminuido cada vez más su importancia luego de la introducción de los medicamentos vasoactivos orales y el reconocimiento de que la cirugía vascular tiene malos resultados a largo plazo, aún encontramos indicaciones precisas para realizar imagenología peneana. (128)

I. ECOGRAFÍA DOPPLER DÚPLEX PENEANA:

Las 3 principales indicaciones para realizar un Eco Doppler color peneano es el trauma de pene, la enfermedad de Peyronie y la sospecha de enfermedad arterial. Se usa un transductor de alta resolución de 7 o 10 mhz para visualizar el pene inicialmente en flacidez, tanto ventral como longitudinalmente y después de la administración de agente intracavernoso, generalmente prostaglandin E1 (PGE1) para disminuir efectos secundarios, a una dosis que puede ser de 10 mcg en paciente joven o potente pero que se ha estandarizado de 20 mcg. El Doppler color es un estudio dinámico, cuyas características e interpretación varían del estado de flacidez, al comienzo de la erección, pasando por erección plena hasta la detumescencia.

El flujo arterial es examinado en cada una de las arterias cavernosas en el estado basal antes de la inyección y cada 5 minutos de ahí en adelante durante 20 minutos. Los diámetros de las

arterias cavernosas también son medidos. Se deben anotar las comunicaciones anatómicas entre las arterias cavernosas o entre la arteria dorsal y las cavernosas. Igualmente se debe describir la rigidez de la erección.

Arterias Cavernosas:

La onda espectral de las arterias cavernosas debe ser evaluada desde su estado basal hasta la finalización de la erección. Por tal motivo los cambios de esta onda espectral se han clasificado en seis fases de 0 a 5 (129). En el estado flácido (fase 0) la onda es de baja velocidad con alta resistencia en el flujo entre 15–25 cm/s. En la aparición de la erección (Fase 1), la velocidad sistólica pico es >35 cm/s y la velocidad diastólica >8 cm/s. Cuando la presión sanguínea comienza su ascenso en el cuerpo cavernoso (Fase 2) aparece una muesca en la onda al final de la sístole y se identifica una disminución del flujo diastólico. Cuando la presión cavernosa iguala la presión diastólica, el flujo diastólico baja a cero (Fase 3). Una presión cavernosa por encima de la presión diastólica está presente con la erección plena y se evidencia como flujo holodiastólico reverso (Fase 4). Durante la erección rígida el flujo sistólico se reduce y el flujo diastólico desaparece (fase 5) (130), reflejando la presión cavernosa cercana o por encima de la presión sistólica, esto requiere la contracción del músculo bulbocavernoso y no se observa durante la estimulación farmacológica pero se puede estimular con la compresión del glande. (131)

Arterias Dorsales:

Estos vasos se encuentran por fuera de la túnica albugínea, esta condición produce un flujo diastólico anterógrado persistente, en general su velocidad pico sistólica aumenta de 20 cm/s en flacidez a > 40 cm/s en erección. (132)

Arterias Helicoidales:

Se ha determinado una velocidad sistólica pico de 21–23 cm/s y una velocidad diastólica promedio de 2–3 cm/s en la Fase I y 2 de la erección en la base de estas arterias y disminuye distalmente. En las fases 3 y 4, disminuye la velocidad sistólica pico y la velocidad diastólica baja a 0. En la Fase 5 las arterias helicoidales desaparecen. (133)

Comunicaciones Caverno esponjosas:

Hay cambios identificados durante las diferentes fases de la erección con un incremento de la velocidad sistólica pico desde 6 cm/s en estado de flacidez hasta 10 cm/s durante la erección. Cuando se alcanza la erección completa estas comunicaciones tienden a desaparecer y la velocidad diastólica puede llegar a 0. (134)

Venas:

La identificación del sistema venoso peneano en la ecografía no es fácil debido a su alta variación y al bajo flujo en las diferentes etapas de la erección y en flacidez. Sin embargo, varias estructuras venosas pueden ser evaluadas, una o más venas superficiales, una vena larga ventral entre los cuerpos cavernosos, y una vena dorsal profunda o en su defecto varias venas dorsales más pequeñas bajo la fascia de Buck.

Hallazgos anormales en disfunción eréctil:

Origen arterial: En términos generales en la ecografía con escala de grises se pueden identificar con facilidad calcificaciones en las arterias, cortes abruptos de las arterias y se pueden establecer los cambios en diámetro con la erección después del agente intracavernoso, sin embargo la imagen a color es crucial para identificar las arterias cavernosas adecuadamente y detectar la presencia y dirección del flujo. (135)

Entre los diferentes parámetros usados en el diagnóstico vascular para la cuantificación de flujo, solo algunos pocos son útiles en el estudio de la disfunción eréctil, como la velocidad pico sistólica (PSV), el tiempo de aceleración (AT) tiempo de elevación sistólica (SRT), velocidad de fin de diástole (EDV), y el índice de resistencia (RI).

Antes también se evaluaba el grado de distensión de las arterias cavernosas pero se abandonó por no ser consistente en predecir una rigidez adecuada. (123) El diámetro flácido normal de la arteria cavernosa es igual a 0,3 a 0,4 mm, y en erección es de 0,7 a 1,2 mm. La insuficiencia arteriogénica se sospecha si el diámetro de la arteria cavernosa erecto es menor a 0,7 mm. No existe una relación entre el diámetro de la arteria y la magnitud de la disfunción eréctil.

El PSV (expresado en centímetros/segundos) muestra la mayor velocidad de flujo detectable

en una arteria durante la sístole. Cabe anotar que la mayor PSV se produce 5–6 minutos desde la aplicación del alprostadil, pero 22% de los pacientes tiene un periodo de latencia mayor hasta de 18 minutos, por lo cual las mediciones Doppler de la PSV deben ser monitoreadas al menos durante 20 minutos. El pico de velocidad sistólica de la arteria cavernosa normal debe ser >35 cm/seg, la insuficiencia arterial se diagnostica con valores de <25 cm/seg. Con una sensibilidad del 100% y especificidad del 95%. (136)

Los valores intermedios son considerados indeterminados y son frecuentes en hombres mayores con DE moderada por adelgazamiento de la íntima o baja respuesta a PGE1. La suma de la PSV derecha e izquierda debe ser mayor 50–60 cm/seg para descartar disfunción eréctil arteriogénica. (67) Una diferencia entre las dos arterias de más de 20% o de 10 cm/seg debe ser sospechosa y hacer pensar en una insuficiencia arterial unilateral (130).

La EDV y la medición correspondiente semicuantitativa de RI puede ser informativa sobre la disfunción veno-oclusiva. En asociación con una respuesta arterial normal una EDV >5 cm/segundo se acepta como una medición en la cual está presente una fuga venosa. La verdadera limitante de esta medición es interpretar su resultado cuando además se está frente a una insuficiencia arterial. La velocidad de fin de diástole de la arteria cavernosa normal es de <3 cm/seg. (67)

Se recomienda la evaluación de AT o SRT aun si la PSV es normal, ya que algunos pacientes pueden tener este parámetro prolongado (>100 cm/segundo). En estos casos la DE está ocasionada por una reducción en el diámetro de las arterias cavernosas que limita la velocidad del flujo. Debido a su variabilidad, el diagnóstico de DE de origen vascular no se puede basar en el valor del SRT. (125-126)

Además de las medición de PSV, la ecografía Doppler permite igualmente la visualización de estenosis en forma de Jets de alta velocidad u ondas aplanadas en el caso de estenosis proximales. (124) En los hombres post-prostatectomía radical [127] mostró que el flujo

sanguíneo peneano se disminuye después de la prostatectomía radical, especialmente en el sitio donde el fascículo vasculonervioso haya sido lesionado. De igual forma se demostró una fuga venosa progresiva con fibrosis del cuerpo cavernoso y acortamiento peneano. El Doppler es una herramienta indispensable para todos los estudios realizados en rehabilitación peneana post-prostatectomía radical.

No se requieren más estudios vasculares cuando el Doppler es normal.

- Origen venoso: es frecuente en hombres jóvenes con disfunción eréctil sin patología arterial. En los pacientes con disfunción eréctil de origen venoso el flujo cavernoso es elevado, los vasos se aprecian de calibre mayor y se pueden seguir en un trayecto prolongado. Las arterias helicoidales son numerosas y visibles hasta la albugínea. El diagnóstico se basa en una velocidad pico sistólica persistentemente elevada por encima de los valores de corte de 35 cm/s, y una velocidad de fin de diástole elevada con una sensibilidad del 90–94%. La desaparición o la inversión del flujo diastólico es indicativo de un mecanismo veno-oclusivo indemne caso en el cual se deben descartar otros factores causales de disfunción eréctil. (137)

En cuanto al Índice de Resistencia, su medición no es superior a la medición de la velocidad diastólica. Un RI de 0,9–1,0 es normal, mientras que valores menores sugieren fuga venosa. La presencia de una velocidad diastólica elevada es indicativo de una presión intracavernosa baja inadecuada para la erección. (138)

II. CAVERNOSOMETRÍA Y CAVERNOSOGRAFÍA:

Anteriormente era usada como la prueba Gold Standard para detectar disfunción veno-oclusiva. Sin embargo con la mejoría en los transductores ecográficos y por ende en la imagen, este estudio ha quedado relegado al estudio de factores puntuales en pacientes ya diagnosticados con Doppler peneano.

Los siguientes son los valores diagnósticos usados en la cavernosometría.

Indicadores de DE venooclusiva
Cavernosometría: Flujo de mantenimiento >3 ml/min (a una presión intracavernosa de 150 mmHG, Presión intracavernosa decae >45 mmHG en 30 segundos o la inhabilidad para aumentar la presión intracavernosa cercana a lapresión arterial media
Fuga venosa evidenciada en la cavernosografía
Velocidad de fin de diastole intracavernosa > 3 cm/seg

Cavernosografía:

Esta prueba se desarrolla al mismo tiempo que la cavernosometría. Después de la aplicación de agente erectogénico se infunde medio de contraste al cuerpo cavernoso y se obtienen placas oblicuas y AP. Esta prueba se utiliza para identificar la localización de la fuga venosa. (67)

Angiografía por TAC multicorte-Arteriografía de vasos pudendos y arteria epigástrica inferior:

Anteriormente la arteriografía era el gold standard para el diagnóstico y la insuficiencia arterial, esta prueba está indicada en pacientes jóvenes de quienes se sospecha tienen insuficiencia arterial y son candidatos a manejo quirúrgico con revascularización. (67) Sin embargo, en la actualidad, el estudio de primera línea es la angiografía por TAC multidetector con reconstrucción en 3D, que permite la definición completa de las arterias cavernosas y pudendas en este tipo de pacientes. (133)

De la misma forma, se puede usar la RNM para realizar angiografía o para determinar mejor anatomía en el caso por ejemplo del estudio y seguimiento de las placas de Peyronie.

Cáncer de Próstata

La Prostatectomía Radical cualquiera que sea su abordaje (abierto, laparoscópica o robótica) es un procedimiento ampliamente usado para pacientes con cáncer de próstata localizado, este procedimiento tiene una alta incidencia de Disfunción Eréctil en el post-operatorio alcanzando cifras reportadas entre 25-75% (76). Aunque las tasas reportadas en este rango tan amplio han sido similares para cualquier técnica usada, un meta análisis reciente ha mostrado una tendencia más favorable en cuanto a la recuperación de la función eréctil a 12 meses en pacientes llevados

a cirugía robótica en comparación a aquellos llevados a prostatectomía radical retropúbica (77) aunque no se han podido hallar diferencias significativas con la laparoscopia. En términos generales esta incidencia está relacionada estrechamente con la experiencia del cirujano.

Se sabe que las causas de la disfunción eréctil post-prostatectomía radical son multifactoriales (78), ya que interfieren con el mecanismo neurológico que facilita la oxigenación peneana. Este trauma neurológico (neuropraxis) no está bien dilucidado pero se han hecho hipótesis sobre el papel de los retractores, el electrocauterio, la disrupción de tejido neurovascular y la inflamación local generada durante el evento quirúrgico. Esto produce la manifestación aguda, la cual se intensifica con la pérdida de erecciones nocturnas y está marcada por la presencia de TGF β , endotelina 1, y óxido nítrico sintasa inducible así como la reducción de mediadores antifibróticos como la PGE1 y AMPc lo cual produce hipoxia del tejido cavernoso, formación de fibrosis por depósitos de colágeno y apoptosis en las células lisas musculares. (79) Este proceso es el que genera la manifestación crónica de la disfunción eréctil (120, 121).

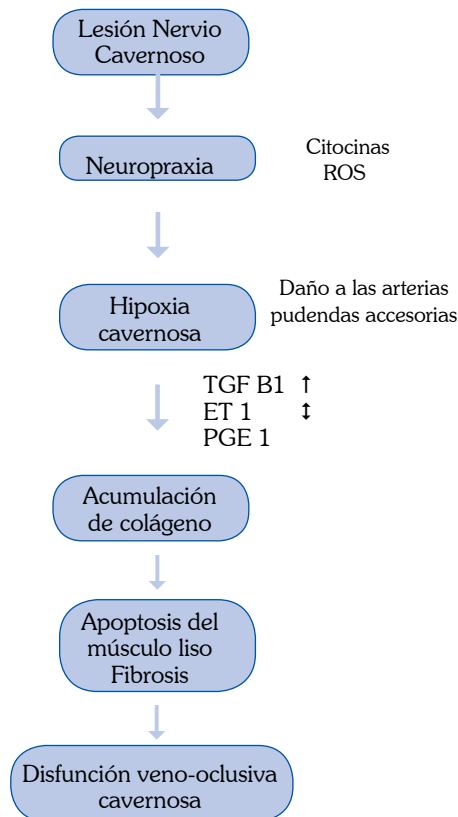
El impacto de la radioterapia y la braquiterapia y otras técnicas usadas como crioterapia aun está subestimado y aunque es reconocido su efecto sobre la disfunción eréctil se cree que puede ser mucho mayor al reportado (80) siendo inclusive mayor el efecto deletéreo sobre la función eréctil que con los tratamientos convencionales debido a un daño multimodal en fascículos neurovasculares, vasculatura peneana y tejido estructural cavernoso.

El manejo del cáncer de próstata con bloqueo hormonal produce igualmente un efecto deletéreo sobre la función sexual no solo en cuanto a la disfunción eréctil sino también en una disminución importante de la libido como es de esperar. Igualmente, no solo en aquellos pacientes en los que realizamos algún tipo de manipulación hormonal sino en los pacientes en post-operatorio o post-radioterapia hay una alteración global en su esfera sexual condicionada por el estrés del diagnóstico de su patología, la percepción de un posible acortamiento peneano o curvaturas secundarias al procedimiento, la depresión que causa la patología y sus comorbilidades y todos los ajustes que debe realizar

en su vida de pareja (81) por lo cual es mandatorio que durante la rehabilitación peneana todos estos tópicos sean evaluados.

Figura 1

El círculo vicioso de la disfunción eréctil post-prostatectomía radical:



Tratamiento:

El objetivo de la terapia debe ser restaurar la satisfacción de la vida sexual y no solo la erección rígida.

Manejo de los factores de riesgo y enfermedades asociadas:

- Asesorar los cambios de estilo de vida (suspensión del consumo de alcohol y tabaco) y el incremento de la actividad física.
- Remisión a los especialistas en casos hipertensión, diabetes o depresión de aparición temprana y, la integración y comunicación con ellos para establecer un tratamiento coordinado.

Identificación y tratamiento de la disfunción eréctil curable:

Es una premisa que la disfunción eréctil puede ser manejada adecuadamente pero en términos generales no es curable. Las causas curables de la disfunción eréctil se limitan a las causas hormonales, la psicógena y la arterial post-traumática en hombres jóvenes. Es por este motivo que estas causas deben identificarse en primera instancia. (80)

Deficiencia de testosterona:

Un meta-análisis de los efectos de la testosterona sobre la función sexual masculina concluyó que el reemplazo de testosterona es un tratamiento

eficaz para los pacientes con DE vasculogénica y déficit de testosterona. (27) Sin embargo, existe la idea de que la respuesta a este tipo de tratamiento disminuye con el tiempo.

El uso de suplemento con testosterona está contraindicado en pacientes con cáncer prostático activo sin tratamiento y en pacientes ya tratados debe ser evaluada muy bien su condición libre de enfermedad antes de ser iniciado, evaluando con el paciente claramente las posibilidades, riesgos y complicaciones del uso de la suplenia, de allí que el tacto rectal y la determinación del antígeno prostático específico (PSA) sean prerrequisito para comenzar la terapia. Los pacientes tratados con suplementos deben ser controlados periódicamente en cuanto a

la eficacia, y también en cuanto a los efectos secundarios en la función hepática (controversial) y la próstata. Otro efecto secundario es la aparición de policitemia.

Un meta-análisis examinó datos de diecisiete estudios controlados con 656 pacientes (grupo de testosterona: 284 sujetos, grupo placebo: 284). Los resultados de este meta-análisis indican que la administración de testosterona a hombres cuyos niveles de testosterona no son bajos, no mejora la función eréctil. Preparaciones de testosterona disponibles en Colombia son: enantato y undecanoato de testosterona (inyectables) y preparado de testosterona gel, de uso tópico.

Esquema de manejo disfunción eréctil Guía Sociedad Colombiana de Urología

<ul style="list-style-type: none"> •* Utilizar el índice Internacional de Función Eréctil, también llamado test IIEF-5 •** Solicitar prolactina solo si presenta: niveles bajos de testosterona, defectos visuales, ginecomastia o disminución de la libido. •*** De acuerdo con la situación clínica y debe solicitarse en caso de disminución de la libido o eyaculación precoz 	Evaluación de la disfunción Eréctil	
	Historia clínica y examen físico. Evaluar riesgo cardiovascular. Considera aplicación de cuestionarios y pruebas adicionales.*	
	Presencia de alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes no controlada • Enfermedad tiroidea no controlada • Desórdenes neurológicos no tratados • Enfermedad psiquiátrica • Trastornos del sueño 	
SI	SO / NO	
	NO	
Tratar condición patológica principal. Ofrecer tratamiento no quirúrgico para DE.	Solicitar niveles de testosterona en la mañana Prolactina ** Perfil Lipídico, Hemoglobina glicosilada, Creatinina, TSH y T4***	
Anormal	Normal	
Si la testosterona es baja obtener prolactina y testosterona en la mañana. Si el perfil lipídico glicemia creatinina es anormal referir al internista. Ofrecer manejo no quirúrgico para la erección y revalorar una vez estas variables estén controladas.	Ver tabla 2	
Testosterona baja y prolactina elevada.	Testosterona baja y prolactina normal	Testosterona Normal

TAC o RNM cerebral descartar tumor hipofisario.	Realizar tacto rectal, examen de mama, solicitar FSH y LH.	Ver tabla 2
	Si el paciente tiene riesgo de cáncer de próstata, mama, riesgo de falla cardiaca congestiva, dislipidemia de difícil manejo, disfunción hepática, policitemia	
NO	SI	
Dar testosterona con suplencia y revalorar niveles a las 4 semanas.	Ver tabla 2	
Si la testosterona está baja aumentar la dosis.	Si la testosterona es normal continuar seguimiento con PSA y TR y perfil lipídico hemograma.	
	Si el paciente a pesar de esto no refiere mejoría de la de ver tabla 2	

Fig. 1 Flujograma de manejo de DE

Esquema de Manejo de Disfunción Eréctil Guía Sociedad Colombiana de Urología Tabla 2

	Paciente es candidato a cirugía vascular para tratar la DE	
	SI/NO	
	SI	NO
	Prueba con agente intracavernoso (una respuesta negativa no descarta DE arteriogénica) o Doppler Dúplex de pene después de prueba con agente intracavernoso. La insuficiencia arterial es usualmente presente cuando la presión de la arteria cavernosa (pico velocidad sistólica) es de <30 cm/s	Ofrecer Terapias de erección asistida farmacológicas o no farmacológicas Inhibidores fosfodiesterasa como primer línea de manejo-dispositivos de bomba de vacío, agentes intracavernosos, prótesis peneana. Según el caso individual.
	Arteriografía de vasos pudendos, cavernosografía, CASOP*	
No insuficiencia veno-oclusiva con estenosis arterial focal y ausencia de enfermedad vascular generalizada.	No anomalía veno-oclusiva o arterial.	No insuficiencia arterial, flujo para mantener >3 ml/min. Caída de presión >45 mm Hg en 30 segundos.
**Revascularización arterial	Ofrecer terapias de erección asistida	**Cirugía para disfunción veno-oclusiva

*CASOP: Presión de oclusión arterial sistólica cavernosa.

** Cirugía vascular arterial y venosa: la calidad de la evidencia en este tipo de tratamiento es limitada debe evaluarse riesgo beneficio e individualizar cada caso.

Fig.2 Flujograma de manejo (DE)

Disfunción eréctil psicógena

Aunque este factor etiológico puro es raro, en algunos casos puede ser útil que tanto el individuo enfermo como su pareja reciban asesoramiento y educación al tiempo con la farmacoterapia. En general, la psicoterapia suele ser prolongada. (27) Se debe tener en cuenta la participación del psiquiatra en algunas situaciones especiales, como:

1. Disfunción eréctil primaria, sin causa orgánica aparente.
2. Fallas con los Inhibidores de la PDE-5 en ausencia de trastornos neurológicos y vasculares (evaluados por los especialistas correspondientes).
3. Antecedente de abuso sexual o trauma sexual, en alguno de los miembros de la pareja.
4. Antecedente de un trastorno depresivo o del afecto no tratado. (29)

Farmacoterapia

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Los Inhibidores de la PDE-5 son antagonistas competitivos de la acción de la PDE-5, que inducen aumento intracelular de los niveles de GMP cíclico en el músculo cavernoso, lo que conlleva a la relajación del músculo liso y a la erección en respuesta al estímulo sexual. En la actualidad en Colombia los 3 agentes de esta clase de venta libre son sildenafil, vardenafil y tadalafil.

Los estudios de preferencia disponibles no muestran diferencias mayores entre las tres moléculas en cuanto a eficacia. De la intensidad de la actividad sexual y de la presencia de efectos secundarios y su duración, depende la preferencia individual por cada uno de los medicamentos disponibles. (62)

Está contraindicado el uso de inhibidores de fosfodiesterasa 5 en hombres que consumen nitratos simultáneamente.

1. Sildenafil:

Fue el primer inhibidor de la PDE-5 clínicamente utilizado en todo el mundo. El inicio de la acción se produce 30-60 minutos después de la administración oral. (30) Un meta-análisis de 11 estudios mostró una tasa de éxito de 76% vs. el 22% del grupo placebo 22%. (31)

Si el sildenafil se toma después de una comida, la absorción se retrasa, se reducen los niveles plasmáticos y por ende su eficacia. Un estudio que examina la interacción entre el alcohol y el sildenafil, que es una combinación frecuente, ha encontrado que el alcohol (0,5 g/kg de peso corporal) no tuvo efecto sobre la farmacocinética del sildenafil.

2. Vardenafil:

El inicio de acción se produce 30 minutos tras la administración oral. (32) Un meta análisis de nueve estudios clínicos aleatorizados controlados recopiló datos de más de 4286 sujetos. La mejoría de las erecciones fue reportada en el 69% del grupo de vardenafil, y 26% del grupo de placebo ($P < 0,00001$). (33, 34)

Vardenafil está contraindicado en los pacientes que toman antiarrítmicos de clase I-A (quinidina, procainamida) o antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona), y en pacientes con QT prolongado. (35)

Las dosis disponibles en Colombia son 5, 10 y 20 mg. La eficacia de vardenafil se disminuye si se toma después de una comida rica en grasas. Un estudio de la interacción entre el vardenafil y el alcohol donde se incluyeron

12 individuos sanos, se encontró que el alcohol (0,5 g/kg de peso corporal) no tenía efecto sobre la farmacocinética del Vardenafil. (36)

3. Tadalafil:

El inicio de acción se produce 30 minutos después de la administración oral, y se mantiene por 36 horas. (37) Esta prolongada duración de la acción es la gran diferencia entre este agente y los dos anteriormente mencionados. Otra característica de Tadalafil es que también inhibe la PDE11. La importancia de la inhibición de la PDE11, que se encuentra principalmente en la próstata, testículo y músculo esquelético, es desconocida.

En un meta-análisis de 5 estudios clínicos aleatorizados, 41% a 81% de 1112 sujetos con insuficiencia renal leve a moderada con DE informaron mejoría de la erección frente al placebo 35%. Se informó además coito exitoso en 73%-80% de 30 min a 36 h después de tomar la tableta de tadalafil. (38) El dolor lumbar es una reacción adversa típica de tadalafil, que ocurre en un 5% de las veces. (39)

En estudios recientes se ha estudiado la administración de tadalafil en pacientes diabéticos con disfunción eréctil solo y en asociación con losartán, encontrando que este puede mejorar la función eréctil y que la asociación es más efectiva que la monoterapia. (90)

Las dosis disponibles en Colombia son de 5, y 20 mg. La absorción de tadalafil se ve afectada muy poco por las comidas. La interacción entre el alcohol y el tadalafil se examinó en un estudio de alrededor de 100 sujetos y llegó a la conclusión de que el alcohol (0,6 g/kg de peso corporal) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del Tadalafil. (40)

La eficacia y la tolerabilidad de estos tres agentes se han estudiado en diferentes ensayos comparativos que han pretendido identificar la superioridad de alguno de estos medicamentos sin lograr identificar superioridad entre uno y otro.

Los pacientes se deben aconsejar con cuidado en el uso óptimo de la medicación. Por lo tanto se debe recomendar el uso repetido del medicamento incluso después de una falla de respuesta a la medicación. No debe llamarse fracaso terapéutico hasta no valorar los factores

asociados que puedan explicar este fracaso.

En un estudio de 236 pacientes referidos por su médico general, debido a la aparente falta de respuesta al sildenafil, se encontró que 98 sujetos (41,5%) respondieron después de re-educación mediante videos y material escrito. La razón del 81% de los fracasos del tratamiento inicial fue el uso inadecuado (después de una comida pesada, sin la estimulación sexual, en un momento no propicio, en casos de intento único). (41)

La tasa de recuperación de los fracasos al tratamiento inicial, son del orden del 42%-59%, lo que indica que la mitad de estos pacientes pueden ser rescatados con re-educación. (42)

La Asociación Europea de Urología define en consecuencia que se requiere un mínimo de cuatro dosis fallidas para diagnosticar el fracaso terapéutico. Se han descrito tasas de deserción hasta del 57% en 3 años. (43)

Reacciones adversas:

El uso concomitante de inhibidores de la PDE-5 y nitratos disminuye la presión arterial a cifras peligrosas; por lo tanto está contraindicada esta combinación. Se recomienda precaución cuando se administra un inhibidor de PDE-5 en conjunto con un bloqueador alfa, ya sea para el tratamiento de la hipertensión o para la hiperplasia prostática benigna, debido a la posible potenciación del efecto hipotensor, por lo que se aconseja titular este último. (44).

Los inhibidores de la PDE-5 tienen reacciones adversas específicas de clase. Algunas reacciones adversas típicas son dolor de cabeza, dispepsia, enrojecimiento facial, congestión nasal, y alteraciones visuales en la percepción de los colores, causada por la inhibición de la PDE6. Estas reacciones adversas suelen ser leves a moderadas, y transitorias.

Otra reacción adversa es la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) que se reportó por primera vez en el 2000, y atrajo la atención en 2005. La NOIA-NA es una enfermedad que afecta el nervio óptico, de etiología desconocida, que se presenta como un defecto del campo visual repentino y dolor (generalmente unilateral). A menudo se observa

por primera vez al despertar. El examen del fondo de ojo revela hallazgos de edema del nervio óptico. La incidencia anual en los caucásicos es de 2,3 a 10,2 por cada 100.000. (45-47) No existen tratamientos eficaces o medidas preventivas para esta condición. Los objetivos del tratamiento son prevenir el aumento del daño del ojo afectado, y proteger al no afectado. Los pacientes deben ser informados de esta reacción adversa, y aconsejados para consultar a un oftalmólogo si experimentan cualquier perturbación visual.

Tratamiento de uso diario:

Desde 2005 numerosos estudios se encuentran en la literatura sobre el uso crónico de los inhibidores PDE-5 en modelos animales, sugiriendo un evento benéfico o aun preventivo en las alteraciones estructurales del tejido cavernoso bajo diversas condiciones, bien sea solo por edad o enfermedades crónicas con conocido efecto deletéreo sobre el tejido eréctil; aunque en los humanos no se encuentran estudios que puedan identificar este mismo efecto debido a que sería necesario la invasión y extracción de tejido ya en riesgo, si se ha intentado evaluar de forma indirecta el beneficio del uso diario de estos medicamentos basándose en el IIEF-EF, calidad de vida y en términos generales la posibilidad de terminar con éxito una relación sexual.

En los primeros artículos reportados sobre tadalafilo 20 mg a demanda o 10 mg diarios se encontró que las dos presentaciones del medicamento mejoraron significativamente el dominio de función eréctil del IIEF desde la base pero además se mostró que el cambio desde la base fue significativamente mayor para la dosis diaria que para la dosis a demanda ($P < 0,05$) y la relación sexual fue exitosa en 69% y 84% respectivamente partiendo con un 30% basal ($P < 0,001$). (91) Posteriormente los estudios se enfocaron en determinar cuál era la dosis que más se ajustaba a los requerimientos del paciente, y que tuviera el mejor resultado posible con los menores efectos secundarios, estos estudios dependientes de dosis no fueron comparativos con brazo a demanda, sin embargo ratificaron la eficacia del medicamento para toma crónica. (92-93)

No solamente se han realizado estudios con tadalafilo en uso crónico, un estudio doble ciego controlado con placebo en grupos paralelos en

pacientes con disfunción eréctil de leve a moderada tratados con vardenafilo 10 mg diarios vs. placebo a demanda o placebo diario vs. vardenafilo 10 mg a demanda encontró que el vardenafilo diario no produce efectos sostenidos en la función eréctil diferentes a los de la dosis a demanda (94), sugiriendo que los IPD5 no tendrían un efecto adicional en su uso crónico que aquellos que se dan por evento, siendo este un hallazgo persistente en la mayoría de los estudios iniciales, sin embargo, dos estudios adicionales en tadalafilo y uno realizado con sildenafil (95, 96, 97) más recientes aunque en un número menor de pacientes, demostraron que los medicamentos suministrados de forma crónica no solo tendrían el beneficio inmediato sobre la función eréctil sino además tendrían un efecto permanente tras suspender el medicamento sobre la erección.

En resumen, aunque el medicamento suministrado de forma crónica no ha demostrado en forma consistente en la literatura el beneficio a largo plazo sobre la función erectiva; tiene una gran efectividad sobre la función eréctil, con una tasa muy baja de efectos secundarios y debería pensarse como primera línea no solamente en aquellos pacientes en los que sospechemos un origen vascular en la disfunción eréctil, sino además en aquellos pacientes que tienen una frecuencia sexual elevada y desean mantener su espontaneidad en la relación sexual. La duración del tratamiento debe ser revaluada periódicamente en cada paciente al igual que la dosis final.

Tratamientos locales:

Inyección intracavernosa:

Esto implica la inyección de prostaglandina E1 (PGE1) en el cuerpo cavernoso. La dosis habitual es de 5-20 mg de PGE1 disuelto en 1 ml de solución salina fisiológica. La PGE1 actúa produciendo un aumento de Adenosín Monofosfático Cíclico (MPc) que conduce a la rigidez peneana. No precisa estimulación sexual e induce rigidez peneana entre los 5 y 10 minutos subsiguientes. La administración intracavernosa de PGE1 produce rigidez adecuada para la penetración en más del 73% de los pacientes con DE orgánica.

La triple asociación de papaverina, fentolamina y PGE1 ha demostrado una eficacia entre el 80% y el 92%. (50) Este tratamiento presenta a

su vez alta tolerabilidad. Los principales efectos adversos son de naturaleza local, dolor (50%) y rara vez priapismo (que se inicia de alto flujo y puede desembocar en la forma isquémica, 1%), placas fibróticas de la albugínea y los cuerpos cavernosos (2%) con el uso crónico y el hematoma o hemorragia subcutánea (8%). (50)

Una erección rígida descarta alteración venooclusiva pero no descarta insuficiencia arterial como causa de la disfunción eréctil cuando se realiza el test con agente intracavernoso.

Dispositivos de constricción al vacío:

Estos dispositivos de presión negativa causan estasis de sangre en los cuerpos cavernosos que se mantiene allí gracias a la aplicación de

un torniquete de caucho en la base del pene, para alcanzar una erección.

Aunque no es una erección fisiológica, el pene adquiere rigidez suficiente, capaz de permitir la penetración vaginal en el 90% de los casos. Las tasas de satisfacción varían ampliamente del 27% al 94%. (51) Dentro de los efectos no deseados se incluyen dolor en el pene y entumecimiento, hemorragia subcutánea y problemas eyaculatorios. La terapia anticoagulante es una contraindicación relativa para el uso de un dispositivo de erección al vacío.

En conclusión se pueden acoger algunas conclusiones de las guías Europeas sobre disfunción eréctil:

	Nivel	Grado
Cambios en estilo de vida y modificación de factores de riesgo debe preceder o acompañar el tratamiento de la DE.	1a	A
Los tratamientos pro erección deben ser suministrados lo más tempranamente posible después de PR.	1b	A
Cuando se encuentre una causa curable de DE debe ser tratada primero.	1b	B
Los IPDE5 son la primera línea de tratamiento.	1a	A
La prescripción incorrecta y la pobre educación del paciente son las principales causas de falla de respuesta a los IPDE5.	3	B
La inyección intracavernosa es la segunda línea de tratamiento.	1b	B
La prótesis peneana es la tercera línea de tratamiento.	4	C

Adaptado Guía Europea de Disfunción Sexual Masculina, 2013.

Rehabilitación peneana después del tratamiento de cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el más frecuente de los cánceres (independientemente de los cánceres de piel) en la población masculina y la segunda causa de mortalidad por cáncer sobrepasada solamente por el cáncer gástrico aumentando su incidencia y triplicando la mortalidad por cáncer de próstata en los últimos 30 años en Colombia (datos extractados de la Liga Contra el Cáncer) datos que se correlacionan con aquellos reportados en el mundo.

Debido a la variabilidad de aparición y progresión del cáncer de próstata, este es susceptible de múltiples aproximaciones y manejos en intento curativo llevando a una tasa de mortalidad por cáncer de próstata de aproximadamente

el 16% siendo entonces la calidad de vida y el tratamiento de los efectos originados por los manejos instaurados un punto clave sobre el que la literatura se ha volcado. (98) La disfunción eréctil es un evento adverso potencial frecuente en los pacientes tratados por cáncer de próstata siendo reportada en la literatura una incidencia variable entre el 30% y 87% (99, 100, 101). Las tasas de disfunción eréctil han sido reportadas progresivamente en valores más bajos debido a la mejoría en el conocimiento de la anatomía (102) y la introducción de técnicas preservadoras de los paquetes vasculonerviosos por Walsh et al. Y otras modificaciones a la técnica, así como abordajes mínimamente invasivos como la laparoscopia o la prostatectomía laparoscópica asistida por robot.

El término rehabilitación peneana fue usado por primera vez en el 2006 por Brigantiy se define como el tratamiento médico al momento o después de la prostatectomía radical para mejorar la restauración de la función eréctil. (103) El concepto de la rehabilitación peneana se basa en toda la investigación realizada sobre la hipoxia en el tejido cavernoso que ocurre al perderse las erecciones espontáneas con atrofia peneana, disfunción veno-oclusiva y apoptosis del músculo liso descritas en parágrafos anteriores.

La documentación de la disfunción eréctil post-prostatectomía radical es muy dispendiosa ya que el periodo de recuperación varía de 24 a 40 meses (104) y su recuperación es un proceso multifactorial que depende de la edad del paciente, sus patologías de base, el estado de su función eréctil previo a la cirugía, la técnica quirúrgica, el tipo de abordaje y la experiencia del cirujano. El concepto de rehabilitación peneana va mucho más allá del simple manejo de la disfunción eréctil, es un concepto innovador que implica la mejoría de la función sexual. (105)

Papel de los Inhibidores PDE-5

El uso de los inhibidores PDE-5 se justifica en los pacientes post-prostatectomía radical ya que estos incrementan los valores de Guanosín Monofosfato Cíclico (cGMP) lo cual a su vez produce un efecto antifibrótico en el tejido cavernoso. La producción del cGMP es dependiente del óxido nítrico (NO). Dado que la producción del NO por la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) está deteriorada después de la cirugía el NO es producido principalmente por la inducción de la isoforma de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) y la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). El uso a largo plazo de los IPDE5 puede amplificar la vía de señalización del NO deprimido, disminuyendo por ende la hipoxia y el proceso fibrótico. (112)

Es decir en términos generales:

1. Prevención del daño endotelial.
2. Prevención de las alteraciones en músculo liso.
3. Preservación del perfil de relajamiento del músculo liso.
4. Neurodegeneración.
5. Oxigenación cavernosa independiente de erección. (98)

Los inhibidores PDE-5 deben ser usados como manejo de primera línea en rehabilitación peneana y aunque la literatura científica disponible muestra tanto resultados positivos con terapia diaria como resultados no estadísticamente significativos en relación con el uso a demanda, basándose en la teoría de la hipoxia como generador del riesgo al perder las erecciones nocturnas, está indicado el uso diario del medicamento en el post operatorio. (106) Existen diferentes esquemas que generalmente comienzan al momento del retiro de la sonda antes de terminar el primer mes postoperatorio (POP).

1. Sildenafil 50–100 mg diarios. (106–107)
2. Vardenafilo 20 mg 3 veces por semana. (108)
3. Vardenafilo 5-10 mg diarios. (116)
4. Tadalafilo 20 mg inter-diario. (115)
5. Tadalafilo 5 mg diario. (113-114)

Existe gran cantidad de literatura sobre sildenafil a demanda y de uso permanente a diferentes dosis y de tadalafilo que tienden en su mayoría a reportar el beneficio del uso crónico sobre demanda en rehabilitación peneana, la literatura sobre vardenafilo no ha demostrado su beneficio en uso permanente sobre uso a demanda. (94)

Inyección intracavernosa y dispositivos de vacío:

Las inyecciones intracavernosas y el dispositivo de vacío pueden ser usados también como tratamiento de primera línea ya que su mecanismo de acción no es dependiente de una transmisión neural indemne (109), algunos estudios indican debido a esta característica, que los primeros meses del postoperatorio debería usarse estos dispositivos o inyecciones antes de comenzar con medicamento oral. El estudio más citado para justificar su uso es el de Montorsi y colaboradores (117) iniciando su uso a demanda un mes después de cirugía preservadora de paquetes neurovasculares reportó una alta tasa de recuperación de erecciones espontáneas después de 6 meses comparado con aquellos pacientes que no tuvieron ningún tratamiento (67% frente a 20% respectivamente), aunque fue un estudio criticado por no presentar control con placebo y tener definiciones de “recuperación” diferentes en los dos grupos, tiene unos datos valiosos con una radical diferencia entre hacer una intervención terapéutica y no hacerla. Igualmente estos

hallazgos han sido corroborados posteriormente con otros estudios. En cuanto a los dispositivos de vacío existen estudios donde se evaluó la mejoría en las erecciones espontáneas con su aplicación diaria sin encontrar datos concluyentes sobre erecciones espontáneas pero sí se encontró una diferencia significativa en la percepción de disminución del tamaño del pene (23% reportaron acortamiento en el grupo de dispositivo vs. 60% en el grupo sin dispositivo de vacío). (118)

En estudios recientes de rehabilitación peneana en pacientes después de PR asistida por robot se encontró que el escenario ideal es uso de IPDE-5 asociado a dispositivos de vacío. (110)

La rehabilitación peneana es cada vez una conducta más adoptada y seguida por la comunidad urológica en el mundo debido al alto número de pacientes que ven alterada su calidad de vida no solo por el cáncer sino por las consecuencias que su tratamiento conlleva, independientemente de que no haya una evidencia irrefutable de su beneficio, nos da la oportunidad de lograr algún beneficio para el paciente. Muchas variables afectarán el resultado final de la rehabilitación como la edad, el estado previo, las comorbilidades asociadas, el tipo de abordaje, la experiencia del cirujano, la preservación nerviosa realizada. La mayoría de urólogos comienza la rehabilitación tempranamente en el POP al retirar la sonda e inician con IPDE-5 aunque también pueden ser usados de primera línea los dispositivos de vacío y la terapia intracavernosa. El resultado final puede no identificarse sino hasta después de 2 años de cirugía en donde se reflejará el esfuerzo previo realizado para preservar la oxigenación peneana. La mayor limitante de la rehabilitación son sus costos y la baja adherencia de los pacientes al no ver un resultado inmediato. (105-111)

CONCLUSIONES SOBRE REHABILITACIÓN PENEANA

1. Los pacientes deben ser advertidos que puede tomar como mínimo 2 años llegar a su máxima función sexual.
2. Aunque la hipoxia asociada a la flacidez puede contribuir a la DE, la etiología de la DE después de una prostatectomía radical es multifactorial.
3. Existen gran cantidad de estudios sobre el efecto de la inducción de erección artificial bien

sea con IPDE-5, medicamentos vasoactivos intracavernosos o intrauretrales, dispositivos de vacío, etc., todos con diferentes hallazgos pero en términos generales mostrando un beneficio sobre la función sexual global, luego es mejor realizar rehabilitación peneana que no hacerla.

4. Hay datos limitados sobre la terapia intracavernosa, pero si parece tener un efecto benéfico sobre la reaparición de las erecciones espontáneas.
5. No es claro si los dispositivos de vacío tienen un efecto real sobre la aparición de erecciones espontáneas en pacientes en postoperatorio de prostatectomía radical, pero si hay minimización el posible efecto del acortamiento peneano es probablemente disminuir la fuga venosa.
6. La mejoría global de la función de la célula endotelial observada con la administración crónica de IPDE-5 determina un papel en este grupo de pacientes con neuropraxia después de prostatectomía radical preservadora de nervios. (119-120)
7. Aunque no hay un esquema específico de medicamento o dosis se aconseja usar IPDE-5 de forma crónica en primera línea con o sin dispositivo de vacío. El uso de los agentes intracavernosos puede ser usado de primera línea o de segunda línea tras la falla del medicamento oral.
8. Pese al gran número de posibles aproximaciones de rehabilitación, estos deben considerarse solo como estrategias y no como una guía, ya que no hay evidencia incontrovertible. (122)
9. No siempre es posible regresar al estado basal en que se encontraba la erección antes de la cirugía.
10. El uso de las prótesis peneanas deberá entonces aconsejarse a los pacientes que hayan fallado a este tratamiento después de cómo mínimo 2 años de manejo.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía vascular:

Bajo criterios estrictos la cirugía vascular continúa reservada para aquellos pacientes jóvenes con un antecedente claro de trauma pélvico.

Expresado en términos generales sería en hombres jóvenes con disfunción endotelial focal y ausencia de disfunción endotelial sistémica.

En esta modalidad de tratamiento el éxito esperado se aproxima al 50%; donde el 30% presentarán erecciones espontáneas suficientes para penetrar y el 20% necesitarán tratamiento adyuvante con inhibidores de PDE-5 o agentes vaso-activos. La respuesta positiva es más esperable en pacientes no fumadores. De todas maneras la calidad de la evidencia en este tipo de tratamiento vascular es limitada, debido a la falta de aleatorización, a los seguimientos insuficientes y a las diferentes técnicas descritas. De allí, que la cirugía vascular deba considerarse un procedimiento experimental tanto en las técnicas de revascularización con la arteria epigástrica, como en las formas endovasculares de angioplastia intraluminal. (65)

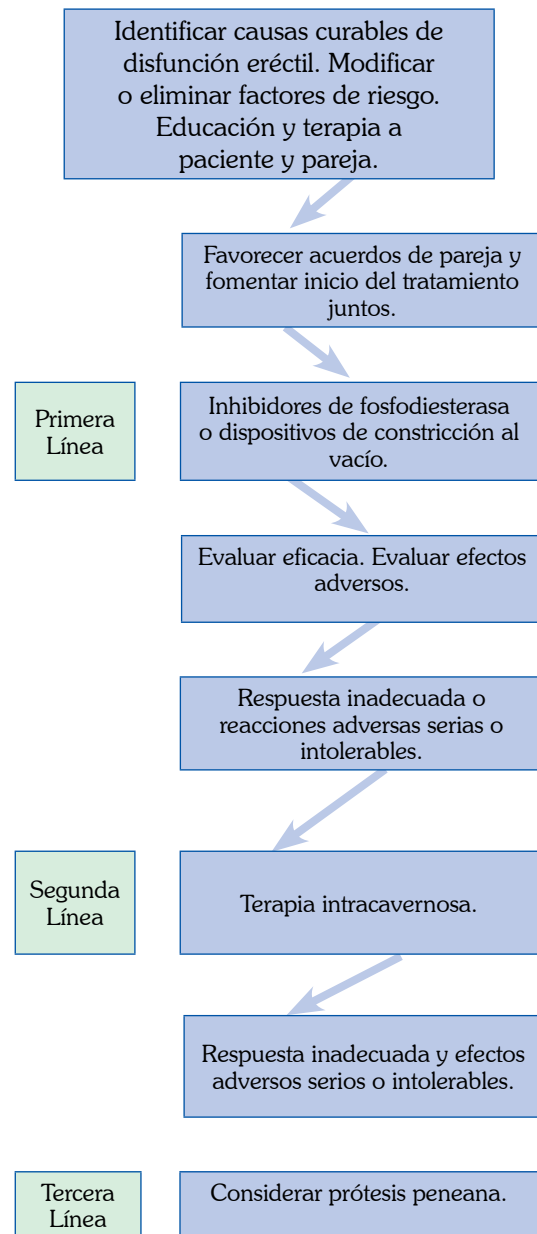
Prótesis peneanas

El consenso general ubica esta modalidad de tratamiento en tercera línea. Por tratarse de un procedimiento invasivo e irreversible, debe limitarse a quienes tienen un componente orgánico severo irreversible, refractario a los tratamientos orales e intracavernosos. (73)

Aún en estudios que incluyen disfunción eréctil primaria se describe notable mejoría de los cuestionarios IIEF-5 y QOL. (63) El índice de satisfacción en el hombre y la pareja se encuentra por encima del 90%. (66) Las complicaciones (infección, erosión, perforación, falla mecánica y dolor) no son comunes en seguimientos a 5 años. Las infecciones ocurren según el tipo paciente y su comorbilidad asociada, entre el 1% y el 5%, de acuerdo con diferentes series. (52)

Múltiples publicaciones confirman que se trata de una alternativa eficiente y segura, que conduce a altas tasas de satisfacción. Los modelos disponibles en Colombia consisten en prótesis maleables: más económicas, menos sujetas a fallas mecánicas, pero que tienen el inconveniente de que producen una erección sostenida, que disminuye el grado de satisfacción. Por otro lado, se dispone también de prótesis inflables de tres componentes, actualmente los modelos más recomendados. Existen diferencias puntuales entre las marcas presentes en el mercado que determinan en muchos casos la selección. Están

sujetas a problemas mecánicos hidráulicos, y a las complicaciones ya mencionadas.



El Futuro

Los avances en la medicina actual en la terapia medicamentosa aunque excelentes y prometedores no cumplen los objetivos de un tratamiento ideal. El tratamiento debe ir más allá, en la búsqueda de la cura de la patología y el restablecimiento de la función sexual masculina. Se aproximan grandes avances no solo en el área

farmacológica sino igualmente en terapia génica, tratamiento con células madre e ingeniería tisular

para la regeneración de la célula endotelial y la recuperación del tejido cavernoso.

Bibliografía:

1. Lue T, Basson R., Rosen R., Guiliano F. & Khoury S. (2004). *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in men and Women*. Health productions. Paris: editorial.
2. Morillo L.E., Diaz J., Estevez E., et al. (2002). Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador and Venezuela: a population based study (DENSA). *Int. J Impot. Res. J of Sexual Medicine*. 2002; 14 Suppl 2:S10-18.
3. Feldman HA, Golstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Result of the Massachusetts Male Aging Study *J Urolo* 1994; 151: 54-61.
4. Feldman H. A., Johannes C. B., Derby C. A. et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev. Med.* 2000; 30: 328-38
5. Tengs TO, Osgood ND. The link between smoking and impotence: two decades of evidence. *Prev. Med.* 2001; 32: 447-52
6. Hirshkowitz M, Arcasoy MO, Karacan I, Williams RL, Howell JW. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology* 1992; 39: 101-7
7. Hirshkowitz M, Arcasoy MO, Karacan I, Williams RL, Howell JW. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology* 1992; 39: 101-7
8. Sun P, Swindle R. Are men with erectile dysfunction more likely to have hypertension than men without erectile dysfunction? A naturalistic national cohort study. *J. Urol.* 2005; 174: 244-
9. Weinhardt LS, Carey MP. Prevalence of erectile disorder among men with diabetes mellitus: comprehensive review, methodological critique, and suggestions for future research. *J. Sex Res.* 1996; 33: 205-14
10. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J. Urol.* 2004; 171: 2341-5
11. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HA, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 930-7
12. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement of erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J. Urol.* 2004; 172: 255-8
13. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HA, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 930-7
14. Rizvi K, Hampson JP, Harvey JN. Do lipid lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. *Fam. Pract.* 2002; 19: 95-8
15. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ, for the Urologic Diseases in America Project. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 207-12
16. 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; 56: 302-6
17. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 161-8
18. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom. Med.* 1998; 60: 458-65
19. Tarcan T, Azadzi KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br. J. Urol.* 1998; 82 (Suppl 1): 26-33

19. Van Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int.* 2005; 95:
20. Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1059–64
21. Jung JH, Jae SU, Kam SC et al. Correlation between lower urinary tract symptoms(LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: Impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med.* 2009; 6 (8): 2299-304)
22. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22–6
23. Estudio COBRA, Montorsi- 2006)-Londoño(*Miner Mayo Clinic Proc-* 2009, Thompson *JAMA* 2005).
24. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 175–81
25. Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 313–21
26. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin. Endocrinol.* 2005; 63: 381–94
27. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol. Clin. North Am.* 2001; 28: 309–20
28. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol. Clin. North Am.* 2001; 28: 309–20
29. Althof SE, Rosen R, Rubio-Aurioles E et al. Psychologic and interpersonal aspects and their management. In: Porst H, Buvat J (eds). *Standard Practice in Sexual Medicine.* Blackwell Publishing, Malden, 2006; 18–30
30. Eardley I, Ellis P, Boolell M, Wulff M. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53 (Suppl 1): S61–5
31. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nehra A. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in clinical populations: an update. *Urology* 2002; 60 (2 Suppl 2): 12–27
32. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G et al. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003; 61: 8–14
33. Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbaliás G. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. *Int. J. Impot. Res.* 2004; 16: 470–8 (level I).
34. Stief C, Porst H, Sáenz De Tejada I, Ulbrich E, Beneke M, Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability with vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58: 230–9
35. Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 313–21
36. Interaction with Alcohol. *Levitra interview form August 2007, 7th edn.*
37. Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int. J. Impot. Res.* 2002; 14 (Suppl 1): S57–64
38. Brock GB, McMahon CG, Chen KK et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J. Urol.* 2002; 168: 1332–6
39. Kloner RA, Jackson G, Hutter AM et al. Cardiovascular safety update of Tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1778–84
40. Safety Interaction with Alcohol. *Cialis interview form September 2007.*
41. Atiemo HO, Szostak MJ, Sklar GN. Salvage of sildenafil failures referred from primary care physicians. *J. Urol.* 2003; 170: 2356–8

42. Barada J. Salvage of 'sildenafil (Viagra) failures' benefits of patient and retreatment with sildenafil. *Int. J. Impot. Res.* 2001; 13 (Suppl 4):S49-50
43. Jiann BP, Yu CC, Su CC, Tsai JY. Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it. *Int. J. Impot. Res.* 2006; 18: 146-9
44. Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 313-21
45. RL, Kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology* 2000; 55: 950 .
46. King SH, Hallock M, Strote J, Wessells H. Tadalafil-associated priapism. *Urology* 2005; 66: 432
47. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J. Neuroophthalmol.* 1994; 14: 38-44
48. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1997; 123: 103-7
49. PORST H.: The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide. *J Urol* 1996; 155: 802
50. Linet OI, Ogrinc FG, for the Alprostadil Study Group. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 873-7
51. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J. Urol.* 1997; 15: 78-82
52. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol. Clin. North Am.* 2001; 28: 355-62
53. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22-6
54. Cunningham G Testosterone replacement therapy for late onset hypogonadism *Nat rev Urol* 2006 3:260:267
55. Swerdloff RS Bhasin S, Blackman MR et al. Summary of the consensus session from the 1 annual andropause consensus Endocrines society press 2000 pp 1-6
56. (Corona J Sex Med. 2007.) Andrologia-Inter J of Andrology- Venetikou-2008).
57. (J of Endocrinology. Krasas Mayo 2008 . J. Endocrinology 2005- Carani Cesar Diciembre 2005)
58. (Pohjantahti-maaros H, Palomaki A, Hartikainen J. Erectile dysfunction, physical activity and metabolic syndrome: differences in markers of atherosclerosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2011; 11: 36.
59. (Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extend of coronary vessels involvement: the COBRA Trial, *Eur. Heart J.* 2006; 27 (22):2632-9.
60. Miner MM. Erectile dysfunction and the "window of curability": a harbinger of cardiovascular events. *Mayo Clin. Proc.* 2009;84(2): 102-4.)
61. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular diseases. *JAMA.* 2005; 294 (23): 2996-3002.)
62. Yuan J, Zhang R, Yang Z et-al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. Urol.* 2013;63 (5): 902-12.)
63. Babaei AR, Safarinejad MR, Kolahi AA. Penile revascularization for erectile dysfunction a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Urol. J.* 2009; 6 (1): 1-7.
64. Zhu YC, Zhao JL, Wu YG et al. Clinical features and treatment options for Chinese patients with severe primary erectile dysfunction. *Urology.* 2010; 76(2):387-90)
65. Babaei AR, Safarinejad MR, Kolahi AA. Penile revascularization for erectile dysfunction a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Urol. J.* 2009; 6 (1): 1-7. REPETIDA OJO REVISAR
66. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med.* 2012.; 9(6):1715-21)

67. Broderick Ga: color dúplex Doppler ultrasound: penile blood flow study. Male infertility and sexual dysfunction Ed. WJG Hellstrom New York: Inc 1997 367-395
68. Pohjantahti-maaroos H, Palomaki A, Hartikainen J. Erectile dysfunction, physical activity and metabolic síndrome: differences in markers of atherosclerosis. BMC Cardiovasc. Disord. 2011; 11: 36.
69. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extend of coronary vessels involment: the COBRA Trial, Eur. Heart J. 2006; 27 (22):2632-9. REPETIDO
70. Miner MM. Erectile dysfunction and the “window of curability”: a harbinger of cardiovascular events. Mayo Clin. Proc. 2009;84(2): 102-4.) REPETIDO
71. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsecuent cardiovascular diseases. JAMA. 2005; 294 (23): 2996-3002.) REPETIDO
72. Zhu YC, Zhao JL, Wu YG et al. Clinical features and treatment options for Chinise patients with severe primary erectile dysfunction. Urology. 2010; 76(2):387-90
73. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, et al. A survey of patientes with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frecueny of intercourse and analysis of implant durability. J Sex Med.2012.; 9(6):1715-21)
74. DeBusk R, Dorry Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE et al. Management of Sexual Dysfunction in Patients With Cardiovascular Disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000;86(2):175?181.
75. Avaroni V, Fritsch Neves M. Review Article. Erectile Dysfunction and Hypertension: Impact on Cardiovascular Risk and Treatment. International Journal of Hypertension Volume 2012, Article ID 627278, 11 pages
76. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of Life and satisfaction with outcome among prostatecancer survivors. N Eng J Med 2008 Mar;358 (12): 1250-61
77. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Sep;62 (3): 418-30
78. DJ Moskovic, BJ Miles, LI Lipshultz, M Khera. Emerging concepts in erectile preservation following radical prostatectomy: a guide for clinicians. Int J Imp Res (2011) 23, 181–192
79. Jae Saog Hyun. Prostate Cancer and Sexual Function. World J Mens Health 2012 Aug 30(2): 99-107
80. Wespes E, Eardley I., Giuliano F., et al. Male sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. EAU, Update March 2013
81. Chung E., Brock G., Sexual Rehabilitation and Cancer Survivorship: A State of Art Review of Current Literature and Management Strategies in Male Sexual Dysfunction Among Prostate Cancer Survivorsjsm. J Sex Med 2013;10 (suppl 1):102–111
82. Campbell_Walsh_Urology_10th_Edition. SECTION XVI q Prostate. Chapter 93-94
83. Peltiera A., Van Velthovena R., Roumeguerb T. Current management of erectile dysfunction after cancer treatment. Current Opinion in Oncology 2009, 21:303–309
84. Athanasios Manolis & Michael Doumas. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. Curr Hypertens Rep (2012) 14:285–292
85. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hyperten- sive men. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34:327–31.
86. Nehra A.Jackson G, Miner M, Kevin L, et al. Diagnosis and Treatment of Erectile Dysfunction for Reduction of Cardiovascular Risk benefits. J of Urol Vol. 189, 2031-2038, June 2013
87. Scranton RE, Goldstein I, and Stecher VJ. Erectile dysfunction diagnosis and treatment as a means to improve medication adherence and optimize comorbidity management. J Sex Med 2013;10:551–561.
88. Bohm M., Baumhakel M., Teo K., Sleight P., et al Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events in High-RiskPatients Receiving Telmisartan, Ramipril, or Both. The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/ TRANSCEND) Trials. Circulation. 2010;121:1439-1446.

89. Glenn N. Levine, Elaine E. Steinke, Faisal G. Bakaeen, et al. Sexual Activity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1058-1072;
90. Y Chen, S Cui, H Lin, Z Xu, W Zhu, L Shi, R Yang, R Wang and Y Dai. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial, *International Journal of Impotence Research* (2012) 24, 217--220
91. 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.
92. Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. 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.
93. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, et al. 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.
94. Zumbé J, Porst H, Sommer F, et al. Comparable efficacy of once-daily 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.
95. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005 Feb;47(2):214-20.
96. Aversa A, Greco E, Bruziches R, et al. 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.
97. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008 Jan;25(1):37-44
98. Mulhall JP, Bivalacqua TJ, and Becher EF. Standard operating procedure for the preservation of erectile function outcomes after radical prostatectomy. *J Sex Med* 2013;10:195–203.
99. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 2011;306:1205–14.
100. Burnett AL. Erectile dysfunction following radical prostatectomy. *JAMA* 2005;293:2648–53.
101. Tal R, Alphs HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: A meta- analysis. *J Sex Med* 2009;6:2538–46.
102. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;177:1632–5. 4
103. Magheli, A. & Burnett, A. L. Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment. *Nat. Rev. Urol.* 6, 415–427 (2009);
104. Rabbani, F., Stapleton, A. M., Kattan, M. W. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J. Urol.* 164, 1929–1934 (2000).
105. Tal R, Teloken P, and Mulhall JP. Erectile function rehabilitation after radical prostatectomy: practice patterns among AUA members. *J Sex Med* 2011;8:2370–2376.
106. Padma-Nathan H, McCullough A, Giuliano F, et al. Postoperative nightly administration of sildenafil citrate significantly improved the return of normal spontaneous erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 4:375.
107. Mulhall J, Land S, Parker M, et al. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2005; 2:532–542.
108. Gallo L, Perdona S, Autorino R, et al. Recovery of erection after pelvic urologic surgery: our experience. *Int J Impot Res* 2005; 17:484–493.
109. Kendircia M, Bejmab J., and Wayne J.G. Hellstromc. Update on erectile dysfunction in prostate cancer patients. *Current Opinion in Urology* 2006, 16:186–195
110. Basal S., Wambi Chris., Acikel C., Gupta M., Badani K. Optimal strategy for penile rehabilitation after robot-assisted radical prostatectomy based on preoperative erectile function. 2012 *BJU International* 111, 658–665

111. Teloken P, Mesquita G, Montorsi F, and Mulhall J. Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: Practice patterns among ISSM practitioners. *J Sex Med* 2009;6:2032–2038
112. Hatzimouratidis K., Burnett A., Hatzichristou D., McCullough A., Montorsi F., Mulhall Collaborative Review – Prostate Cancer Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Critical Analysis of the Basic Science Rationale and Clinical Application. *European Urology* 55 (2009) 334–347
113. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008;101:203–10.
114. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med* 2006;3:419–31.
115. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:924–31.
116. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1278–83.
117. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomised trial. *J Urol*. 1997;158:1408-1410.
118. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, et al. 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;18: 77-81.
119. Joseph E. Dall’Era, MD, Jesse N. Mills, MD, Hari K. Koul, MD, Randall B. Meacham, MD Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Important Therapy or Wishful Thinking? *Rev Urol*. 2006;8(4):209-215
120. John P. Mulhall Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Current Opinion in Urology* 2008, 18:613–620
121. Salonia A., Burnett A., Graefen M., et al., Prevention and Management of Postprostatectomy Sexual Dysfunctions Part 1: Choosing the Right Patient at the Right Time for the Right Surgery *EUROPEAN UROLOGY* 62 (2012) 261–272
122. Salonia A., Burnett A., Graefen M., et al., Prevention and Management of Postprostatectomy Sexual Dysfunctions Part 2: Recovery and Preservation of Erectile Function, Sexual Desire, and Orgasmic Function. *EUROPEAN UROLOGY* 62 (2012) 273–286
123. Aversa A, and Sarteschi LM. The role of penile color-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:1437–1447.
124. James Halls, Gareth Bydawell, Uday Patel. Erectile dysfunction: the role of penile Doppler ultrasound in diagnosis. *Abdom Imaging* (2009) 34:712–725
125. D Golijanin, E Singer, R Davis, S Bhatt, A Seftel and V Dogra Doppler evaluation of erectile dysfunction – Part 1. *International Journal of Impotence Research* (2007) 19, 37–42
126. D Golijanin, E Singer, R Davis, S Bhatt A Seftel and V . Doppler evaluation of erectile dysfunction – Part 2 *International Journal of Impotence Research* (2007) 19, 43–48
127. Kim ED, Blackburn D, McVary KT. Post-radical prostatectomy penile blood flow: assessment with color Doppler ultrasound. *J Urol* 1994; 152: 2276–9
128. M. Bertolotto *MEDICAL RADIOLOGY Diagnostic Imaging, Chapter IV Clinical Evaluation of Erectile Dysfunction in the Era of PDE-5 Inhibitors: The Residual Role of Penile Color Doppler US* Emanuele Belgrano, Stefano Bucci, Giovanni Liguori, and Carlo Trombetta, Germany, 2008. Springer Berlin Heidelberg New York. page 22
129. Schwartz AN, Lowe M, Berger RE et al (1991) Assessment of normal and abnormal erectile function: color Doppler flow sonography versus conventional techniques. *Radiology* 180:105–109
130. M. Bertolotto *MEDICAL RADIOLOGY Diagnostic Imaging, Chapter V. Common Findings and Anatomical Variations.* Michele Bertolotto, Andrea Lissiani, Riccardo Pizzolato, and Micheline Djouguela Fute, 2008. Springer Berlin Heidelberg New York. Pages 42-28

131. Broderick GA, Arger P (1993) Duplex Doppler ultrasonography: noninvasive assessment of penile anatomy and function. *Semin Roentgenol* 28:43–56
132. Lee B, Sikka SC, Randrup ER et al (1993) Standardization of penile blood flow parameters in normal men using intra- cavernous prostaglandin E1 and visual sexual stimulation. *J Urol* 149:49–52
133. Montorsi F, Sarteschi M, Maga T et al (1998) Functional anatomy of cavernous helicine arterioles in potent subjects. *JUrol* 159:808–810
134. Bertolotto M, Neumaier CE, Martinoli C et al (2002) Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with normal and impaired erection. *Eur Radiol* 12:2287–2293
135. Mancini M, Bartolini M, Maggi M et al (2000) Duplex ultra- sound evaluation of cavernosal peak systolic velocity and waveform acceleration in the penile flaccid state: clinical significance in the assessment of the arterial supply in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl* 23:199–204
136. Valji K, Bookstein JJ (1993) Diagnosis of arteriogenic impotence: efficacy of duplex sonography as a screening tool. *AJR Am J Roentgenol* 160:65–69
137. Wespes E, Raviv G, Vanegas JP et al (1998) Corporeal veno-occlusive dysfunction: a distal arterial pathology? *J Urol* 160:2054–2057
138. de Meyer JM, Thibo P (1998) The correlation among cavernous pressure, penile rigidity and resistance index. *J Urol* 160:63–66
139. Corona, C. & Maggi, M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat. Rev. Urol.* 7, 46–56 (2010);
140. Vignozzi, L. et al. Testosterone regulates rhoA/ rho-kinase signaling in two distinct animal models of chemical diabetes. *J. Sex. Med.* 4, 620–630 (2007).
141. Morelli, A. et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa.
142. Madani A., Heidarzadeh A., Parsa N., Darestani F., Madani Z. A survey on relative frequency of metabolic syndrome and testosterone deficiency in men with erectile dysfunction. *UROLOGY - ORIGINAL PAPER. Int Urol Nephrol* (2012) 44:667–672
143. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009; 30:1.
144. Hellstrom JG, Paduch D and Donatucci CF: Importance of hypogonadism and testosterone replacement in current urologic practice: a review. *Int Urol Nephrol* 2010; Epub ahead of print.
145. Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C et al. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int* 2007; 100: 509.
146. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM et al: Diurnal rhythms of serum total, free, and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men, compared with those in younger men. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 710.
147. De Ronde W, van der Schouw YT, Pols HAP et al: Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clin Chem* 2006; 52: 1777.
148. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean MEJ, Pendleton N, Punhab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT, for the EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle- aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–35.
149. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762–9.
150. García-Cruz E, Leibar-Tamayo A, Romero J, Piqueras M, Luque P, Cardeñosa O, and Alcaraz A. Metabolic syndrome in men with low testosterone levels: Relationship with cardiovascular risk factors and comorbidities and with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:2529–2538.
151. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68–75.
152. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren Ö, Mellström D, Ohlsson C. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2482–8.

153. Lin JW, Lee JK, Wu CK, Caffrey JL, Chang MH, Hwang JJ, Dowling N, Lin YS. Metabolic syndrome, testosterone, and cardiovascular mortality in men. *J Sex Med* 2011;8:2350–60.
154. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: A population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 601–8.
155. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen JT. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: A prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:712–9.
156. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8:272–83.
157. Darius A. Paduch, Robert E. Brannigan, Eugene F. Fuchs, Edward D. Kim, Joel L. Marmar, Jay I. Sandlow, The Laboratory Diagnosis Of Testosterone Deficiency. White Paper. 2013 American Urological Association Education and Research, Inc.
158. Knoblovits P., Costanzo P., Rey G., Valzacchi NJ., Gueglio G., et al Erectile Dysfunction, Obesity, Insulin Resistance, and Their Relationship With Testosterone Levels in Eugonadal Patients in an Andrology Clinic Setting. *J Androl* 2010;31:263–270
159. Andre T. Guay, Abdulmageed Traish, Testosterone Deficiency and Risk Factors in the Metabolic Syndrome: Implications for Erectile Dysfunction. *Urol Clin N Am* 38 (2011) 175–183
160. Corona G., Rastrelli G., Balercia G., Sforza A., Forti G., Maggi M. Testosterone and cardiovascular risk in patients with erectile dysfunction. *J. Endocrinol. Invest.* 35: 809-816, 2012
161. Nieschlag E, R Swerdloff, HM Behre, LJ Gooren, JM aufman, JJ Legros, B Lunenfeld, JE Morley, C Schulman, C Wang, W Weidner, FC Wu, Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005;48:1-4.
162. Bhasin S, GR Cunningham, FJ Hayes, AM Matsumoto, J Snyder, RS Swerdloff, VM Montori, Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
163. Carani C, AM Isidori, A Granata, E Carosa, M Maggi, A Lenzi, EA Jannini, Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:647-6479.
164. Hackett G, Dean J, Rice D, Ralph D, Speakman M, Wylie. British Society for Sexual Medicine Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction Developed by: British Society for Sexual Medicine. 2006.
165. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-1836.
166. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805
167. Autor/es (Año XXXX). Título. Revisado el: fecha XX-XX-XX Recuperado de: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM383909.pdf>