Nuevos tratamientos para la disfunción eréctil

José Antonio Palma-Aguirre*

Recepción: 30/06/99 aceptación: 14/10/99

Introducción

Desde el principio de los tiempos, la erección del pene ha significado para el hombre un sello inmarcesible de virilidad, de poder, de fragancia vigorosa ante la presencia peregrina del ser anhelado. En sentido contrario, la ausencia de tal erección ha significado el desencanto, el fracaso marchito de un furor apagado y la desesperación vehemente que la impotencia representa para el que la sufre. En este atardecer del milenio, se atisba una luz preñada de esperanza, que reconforta ese talismán petrificado, ese dragón dormido, que ha temido tanto encontrarse en ese ingrato despeñadero de la burla afrentosa. Ese aliento lo ha brindado la búsqueda incansable que deambula por los senderos de la investigación farmacológica, cuyo resultado ha sido el desarrollo de una serie de agentes terapéuticos efectivos para el manejo de la disfunción eréctil.

La disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente para lograr y/o mantener una erección suficiente para alcanzar una actividad sexual satisfactoria,[1] esta definición está respaldada desde el punto de vista de que la función eréctil consta de dos componentes principales: el logro de la erección y el mantenimiento de ésta el tiempo suficiente para realizar la actividad sexual.[2]

Se ha usado una amplia gama de tratamientos orales para el manejo de la disfunción eréctil, la mayoría de ellos no se han estudiado en forma controlada. La yohimbina, un bloqueador alfa$_2$-adrenérgico, se ha estudiado hasta la saciedad, sin embargo, se ha demostrado que su eficacia es limitada tanto como monoterapia como en combinación con metiltestosterona y vitaminas o cafeína con estimulantes. Por otro lado, desde 1982 se han empleado agentes vasodilatadores inyectados directamente en el cuerpo cavernoso, como la papaverina, fentolamina y alprostadil. Aunque su eficacia ha sido demostrada, la inyección intracavernosa es un procedimiento invasivo, que además de su técnica de administración especial e incómoda, tiene desventajas con el uso crónico, como el riesgo de producir priapismo, dolor pene-ano y fibrosis cavernosa.

Entre otros tratamientos de la disfunción eréctil, se han utilizado bandas constrictoras del pene, terapias sexuales, dispositivos de vacío para producir erección, cirugía vascular del pene y la implantación de prótesis peneanas. Desventurosamente, estas terapias no ofrecieron la efectividad y satisfacción requeridas, motivo por el cual, tienen un limitado uso en el manejo actual de este padecimiento.

En el momento presente, se han desarrollado tres agentes farmacológicos no invasivos que han mostrado ser eficaces tanto en el logro y mantenimiento de la erección, como en la satisfacción en el desempeño de la actividad sexual en los pacientes con disfunción eréctil. Estos agentes son el sildenafil (Viagra®, Pfizer), el mesilato de fentolamina (Z-Max®, Schering-Plough) y el alprostadil (Muse®, Janssen).

* *Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social*

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Antonio Palma Aguirre, Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 73-032, 030020 México, D.F. Tel. 5627 6900 ext. 1606

Sildenafil

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa, que se desarrolló originalmente para el tratamiento de la angina de pecho. Se reporta que tuvo una eficacia mínima en este padecimiento desde una fase inicial del estudio clínico, sin embargo, en sujetos del género masculino se reportaron erecciones como efecto adverso del sildenafil, lo cual orientó su investigación como un agente potencial para el tratamiento de la impotencia o disfunción eréctil.[3]

Específicamente, el sildenafil inhibe competitivamente a la enzima fosfodiesterasa tipo 5, la cual es la responsable del metabolismo de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), isoenzima predominante en el cuerpo cavernoso. Esta inhibición produce una relajación de las células del músculo liso del cuerpo cavernoso, incrementando el flujo sanguíneo dentro de los espacios cavernosos. Lo anterior produce un aumento de la presión intracavernosa, lo cual es el principal factor en la producción de la erección. En la Figura 1 se esquematiza el mecanismo de acción del sildenafil. La relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso está mediada por óxido nítrico (NO) y GMPc.[4] El óxido nítrico es sintetizado de la L-arginina y liberado por las neuronas no adrenérgicas y no colinérgicas (NA-NC) del pene, así como por las células endoteliales, en respuesta al estímulo sexual. El óxido nítrico se difunde en las células del músculo liso del cuerpo cavernoso, activando a la guanilciclasa, dando lugar a la formación del segundo mensajero, el GMPc. El aumento en los niveles de GMPc es responsable de la relajación del músculo liso cavernoso, dando por resultado la erección.

Farmacocinética

El inicio de la tumefacción peneana se presenta dentro de un periodo de 10 minutos de estimulación sexual visual o aproximadamente 40 minutos después de la dosis oral de sildenafil. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 30 y 120 minutos, en fase de ayuno, y de 90 a 180 minutos con alimentos. Su biodisponibilidad es de 40%. Su unión a proteínas plasmáticas es de 96%. Su volumen de distribución es de 105 litros. Se biotranforma en el hígado mediante el citocromo P-450, en dos de sus isoenzimas, la CYP3A4 (vía principal) y la CYP2C9 (vía menor). Tiene un metabolito desmetilado activo que tiene una potencia de 50% del sildenafil. El sildenafil se elimina en 13% por excreción renal y por heces en un 80%. Su vida media de eliminación es de cuatro horas.[5,6]

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil. Ha demostrado ser efectivo en la impotencia de tipo orgánico y de origen psicógeno. El sildenafil es útil para el logro y mantenimiento de una erección.[6]

Contraindicaciones

Pacientes hipersensibles al sildenafil y aquellos que están tomando nitroglicerina u otros nitritos orgánicos.[6]

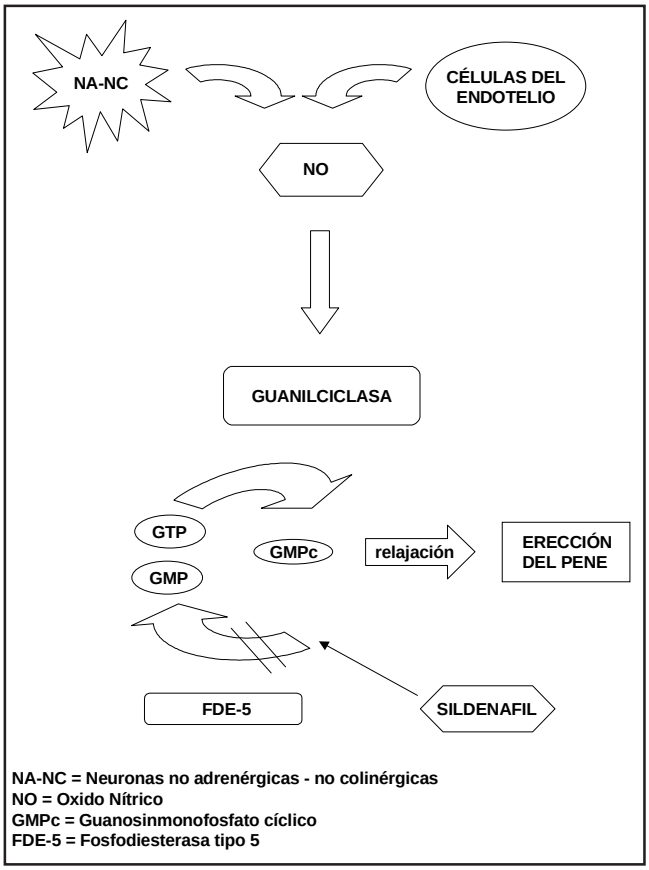

Figura 1. Mecanismo de acción del sildenafil

Precauciones

Se debe administrar con cautela en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (angulación, fibrosis cavernosa, enfermedad de Peyronie), en sujetos en condiciones predisponentes al priapismo (anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia), en úlcera péptica activa y en retinitis pigmentosa. El medicamento no debe administrarse a niños, mujeres y lactantes. Iniciar con dosis bajas en pacientes adultos mayores y aquellos que cursen con insuficiencia hepática y/o renal.[6]

Reacciones adversas

Enrojecimiento en un 4 a 8.5% después de la administración de una dosis por encima de 100 mg al día. Cefalea (10%), dispepsia (4 a 8.5%), diarrea (4.5%), alteraciones visuales, dolor musculo-esquelético.[3-5]

Interacciones farmacológicas

La coadministración con cimetidina, ketoconazol, itraconazol y eritromicina incrementa los niveles plasmáticos de sildenafil, ya que éstos inhiben al citocromo P-450 CYP3A4. El sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitritos orgánicos, por lo cual está contraindicada esta combinación. La rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos del sildenafil, ya que induce las enzimas del citocromo P-450 CYP3A4. El sildenafil no potencia los efectos hipotensores del etanol.[6]

Recomendaciones para el paciente

- El paciente debe tomar la dosis prescrita por el médico aproximadamente una hora antes de tener relaciones sexuales.
- Es preferible comer una dieta libre de grasas antes de tomar el medicamento.
- Antes de tomar el sildenafil, informar a su médico en caso de tener el pene curvo o anormalmente formado, y también si padece de anemia de células falciformes, leucemia o tumores de médula ósea, ya que éstas condiciones pueden incrementar el riesgo de tener una erección no apropiada que puede durar hasta seis horas.
- Informar a su médico en caso de padecer alguna enfermedad cardíaca, alteraciones en el tiempo de sangrado, úlcera péptica o retinitis pigmentosa. Dada la reducida experiencia con sildenafil, evitar la administración repetida de la dosis prescrita por día.

Dosificación

Administrar una tableta de 50 o 100 mg por vía oral al día de preferencia una hora antes de tener actividad sexual.

Lugar en la terapéutica

Hasta el momento, el sildenafil es el medicamento de primera elección para el manejo de la disfunción eréctil, respaldado este comentario por su efectividad, seguridad, comodidad y satisfacción proporcionada, en comparación al mesilato de fentolamina y al alprostadil. El sildenafil fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, USA) el 27 de marzo de 1998 para su uso en este padecimiento.

Mesilato de fentolamina

Es un agente bloqueador competitivo de los receptores alfa adrenérgicos del tejido eréctil del pene y su vasculatura, que además produce vasodilatación periférica y estimulación cardíaca, cuyo resultado es una disminución de la tensión arterial en la mayoría de los pacientes. Dentro de sus indicaciones terapéuticas, además de su uso en la disfunción eréctil, incluye el manejo de la hipertensión arterial causada por un exceso de catecolaminas circulantes, como sucede en el feocromocitoma, donde la fentolamina es usada frecuentemente en la prevención y control de dichos episodios hipertensivos. Se postula que la fentolamina produce una relajación de la musculatura lisa del pene, que resultará en vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo, facilitando el proceso de erección.[7]

Farmacocinética

El mesilato de fentolamina se absorbe en forma regular por vía oral y tiene una baja biodisponibilidad.[6] Alcanza concentraciones plamáticas máximas de 27 ± 12 ng/ml a los 30 minutos después de la administración oral de 40 mg. Se excreta por la ruta renal en un 10 a 13% como fármaco inalterado. Se metaboliza en el hígado y su vida media plasmática es de 19 minutos.[6]

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil leve a moderada.

Contraindicaciones

En pacientes con angina de pecho, insuficiencia coronaria, hipersensibles a la fentolamina y en sujetos con infarto del miocardio o con antecedentes de éste.

Precauciones

Administrar con cautela en pacientes con arritmias, con espasmo vascular cerebral, hipotensión arterial y con taquicardia.

Reacciones adversas

Congestión nasal, palpitaciones, hipotensión arterial, tumefacción del pene, debilidad, mareos, depresión del SNC, náusea, vómito y diarrea.

Interacciones farmacológicas

La combinación de fentolamina con bloqueadores beta adrenérgicos puede producir hipotensión postural, por lo que se recomienda administrar una dosis inicial baja de ambos, preferiblemente en posición de decúbito, medir la tensión arterial y de acuerdo a las respuestas hemodinámicas aumentar la dosis gradualmente. El etanol es un vasodilatador que puede potenciar los efectos hipotensores de la fentolamina, por lo cual debe evitarse en lo posible esta combinación.

Recomendaciones para el paciente

- Adherirse por completo a las instrucciones del médico.
- El paciente debe tomar la dosis prescrita por el médico aproximadamente 30 minutos antes de tener relaciones sexuales.
- La administración de fentolamina durante los alimentos disminuye su absorción, por lo cual es preferible tomar el medicamento una o dos horas después de los alimentos.
- Antes de tomar la fentolamina, informar a su médico en caso de tener debilidad, congestión nasal, náusea, vómito, diarrea, palpitaciones o priapismo.
- Evitar cambios bruscos de postura, por el riesgo de una hipotensión ortostática.

Dosificación

Tomar una tableta al día de 40 mg aproximadamente 30 minutos antes de realizar actividades sexuales. Tomarla una o dos horas después de los alimentos.

Lugar en la terapéutica

La eficacia de la fentolamina oral después de la administración de una dosis entre 20 y 60 mg osciló de 20 a 37% en un estudio controlado con placebo realizado en 44 pacientes con impotencia. La eficacia con placebo fue de 13%.[8] En otro estudio, se reporta que la eficacia de la fentolamina se puede elevar hasta en 66% si se administra combinada con el péptido intestinal vasoactivo.[9] Con base en los datos disponibles, la fentolamina puede considerarse como una alternativa del sildenafil en el manejo de la disfunción eréctil. Hasta el momento, el mesilato de fentolamina no ha sido aprobado por la FDA para el manejo de la disfunción eréctil.

Alprostadil

El alprostadil es un producto químico idéntico a la prostaglandina E_1 (PGE_1), que posee diversos efectos farmacológicos, entre ellos vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. Después de la inyección intracavernosa o su administración transuretral para el manejo de la disfunción eréctil, se produce relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y arterias del pene. La dilatación de estas estructuras incrementa temporalmente el flujo sanguíneo hacia este órgano, llenándose los sinusoides cavernosos, lo cual resulta en una erección.[6,10]

Farmacocinética

El alprostadil se absorbe en 80% a través de la mucosa uretral. El inicio de la erección del pene se presenta a los 5 a 10 minutos después de la administración tranuretral del alprostadil. La duración del efecto es de aproximadamente 30 a 60 minutos. Se une a las proteínas del plasma en 81%. Se biotransforma rápidamente tanto localmente como en la circulación capilar pulmonar. Los metabolitos son inactivos y se excretan por la orina. El alprostadil no se elimina como fármaco inalterado. Su vida media es de 5 a 10 minutos.[6,11]

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad al alprostadil, con anormalidades del pene (angulación o hipospadias, fibrosis cavernosa, enfermedad de Peyronie), infecciones uretrales agudas o crónicas, condiciones clínicas que predisponen el priapismo como en la anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia. No debe usarse en hombres en quienes la actividad sexual esté contraindicada (cardiopatías) ni en mujeres. Sujetos con prótesis en el pene.[6]

Precauciones

Se recomienda realizar una cuidadosa exploración clínica del pene antes de prescribir alprostadil trasuretral. En caso de priapismo o erecciones prolongadas por más de cuatro a seis horas, se recomienda la atención inmediata y descontinuar la terapia.[6]

Interacciones medicamentosas

Evitar la combinación con anticoagulantes por el riesgo de sangrado.[6]

Efectos adversos

Frecuentes: dolor peneano (32%) y testicular (5%), ardor uretral (12%), sangrado uretral (5%), bradicardia (7%).

Poco frecuentes: mareos, taquicardia.
Raros: anemia, trombocitopenia.

Recomendaciones para el paciente

- La primera vez que se prescriba alprostadil, el médico debe explicarle la técnica de administración del supositorio uretral en el consultorio.
- Antes de tomar el alprostadil, informar a su médico en caso de tener el pene curvo o anormalmente formado, y también si padece de anemia de células falciformes, leucemia o tumores de médula ósea, ya que éstas condiciones pueden incrementar el riesgo de tener una erección no apropiada que puede durar hasta seis horas. También informar si está tomando anticoagulantes.
- Informar al médico si tiene antecedentes de mareos, hipotensión arterial, desmayos o problemas cardíacos.
- No usar alprostadil, en caso de que el médico contraindique la actividad sexual. Los supositorios deben conservarse en refrigeración a una temperatura entre 2 y 8°C, y usarse 30 minutos después de sacarlo del refrigerador.

- El paciente debe tomar la dosis prescrita por el médico aproximadamente 5 a 10 minutos antes de tener relaciones sexuales. La erección dura aproximadamente una hora. Llamar inmediatamente al médico en caso de que la erección dure más de cuatro horas, ya que puede causar lesión permanente del pene. También llamar al médico en caso de dolor en el pene, testículos, piernas o ingles, sensación de quemadura en el pene, sangrado leve de la uretra, pene enrojecido y mareos.
- Usar condón en caso de que su pareja esté embarazada.
- No usar más de dos dosis por día.

Dosificación

Se debe individualizar la dosis. Se recomienda iniciar con dosis menores (supositorios con 250 o 500 μg de alprostadil) por el riesgo de hipotensión. Ajustar gradualmente la dosis hasta lograr una erección sin reacciones adversas importantes hasta un máximo de 1000 μg.

Lugar en la terapéutica

Se reporta que el alprostadil transuretral tiene una eficacia de 64.9% en pacientes con disfunción eréctil en comparación con placebo (18.6%).[11] Con base en la literatura disponible, el alprostadil puede considerarse como alternativa del sildenafil en el manejo de pacientes con disfunción eréctil. Hasta el momento, el alprostadil transuretral no ha sido aprobado por la FDA para el manejo de la disfunción eréctil. El alprostadil por vía inyectable (intracavernosa) si está aprobado por la FDA para este padecimiento.

Referencias

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. **Feidman HA, Goidstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB.** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
3. Anon: FDC Reports "The Pink Sheet". May 13, 1996;58: 12-13.
4. **Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, et al.** Sildenafil, an effective oral therapy for male erection dysfunction. Br J Urol 1996;76:257-261.
5. **Carlson R.** Sildenafil: an effective ortal drug for impotence. Inpharma 1997;1085:11-12.
6. Micromedex, International Healthcare Series, Drug Information. Micromedex, Inc. Englewood, Colorado. Volumen 99, 1999.
7. **Gwinup G.** Oral phentolamine in nonspecific erectile insufficiency. Ann Intern Med 1988;109:162-163.
8. **Becker AJ, Stief CG, Machtens S, et al.** Oral phentolamine as treatment for erectile disfunction. J Urol 1998; 159. p. 1214-1216.
9. **Dinsmore WW, Alderdice DK.** Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. Br J Urol 1998;81:437-440.
10. **Lea AP, Bryson HM, Balfour JA.** Intercavernous alprostadil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in erectile dysfunction. Drugs Aging 1996;8:56-74.
11. **Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser Fe, et al.** Treatment of men with erectile dysfunction with transuretral alprostadil. N Engl J Med 1997;336:1-7.