

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL. SITUACIÓN ACTUAL, AVANCES Y ESTUDIOS RECIENTES

TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION. CURRENT SITUATION, RECENT ADVANCES AND STUDIES

AUTORES: DE BONIS, WALTER*; SAROTTO, NICOLAS***; VIEDMA, CAROLINA***; MEDEL, RODRIGO***
GARCÍA, LUIS****; GRAZIANO, CLAUDIO**

LUGAR DE TRABAJO: DIVISIÓN UROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. HOSPITAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND,
AV. DÍAZ VÉLEZ 5044 CABA ARGENTINA.

* PROFESOR ADJUNTO DE UROLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA - UBA.

**JEFE DE UNIDAD DE UROLOGÍA

*** MÉDICO DE PLANTA DE UROLOGÍA

*** RESIDENTE DE UROLOGÍA

**** JEFE DE UNIDAD DE UROLOGÍA



Abstract

Introduction: erectile dysfunction is a recognized medical entity with a high prevalence in individuals between 40-70 years of age, which is characterized by its association with frequent diseases with high morbidity. Although there are effective and safe treatments, the vast majority of them are limited to treating the symptom.

Objective: to describe the current treatment and therapeutic perspectives in development

Discussion: Treatment options such as nanotechnology, new vascular devices, hyperbaric oxygen therapy, cell implantation and advances in genetic engineering are in development.

Conclusion: Although there are multiple lines of research, the comprehensive treatment of erectile dysfunction continues to be based fundamentally on changes in lifestyle, the correction of reversible vascular and metabolic risk factors, and the use of oral therapy with IPDE5.

Resumen

Introducción: la disfunción eréctil es una entidad médica reconocida con una alta prevalencia en individuos entre los 40-70 años, que se caracteriza por su asociación con enfermedades frecuentes de elevada morbilidad. Si bien existen tratamientos eficaces y seguros, la amplia mayoría de los mismo se limita a tratar el síntoma.

Objetivo: describir el tratamiento actual y las perspectivas terapéuticas en desarrollo.

Discusión: Se encuentran en desarrollo opciones de tratamiento como la nanotecnología, los nuevos dispositivos vasculares, la terapia con oxígeno hiperbárico, el implante de células y los avances de la ingeniería genética

Conclusión: Si bien existen múltiples líneas de investigación, el tratamiento integral de la disfunción eréctil continúa basándose fundamentalmente en cambios en el estilo de vida, la corrección de los factores de riesgo vascular y metabólicos reversibles y el uso de la terapia oral con IPDE5.

Keywords: Erectile dysfunction, treatment, research

Palabras clave: Disfunción eréctil, tratamiento, investigación

INTRODUCCIÓN

Durante décadas la Disfunción Eréctil (DE) fue considerada solo una situación clínica que afectaba únicamente la esfera sexual. Un concepto revolucionario que ha permitido una mayor comprensión de la importancia de esta entidad ha sido la aceptación de que la DE es un síntoma de enfermedad sistémica y su identificación una excelente oportunidad de intervención médica para detectar y tratar otras enfermedades. Como consecuencia de esto se ha modificado el enfoque terapéutico, considerando que tratar únicamente el síntoma (DE) es insuficiente.

La erección es un complejo fenómeno hemodinámico que requiere de una perfecta sincronización neuro-endocrino-muscular-vascular-psicológica. El fenómeno de erección-detumescencia se genera básicamente por la relajación y contracción de la fibra muscular lisa de los cuerpos cavernosos del pene, con el consiguiente aumento o disminución de la elasticidad de los sinusoides penianos. En este complejo fenómeno integrador el endotelio cumple un rol fundamental, siendo necesaria su integridad para que tenga lugar la cascada de eventos que conducen a la erección.

OBJETIVOS

Describir el tratamiento actual y las perspectivas terapéuticas en desarrollo con el objeto de

alcanzar un mejor manejo de este síndrome multifactorial y de manejo multidisciplinario.

DISCUSIÓN

Disfunción Eréctil. Definición y Prevalencia

La DE es la incapacidad de lograr y/o mantener una erección lo suficientemente rígida que permita una relación sexual satisfactoria. Este problema médico multicausal repercute tanto sobre la salud física como psicológica, alterando el bienestar general.(12)

Los estudios epidemiológicos reflejan que tanto la gravedad como la prevalencia de DE aumentan con la edad; este es un factor con importantes consecuencias dado el aumento de la población envejecida a nivel mundial. Contribuirían a aumentar la prevalencia de DE a nivel mundial el aumento de comorbilidades que afectan al mismo grupo etario y que se asocian a dicha entidad como la obesidad, estilo de vida sedentaria, las dislipemias, tabaquismo, depresión, la cardiopatía isquémica, la diabetes o la hipertensión. La DE constituye una condición médica reconocida con una prevalencia significativa de alrededor del 40% al 70% en hombres entre 40 y 70 años. (6,8)

Puede ser la primera oportunidad para prevenir un accidente isquémico cerebral o coronario siendo fundamental identificar y corregir sus factores de riesgo.

Más de 300 millones de hombres en el mundo se ven afectados por esta entidad multifactorial y de manejo multidisciplinario.

Tratamiento actual de la Disfunción Eréctil

I. Tratamiento de primera línea

El advenimiento de los inhibidores de fosfodiesterasa tipo V (IFDE5) ha marcado un hito en el diagnóstico y tratamiento de la disfunción eréctil (DE).5 La alta eficacia demostrada por estos fármacos los ha puesto como el tratamiento de primera línea para pacientes que sufren dificultades en lograr o mantener una erección durante la actividad sexual independientemente de su etiología. Actualmente existen disponibles en el mercado nacional 3 tipos de IFDE5: sildenafil, tadalafil y vardenafil que con algunas diferencias fundamentalmente en su farmacocinética actúan inhibiendo a la enzima fosfodiesterasa tipo V y facilitan la erección.

II. Tratamiento de Segunda Línea

La administración intracavernosa de fármacos vasoactivos fue el primer tratamiento médico introducido para la disfunción eréctil. Deben ser utilizados por pacientes con DSE refractarios o con contraindicaciones a la medicación por vía oral. En estos casos se utilizan preparaciones que son inyectadas por el paciente o su pareja 5 a 10 minutos previos a las relaciones sexuales. Requieren entrenamiento por parte del personal de salud para evitar complicaciones como el hematoma peniano superficial, lesión vascular o lesión uretral. Los fármacos más utilizados incluyen Fentolamina, Papaverina y Prostaglandina E1. La combinación de estas drogas es una opción de tratamiento intracavernoso con mayor potencia requiriendo menor dosis de los fármacos por separado al combinar sus efectos por diferentes mecanismos fisiológicos relacionados con la erección. (5)

Los dispositivos de erección al vacío brindan congestión pasiva del cuerpo cavernoso, junto con un anillo constrictor colocado en la base del pene para retener la sangre dentro del órgano. Los datos publicados informan que la eficacia, en términos de erecciones satisfactorias para el coito llega al 90 %, independientemente de la causa de la disfunción eréctil. Los eventos adversos más comunes incluyen dolor, incapacidad para eyacular, petequias, hematomas y entumecimiento. Los dispositivos de erección por vacío están contraindicados en pacientes con trastornos hemorrágicos o en terapia anticoagulante.

El uso de Terapia de onda de choque (LI-SWT, por sus siglas en inglés) se ha propuesto como tratamiento para la DE vasculogénica durante la última década. (2) Las ondas de choque generarían como respuesta biológica un fenómeno de angiogénesis y neo vascularización en el interior de los cuerpos cavernosos. Los datos de los ensayos aleatorios prospectivos son contradictorios y quedan muchas preguntas por responder, especialmente debido a la heterogeneidad entre los diferentes tipos de generadores de ondas de choque; tipo de ondas administradas y protocolos de tratamiento. La mayoría de los estudios han sugerido que LI-SWT puede aumentar significativamente las puntuaciones IIEF (índice

internacional de función eréctil, por sus siglas en inglés) en pacientes con disfunción eréctil vasculogénica leve.

III. Tratamiento de Tercera Línea

La cirugía protésica peniana representa la tercera línea de tratamiento de la DE. El implante protésico está indicado en caso de DE grave cuando existe fracaso de la auto-administración de DVA u otra terapia de segunda línea, enfermedad de LaPeyronie con deformidades severas, alteraciones orgánicas postquirúrgicas sin posibilidad de tratamiento médico y en casos limitados por preferencia del paciente. Los implantes de pene incluyen dispositivos maleables e inflables. (12)

IV. Futuros tratamientos.

De la nanotecnología y la cirugía endovascular hasta el trasplante de células madre y el uso de ARN.

Veinticinco años después del inicio de la comercialización del primer inhibidor de la fosfodiesterasa tipo V nos encontramos ante un amplio arsenal terapéutico en desarrollo para el tratamiento de la Disfunción Eréctil (DE).

A pasado más de medio siglo desde la primera cirugía vascular para la disfunción eréctil en 1973, sin embargo, en la última década los tratamientos endovasculares, incluyendo angioplastia o colocación de stent para insuficiencia arterial, fundamentalmente en la pudenda interna, y procedimientos de embolización para la insuficiencia venosa, han presentado tasas de éxito cercanas al 60%. La cirugía endovascular podría tener en un futuro cercano un rol de relevancia en el manejo de la DE en pacientes que presentan disfunción arteriogénica/vasculogénica y fracaso o contraindicación a la terapia con IPDE-5 y no acepten el implante protésico peniano. Futuros estudios permitirán una adecuada estandarización de los candidatos.(4,11)

Basados en el rol fundamental del óxido nítrico (ON) en el inicio y mantenimiento de la erección se encuentran en desarrollo donantes de ON bajo la forma de partículas de ingreso percutáneo o mediante su emisión controlada por luz; los resultados preliminares en animales evidenciaron la relajación del músculo liso cavernoso; compensando el déficit en la producción de ON

por parte del endotelio. En el desarrollo de este tipo de nanotecnología se observan actualmente resultados alentadores. (10)

Ha habido un interés reciente en el uso de la neurotoxina botulínica en el tratamiento de pacientes con disfunción eréctil. Su acción consiste en la inhibición de la liberación de acetilcolina en las fibras nerviosas, lo cual inhibe las contracciones musculares, sin embargo, el mecanismo involucrado en la potencial mejora de la función eréctil aún sigue siendo poco claro. (1)

El microARN (miARN) es una molécula de ARN no codificante monocatenario que inhibe la traducción del ARN mensajero. Los miARN expresados de manera anormal (baja cantidad/expresión) se asociaron con disfunción endotelial y varios tipos de disfunción eréctil. Estarían involucrados en la apoptosis, fibrosis, inflamación y contracción del músculo liso. En base a esto, los miARN podrían utilizarse como objetivos potenciales para las intervenciones terapéuticas de la disfunción eréctil mediante la regulación de su expresión o la suplementación dirigida ante la escasez de estos miARN subrepresentados. Actualmente, los métodos de suplementación de miARN más estudiados son la entrega de los miARN correspondientes a través de células madre inyectadas en los cuerpos cavernosos. Sin embargo, como pueden actuar sobre múltiples genes y sobre vías no relacionadas con la DE su efecto terapéutico final sería incontrolable.

El interés en la tecnología de células madre para la recuperación de la función eréctil está aumentando. El mecanismo subyacente de sus beneficios aún no está del todo dilucidado. Se trata de células multipotentes capaces de autorrenovarse y diferenciarse en varios tejidos. Sin embargo, su efecto se basaría en la secreción de citoquinas y factores de crecimiento, y sus propiedades quimiotácticas, antiinflamatorias, regenerativas, angiogénicas y antiapoptóticas. El objetivo general es reparar el daño celular subyacente del cuerpo cavernoso mediante la inyección de células madres en el pene. Sin embargo, faltan estudios clínicos a gran escala para verificar su eficacia y seguridad, aclarar el plan

de tratamiento óptimo y mejorar su alto costo. (3) Un mecanismo similar al de las células madres es la acción del plasma rico en plaquetas (PRP). Los estudios postulan que las inyecciones intracavernosas de PRP pueden modificar los mecanismos fisiopatológicos claves que conducen a la disfunción eréctil. Actualmente no hay consenso sobre el volumen/dosis de PRP que se requiere, qué técnica y con qué frecuencia se debe administrar las plaquetas. (13)

La oxigenoterapia hiperbárica (TOHB por sus siglas en inglés) se basa en la administración de altas concentraciones de oxígeno en un ambiente presurizado con el objeto de mejorar el flujo sanguíneo, aumentando el aporte tisular de oxígeno, y estimulando la neoangiogénesis. Su mecanismo de acción no está del todo aclarado; favorecería la liberación de factores de crecimiento y moduladores derivados del endotelio, traducándose en neovascularización, efectos antiinflamatorios, reducción de fibrosis y menor isquemia. Si bien la TOHB ha sido poco investigada para el tratamiento de la DSE vasculogénica, los escasos ensayos clínicos realizados evidenciaron un aumento significativo del IIEF y una menor dosis de requerimiento de IPDE 5 en aquellos pacientes que recibieron terapia hiperbárica. (7) Los inhibidores de la Rho-quinasa (rock) reciben especial atención en la actualidad en vías de lograr un potencial terapéutico diverso en varias enfermedades. Estos son proteínas serina/treonina quinasas con varias funciones en el cuerpo, debido a esto, diversos investigadores han planteado la idea que los inhibidores de la rock podrían aumentar la adhesión celular y la proliferación del endotelio lo que permitiría preservar células del endotelio y disminuir su apoptosis. El desarrollo de terapéuticas relacionadas a la Rho-quinasa puede ser un posible objetivo para el tratamiento de la DE secundaria a causas específicas, y los inhibidores de la Rho-quinasa podrían ser una nueva familia de fármacos para el tratamiento de la DE.

La apomorfina para la disfunción eréctil funciona como un agente erectogénico oral que se administra por vía sublingual. Induce actividad cerebral adicional en la corteza prefrontal derecha. Actúa afectando a los nervios hipotalámicos responsables de desencadenar una erección. La apomorfina podría ser una opción en pacientes

con disfunción eréctil que no pueden tomar inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., uso concomitante de nitratos). Sin embargo, se deben realizar más ensayos clínicos para evaluar sus efectos y seguridad para el tratamiento de la disfunción eréctil. (9)

CONCLUSIONES

Pese al desarrollo de la nanotecnología, los nuevos dispositivos vasculares, la terapia con oxígeno hiperbárico, el implante de células y los avances de la ingeniería genética, el tratamiento integral de la disfunción eréctil continúa basándose en tres pilares fundamentales, la participación de la pareja y cambios en el estilo de vida, la corrección de los factores de riesgo vascular y metabólicos reversibles y el uso de la terapia oral con IPDE5 como primera línea terapéutica.

Conflictos de Interés: Los autores del artículo declaran que no hay ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Fecha de envío: 14/01/24

Fecha de aceptación: 10/02/24

BIBLIOGRAFIA

1. **Abou Zahr R**, Bou Kheir C, Mjaess G, Jabbour T, Chalhoub K, Diamand R, Roumeguère T. Intra-Cavernosal Injection of Botulinum Toxin in the Treatment of Erectile Dysfunction: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology*. 2022 Dec;170:5-13. doi: 10.1016/j.urol.2022.08.039. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36115427.
2. **Bocchino AC**, Pezzoli M, Martínez-Salamanca JI, Russo GI, Lo Giudice A, Cocci A. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: Myths and realities. *Investig Clin Urol*. 2023 Mar;64(2):118-125.
3. **Chung DY**, Ryu JK, Yin GN. Regenerative therapies as a potential treatment of erectile dysfunction. *Investig Clin Urol*. 2023 Jul;64(4):312-324. <https://doi.org/10.4111/icu.20230104>
4. **Doppalapudi SK**, Wajswol E, Shukla PA, Kolber MK, Singh MK, Kumar A, Fischman A, Rastinehad AR. Endovascular Therapy for Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Arterial and Venous Therapies. *J Vasc Interv Radiol*. 2019 Aug;30(8):1251-1258.e2. doi: 10.1016/j.jvir.2019.01.024. Epub 2019 May 17.
5. **Eardley I**, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz R, Lee SW. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1 Pt 2):524-40. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x. PMID: 20092451.
6. **Feldman HA**, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54-61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1. PMID: 8254833.
7. **Gal Saffati**, Taher Naeem, Maya Guhan, Alejandro Abello, David Eugenio Hinojosa-Gonzalez, Basil Kaaki, Blair T Stocks, Larry I Lipshultz, Mohit Khara, Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for erectile dysfunction: a meta-analysis. *Sexual Medicine Reviews*, Volume 12, Issue 1, January 2024, Pages 94–99, <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qead043>
8. **Goldstein I**, Chambers R, Tang W, Stecher V, Hassan T. Real-world observational results from a database of 48 million men in the United States: relationship of cardiovascular disease, diabetes mellitus and depression with age and erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13078
9. **Guillén V**, Rueda JR, Lopez-Argumedo M, Solà I, Ballesteros J. Apomorphine for the Treatment of Erectile Dysfunction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav*. 2020 Nov;49(8):2963-2979. doi: 10.1007/s10508-020-01817-5. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32964351.
10. **Hotta Y**, Kataoka T, Mori T, Kimura K. Review of a Potential Novel Approach for Erectile Dysfunction: Light-Controllable Nitric Oxide Donors and Nanoformulations. *Sex Med Rev*. 2020 Apr;8(2):297-302. doi: 10.1016/j.sxm.2019.05.006. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351914.
11. **Munarriz Ricardo**, Nannan Thirumavalavan, Martin S. Gross, Is There a Role for Vascular Surgery in the Contemporary Management of Erectile Dysfunction? *Urologic Clinics of North America*, Volume 48, Issue 4, 2021, Pages 543-555, ISSN 0094-0143, ISBN 9780323798297, <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.07.002>.
12. **Muneer A**, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. *BMJ*. 2014 Jan 27;348:g129. doi: 10.1136/bmj.g129. PMID: 24468580.
13. **Poulios E**, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Kotsiris D, Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*. 2021 May;18(5):926-935. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33906807.