

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
RESPUESTA A LOS INHIBIDORES
DE LA FOSFODIESTERASA TIPO
CINCO EN MONOTERAPIA FRENTE
A TRATAMIENTO COMBINADO EN
EL TRATAMIENTO DE LA
DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

D. Luis Labairu Huerta

TESIS DOCTORAL

Marzo 2015

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la respuesta a los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco en monoterapia frente a tratamiento combinado en el tratamiento de la disfunción eréctil”, realizada por D. Luis Labairu Huerta, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 10 de marzo de 2015.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESOR CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, Y DR. D. JOSÉ LUIS ARRONDO ARRONDO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA (UNED).

CERTIFICAN:

Que D. Luis Labairu Huerta ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la respuesta a los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco en monoterapia frente a tratamiento combinado en el tratamiento de la disfunción eréctil”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 10 de marzo de 2015.

Fdo. Prof. Dra. Dña. MF. Lorenzo Gómez

Fdo. Prof. Dr. D. JL. Arrondo Arrondo

A mis padres José Ramón y Begoña. Vuestro esfuerzo y amor han forjado la persona que soy ahora; muchos de mis logros no los entendería sin vuestro buen quehacer y esta tesis no es más que la última consecuencia de vuestra entrega a la tarea de educar y motivar a un hijo.

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis directores, Dra. Lorenzo Gómez y Dr. Arrondo Arrondo por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A la Dra. D^a. Bárbara Padilla por su ayuda a lo largo de todo el proyecto. Al Dr. D. Sebastián Valverde Martínez por su participación en el trabajo de campo. A D. Daniel López Montañés, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar este trabajo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	19
1. La disfunción eréctil	21
1.1. Definición de la disfunción eréctil	22
1.2. Epidemiología de la disfunción eréctil.....	24
1.3. Clasificación de la disfunción eréctil	27
1.3.1. DE primaria o secundaria	28
1.3.2. DE orgánica o psicogénica	28
1.4. Fisiopatología de la disfunción eréctil	31
1.4.1. Causas vasculares	31
1.4.1.1. Fisiopatología disfunción eréctil arteriogénica	32
1.4.1.2. Fisiopatología disfunción eréctil venogénica.....	34
1.4.1.3. Factores de riesgo de disfunción eréctil vascular	35
1.4.2. Causas neurogénicas.....	39
1.4.2.1. Fisiopatología disfunción eréctil neurogénica	39
1.4.2.2. Factores de riesgo de disfunción eréctil neurogénica	40
1.4.3. Causas endocrino-metabólicas	41
1.4.3.1. Exceso de estrógenos	42
1.4.3.2. Hiperprolactinemia	42
1.4.3.3. Alteraciones de la hormona tiroidea	43
1.4.3.4. Alteraciones del metabolismo lipídico.....	44
1.4.3.5. Alteraciones adrenales	44
1.4.3.6. Alteraciones de la testosterona.....	45
1.4.3.7. Malnutriciones severas.....	47
1.4.4. Causas iatrogénicas	47
1.4.4.1. Iatrogenia quirúrgica	47
1.4.4.2. Iatrogenia no quirúrgica	53
1.4.5. Causas funcionales o psicógenas.....	54
1.4.6. Causas tóxicas	56
1.4.6.1. Tabaco y alcohol	56
1.4.6.2. Drogas ilegales	57
1.4.6.3. Fármacos	58
1.4.6.4. Tóxicos ambientales.....	62
1.4.7. Causas estructurales	63
1.4.7.1. Enfermedad de la Peyronie	64
1.4.7.2. Priapismo	64
1.4.7.3. Infiltración neoplásica.....	65
1.4.7.4. Infiltración no neoplásica.....	65
1.4.7.5. Traumatismos.....	65
1.4.7.6. Diabetes.....	66
1.4.7.7. Congénita	66

1.5. Diagnóstico de la disfunción eréctil.....	66
1.5.1. Historia clínica	66
1.5.1.1. Historia médica	67
1.5.1.2. Historia psicosocial.....	69
1.5.1.3. Historia sexual	70
1.5.1.4. Cuestionarios.....	73
1.5.2. Exploración física.....	76
1.5.3. Pruebas analíticas	76
1.5.3.1. Generales.....	76
1.5.3.2. Opcionales.....	76
1.5.4. Pruebas especializadas	77
1.5.4.1. Arteriografía.....	77
1.5.4.2. Ecografía doppler.....	78
1.5.4.3. Cavernosografía	80
1.5.4.4. Estudios sobre la erección peneana.....	81
1.5.4.5. Test de inyección intracavernosa	81
2. Tratamiento de la disfunción eréctil	82
2.1. Actuaciones no farmacológicas	85
2.1.1. Consejo y educación sexual	85
2.1.2. Modificación del estilo de vida	85
2.1.2.1. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.....	85
2.1.2.2. Obesidad	87
2.1.2.3. Ejercicio	88
2.1.2.4. Tabaquismo	88
2.1.2.5. Alcohol.....	89
2.2. Tratamientos etiológicos	89
2.2.1. Psicoterapia	89
2.2.2. Tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona (TST).....	89
2.2.2.1. Estudio	90
2.2.2.2. Contraindicaciones.....	90
2.2.2.3. Preparaciones farmacéuticas	90
2.2.2.4. Seguimiento	91
2.2.2.5. Beneficios	91
2.2.3. Revascularización quirúrgica del pene.....	92
2.3. Tratamiento farmacológico vía oral. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.....	92
2.3.1. Tipos de inhibidores de la PDE5	93
2.3.1.1. Sildenafil	93
2.3.1.2. Tadalafilo	94
2.3.1.3. Vardenafilo.....	95
2.3.1.4. Otros inhibidores PDE5	96
2.3.2. Características farmacocinéticas de los inhibidores PDE5	96

2.3.3. Efectos secundarios de los inhibidores de la PDE5	97
2.3.4. Elección del inhibidor PDE5	97
2.3.5. Uso a demanda o crónico de los inhibidores PDE5	98
2.3.6. Seguridad cardiovascular de los inhibidores PDE5	99
2.3.7. Manejo de los pacientes sin respuesta a los inhibidores de PDE5	100
2.3.7.1. Cambiar un inhibidor PDE-5 por otro.....	101
2.3.7.2. Ajuste de dosis	102
2.3.7.3. Introducir otra modalidad terapéutica alternativa.....	102
2.4. Apomorfina sublingual	103
2.5. Otros fármacos de administración oral	103
2.5.1. Fentolamina	104
2.5.2. Clorhidrato de yohimbina.....	104
2.5.3. L-arginina	104
2.5.4. Trazodona.....	105
2.5.5. Maca andina	105
2.5.6. Ginseng rojo	105
2.6. Farmacoterapia tópica	105
2.7. Inyecciones intracavernosas.....	105
2.7.1. Inyecciones intracavernosas con un solo fármaco	106
2.7.1.1. Papaverina	106
2.7.1.2. Fentolamina.....	106
2.7.1.3. Monixilito (Timoxamina)	106
2.7.1.4. Alprostadilo (prostaglandina E1).....	106
2.7.2. Inyecciones intracavernosas con varios fármacos.....	108
2.7.2.1. Papaverina/Fentolamina.....	109
2.7.2.2. Papaverina/Fentolamina/Alprostadilo.....	109
2.8. Alprostadilo intrauretral	110
2.9. Dispositivos de constricción por vacío (Vacuum)	110
2.10. Tratamiento quirúrgico	111
2.10.1. Revascularización peneana.....	111
2.10.2. Prótesis de pene	112
2.10.2.1. Historia	112
2.10.2.2. Tipos de prótesis	112
2.10.2.3. Indicaciones.....	112
2.10.2.4. Resultados	113
2.10.2.5. Complicaciones	113
2.11. Rehabilitación peneana	114
2.11.1. Terapia primera línea en DE tras prostatectomía radical	115
2.11.2. Terapia segunda línea en DE tras prostatectomía radical.....	116
2.11.3. Terapia tercera línea en DE tras prostatectomía radical.....	116

2.12. Terapias en investigación.....	117
2.12.1. Terapia génica	117
2.12.2. Terapia con células madre	117
2.12.3. Ingeniería tisular	117
2.12.4. Potenciadores acción NO	117
2.12.5. Ondas de choque extracorpóreas	117
3. Tratamiento combinado	118
3.1. Tratamiento combinado con inhibidores PDE-5.....	118
3.1.1. Sildenafil + Psicoterapia.....	118
3.1.2. Sildenafil + Doxazosina	118
3.1.3. Sildenafil + Alfuzosina.....	118
3.1.4. Sildenafil + Estatinas	118
3.1.5. Sildenafil + P144	118
3.1.6. Sildenafil + Trimix (IIC)	118
3.1.7. Sildenafil + Testosterona	119
3.1.8. Sildenafil + L-carnitina	119
3.1.9. Sildenafil + Pentoxifilina.....	119
3.1.10. Tadalafilo + Alfabloqueantes	120
3.1.11. Tadalafilo + Alfuzosina.....	120
3.1.12. Tadalafilo + Ondas de choque extracorpóreas	120
3.1.13. Tadalafilo + Testosterona	120
3.1.14. Vardenafilo + BAY 60-4552	120
3.1.15. Vardenafilo + Testosterona	120
3.1.16. iPDE5 + L-arginina	121
3.1.17. iPDE5 + Alfabloqueantes	121
3.1.18. iPDE5 + Análogo melanocortina (PT-141).....	121
3.1.19. iPDE5 + Ejercicio físico	121
3.1.20. iPDE5 + Vacuum.....	121
3.1.21. iPDE5 + Alprostadilo intrauretral	121
3.2. Otros tratamientos combinados.....	122
3.2.1. Vacuum + IIP	122
3.2.2. Vacuum + Alprostadilo intrauretral	122
3.2.3. Vacuum + Psicoterapia.....	122
3.2.4. Prótesis + Alprostadilo intrauretral	122
3.2.5. Prótesis + iPDE5	122
3.2.6. Prótesis + Vacuum.....	122
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	123
1. Hipótesis	125
2. Objetivos del estudio	125

III. MATERIAL Y MÉTODOS	127
1. Generalidades	129
2. Material	129
2.1. Historiales clínicos	129
2.2. Instalaciones	129
3. Método	130
3.1. Selección muestral	130
3.2. Diseño del estudio	130
3.3. Grupos de estudio	130
3.4. Variables estudiadas	131
3.4.1. Características sociosexuales del paciente	131
3.4.2. Diagnósticos secundarios-comorbilidades	131
3.4.3. Antecedentes quirúrgicos	132
3.4.4. Hábitos tóxicos e ingesta de fármacos	132
3.4.5. Exploración física	133
3.4.6. Análisis bioquímicos	133
3.4.7. Cuestionarios	133
3.4.8. Respuesta al tratamiento	134
4. Consentimientos informados	134
5. Análisis estadístico	134
6. Conflicto de intereses	135
IV. RESULTADOS	137
1. Edad	139
2. Estado civil	150
3. Pareja estable	151
4. Tiempo de evolución de la disfunción eréctil previo a la instauración del tratamiento	158
5. Evaluación de la presencia de alteración eyaculatoria	160
6. Evaluación de la presencia de alteración del deseo sexual	162
7. Diagnósticos secundarios y comorbilidades	164
7.1. HTA	166
7.2. DMID	167
7.3. DMNID	168
7.4. Dislipemia	169
7.5. Obesidad	170
7.6. Cardiopatía isquémica	171
7.7. EPOC	172

7.8. Psicopatología	173
8. Hábitos tóxicos	174
8.1. Tabaco	174
8.2. Alcohol	180
9. Análisis bioquímicos	185
9.1. SHBG	185
9.2. FSH	186
9.3. LH	188
9.4. Estradiol	189
9.5. Dehidroepiandrosterona	191
9.6. Prolactina	192
9.7. Hematocrito	194
9.8. Hemoglobina	195
9.9. PSA	197
9.10. Testosterona total	198
9.11. Testosterona libre calculada	199
10. Cuestionarios	201
10.1. Test AMS	201
10.2. Cuestionario IIEF15	205
11. Análisis de probabilidades de respuesta al tratamiento	230
11.1. Factores de riesgo de no respuesta satisfactoria al tratamiento en GA+GB	230
11.2. Factores de riesgo de no respuesta satisfactoria al tratamiento en GA	232
11.3. Factores de riesgo de no respuesta satisfactoria al tratamiento en GB	234
11.4. Factores de riesgo de no respuesta satisfactoria al tratamiento en GB1	236
11.5. Factores de riesgo de no respuesta satisfactoria al tratamiento en GB2	237
V. DISCUSIÓN	241
1. Edad	244
2. Estado civil	245
3. Pareja estable	246
4. Tiempo de evolución de la disfunción eréctil previo a la instauración del tratamiento	246
5. Evaluación de la presencia de alteración eyaculatoria	247

6. Evaluación de la presencia de alteración del deseo sexual.....	248
7. Diagnósticos secundarios y comorbilidades	249
8. Hábitos tóxicos	253
9. Análisis bioquímicos	255
10. Cuestionarios	257
11. Análisis de probabilidades de respuesta al tratamiento	258
12. Salud sexual y salud cardiovascular	260
VI. CONCLUSIONES	261
VII. ANEXOS	265
ANEXO 1: Índice Internacional de la Función Eréctil o IIEF-15 (International Index of Erectile Function)	267
ANEXO 2: Cuestionario de Salud Sexual Masculina o cuestionario IIEF-5 (Sexual Health Inventory for Men: SHIM).....	269
ANEXO 3: Escala de Síntomas de Envejecimiento masculino o test AMS (Aging Male Scale Symptoms: AMSS).....	270
ANEXO 4: Abreviaturas utilizadas en el texto.....	271
ANEXO 5: Leyenda de figuras.....	275
ANEXO 6: Leyenda de tablas	278
VIII. BIBLIOGRAFÍA	283

I. INTRODUCCIÓN

"El pene no obedece la orden de su amo que intenta producir su erección o relajación a voluntad. Por el contrario, se erecta por sí mismo mientras su amo duerme. Aunque es inimaginable, el pene debe tener su propia mente".

Leonardo da Vinci

1. LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

En todas las culturas y épocas la virilidad y la erección han tenido una gran importancia y se han exaltado en pinturas prehistóricas, descrito en papiros egipcios y deificado, como es el caso del dios Príapo. Hipócrates propuso que la impotencia de los hombres ricos era debida a sus excesivas cabalgatas y Aristóteles afirmó que había tres ramos nerviosos que llevaban energía y espíritu al pene y que la erección se producía por la entrada de aire [1].

En 1504 Leonardo da Vinci vio una gran cantidad de sangre en el pene erecto de hombres ahorcados y puso en duda el concepto de pene lleno de aire aunque esta observación del italiano no se conoció hasta el siglo XX. Fue Ambroise Pare en 1585 quien publicó la primera anatomía precisa del pene [2].

Se describía la erección como producida por espíritus o “ventosidades vaporosas”, teoría aceptada hasta que se extendió el conocimiento anatómico en el siglo XVIII cuando Pierre Dionis señaló la importancia de la retención de la sangre en el pene [3] y John Hunter atribuyó al espasmo venoso como causante de esa retención [4].

En la figura 1 se muestra un ejemplo artístico anatómico de corte transversal de un pene [5].

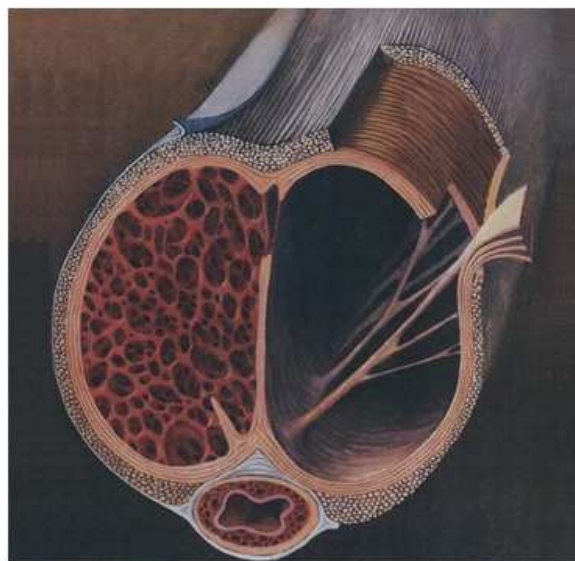


Figura 1. Corte transversal del pene.

En los últimos 35 años ha aumentado enormemente el conocimiento científico en la función sexual masculina, tanto en la fisiopatología peneana como en sus implicaciones en la vida de las personas. La disfunción eréctil (DE) es un término que se prefiere al de impotencia porque expresa más exactamente el problema del que se habla (erección) y porque carece del carácter peyorativo del segundo [6]. Es una enfermedad muy común, tiene causas conocidas y tiene tratamientos muy eficaces [1].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce expresamente que la salud sexual es un derecho básico del individuo y reconoce que la disfunción eréctil es una enfermedad de gravedad que altera la calidad de vida con el mismo grado de incapacidad y severidad que la artritis reumatoide o la angina de pecho [7].

A la hora de utilizar descriptores MESH (Medical Subjects Headings) es posible utilizar de forma equiparable en la búsqueda los términos disfunción eréctil e impotencia y se encuentran estas patologías clasificadas en la sección de enfermedades urológicas masculinas (C12.294.644.486) y en desórdenes mentales (F03.800.800.400).

Actualmente la DE es un indicador de salud, es decir, una señal de alarma que puede predecir la presencia de enfermedades cardiovasculares muy serias [8]. Aunque la DE es un trastorno benigno, afecta a la salud física y psicosocial y tiene una repercusión importante en la calidad de vida de quienes la sufren, así como de sus parejas y familias [9].

1.1. DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL (DE)

Hasta épocas recientes se han utilizado de forma generalizada los términos impotencia (del latín *impotens*: no poder) o impotente. Englobaban la incapacidad de obtener una erección así como los problemas de infertilidad y de deseo masculinos y así lo describe la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en 1995: en la décima revisión de la “Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud” (CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades; décima versión) en que la disfunción eréctil se clasifica como enfermedad mental y orgánica en los grupos F52.2 (Trastornos mentales y del comportamiento) y N48.4 (Enfermedades del aparato urinario: impotencia de origen orgánico).

La primera definición moderna de DE data del año 1992: “La DE es la incapacidad persistente y/o recurrente del varón de lograr y mantener una erección suficiente que permita una relación sexual” y procede de la National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference [10].

En julio del año 1999 en la 1ª Consulta Internacional sobre DE, celebrada en París, se definió la DE como la incapacidad persistente y/o recurrente para conseguir y mantener la suficiente rigidez del pene que permita un rendimiento sexual satisfactorio [11]. Esta definición se elaboró ampliando el concepto planteado en la Conferencia Consenso sobre Impotencia del Instituto de Salud Americano de 1993 [10] ya que presentó la erección como uno de los aspectos y facetas de los procesos que engloban la función sexual del varón y además al incluir el término “satisfactoria” se indicaba que la erección debía ser suficiente para llevar a cabo la función sexual con éxito; el resto de funciones sexuales eran el deseo, la capacidad orgásmica y la eyaculación cuyas alteraciones podrían coincidir o no con la DE [7].

El factor temporal había sido introducido previamente en el año 2000 en las "UK management guidelines for erectile dysfunction" en que la duración del problema debía ser de al menos tres meses para descartar alteraciones transitorias, excepto en los casos secundarios a traumatismo o cirugía, o aquellos casos vividos por el paciente de forma problemática [12].

El factor psicológico o mental queda patente en la definición propuesta en el año 2000 por la Asociación Americana de Psiquiatría en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) que lo define como *“la incapacidad, persistente o recurrente, para obtener o mantener una erección apropiada hasta el final de la actividad sexual, que provoca malestar acusado o dificultades de relación interpersonal y no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I”*. Esta definición excluye por tanto los trastornos del deseo, la eyaculación y el orgasmo aunque pueden alterarse de forma secundaria. También se excluyen los fallos ocasionales que pueden ocurrir en ciertas circunstancias pero no de manera permanente. Puede afectar a la calidad de vida no solo del paciente, sino también de su pareja y, aunque no es condición sine qua non, suele influir en la calidad de las relaciones sexuales (APA: American Psychiatric Association) [13].

La vivencia de la sexualidad masculina es variable: hombres que a pesar de obtener una completa erección no perciben que sus relaciones sexuales sean agradables y otros que con erecciones parciales son capaces de realizar una penetración satisfactoria y sentir la relación como satisfactoria. Es preferible entender el sexo como fuente de placer, no solo dependiendo de la calidad de la erección, sino también considerando otro tipo de factores como las características de la relación interpersonal y la satisfacción íntima con el quehacer sexual [14, 15].

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DE

La DE es un problema de salud creciente en todos los continentes y poblaciones y se calcula una prevalencia mundial actual de 152 millones de varones con problemas de erección y que se multiplicará por más de 2 hasta 322 millones en el año 2025 [16]. Por tanto es fundamental adoptar cuanto antes estrategias de prevención para limitar su impacto económico y en la calidad de vida [17].

En la figura 2 se muestra la prevalencia mundial de DE en el año 2000 [18].

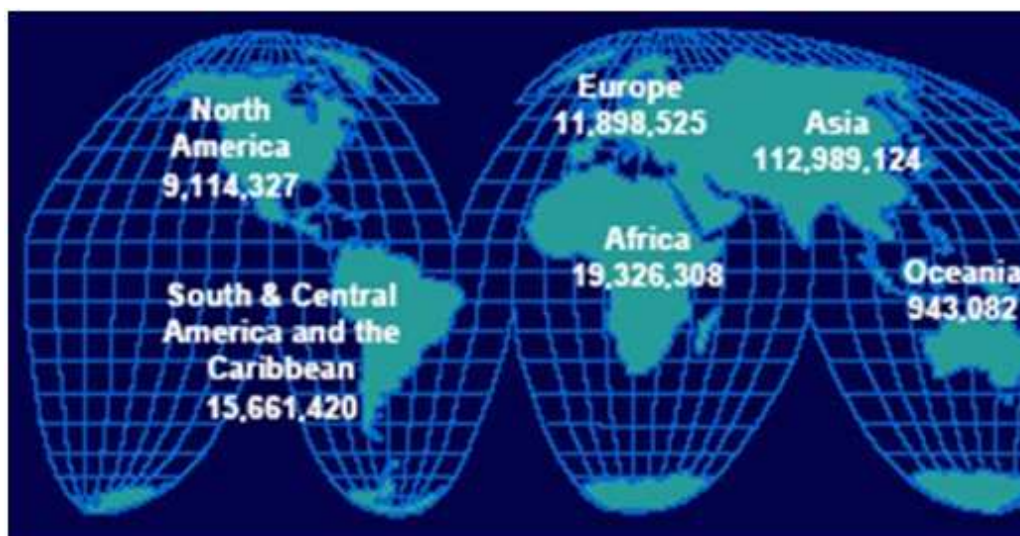


Figura 2. Prevalencia mundial DE.

Desde 1994 el Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [19] y posteriormente otros estudios [20-24] han revelado que la prevalencia de disfunciones sexuales en los varones es en la actualidad mucho mayor de lo que se pensaba y se había registrado previamente (por ejemplo en el estudio Kinsey en 1948) [25]. En este estudio se comunicó una prevalencia global de DE mínima a completa del 52% en varones de 40 a

70 años no institucionalizados de la región estadounidense de Boston; las prevalencias específicas de DE mínima, moderada y completa fueron del 17,2%, 25,5% y 9,6% respectivamente. La incidencia estimada fue de 26 casos por 1000 hombres-año, aumentando con la edad, el menor nivel educativo, la diabetes, la cardiopatía y la hipertensión [26].

En la figura 3 se muestra la asociación de la edad con la DE en el MMAS.

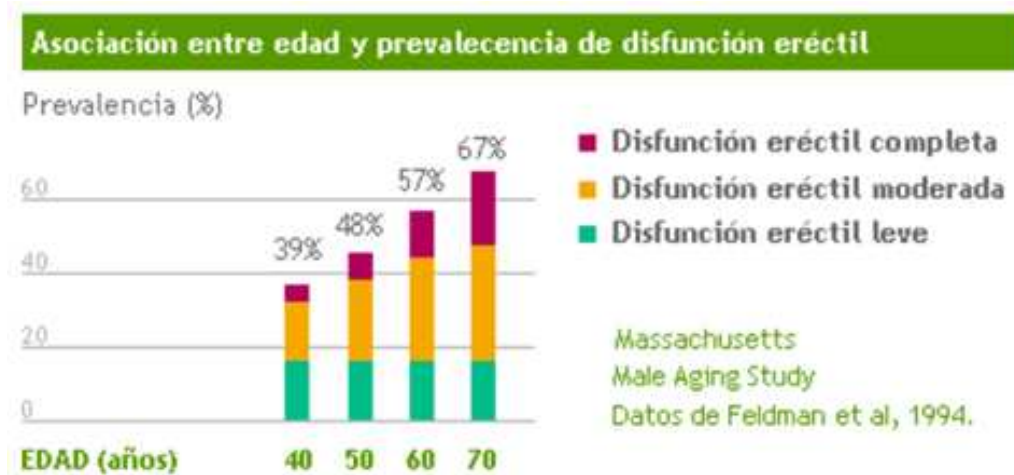


Figura 3. Asociación edad y prevalencia DE.

En el estudio MALES realizado en Estados Unidos se registró que el 52% de los varones de entre 40 y 70 años padecen algún grado de DE [15].

En el estudio de Colonia de varones de 30-80 años, la prevalencia de DE fue del 19,2%, con un aumento brusco relacionado con la edad del 2,3% al 53,4% [27]. En el estudio NHSLS (National Health and Social Life Survey), la prevalencia de disfunciones sexuales (DE inespecífica) fue del 31% [21].

La incidencia de DE fue de 26 por cada 1000 varones y año en el estudio MMAS [26]; de 65,6 en un estudio brasileño con un seguimiento medio de 2 años [28] y de 19,2 en otro estudio holandés con un seguimiento medio de 4,2 años [29]. Las diferencias entre estos estudios pueden explicarse por las diferentes metodologías y por la edad y situación socioeconómica de las poblaciones estudiadas.

En España, la DE es una enfermedad muy prevalente. Según datos del estudio transversal EDEM (Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina) que analiza la magnitud de la DE, agrupa y analiza los datos en función de la edad, comunidad autónoma y factores personales, psicosociales, medicamentosos y estilo de vida.

La variable más fuertemente asociada a DE fue la edad, con una OR de 1,07/año de padecer DE, es decir, si el riesgo de padecer DE es 1 a la edad de 25 años, este riesgo se multiplica por 24,5 a la edad de 70 años. Si tomamos como referencia la prevalencia global de la población de un 12,1%, podemos decir que la DE está presente en un 46,2% de los diabéticos, un 46,7% de los sujetos afectados de patología prostática, un 38,6% entre los que tienen patología pulmonar o un 27,4% de los hipertensos.

En la figura 4 se muestra la distribución de la DE según grupos de edad y grados de intensidad en España [30].

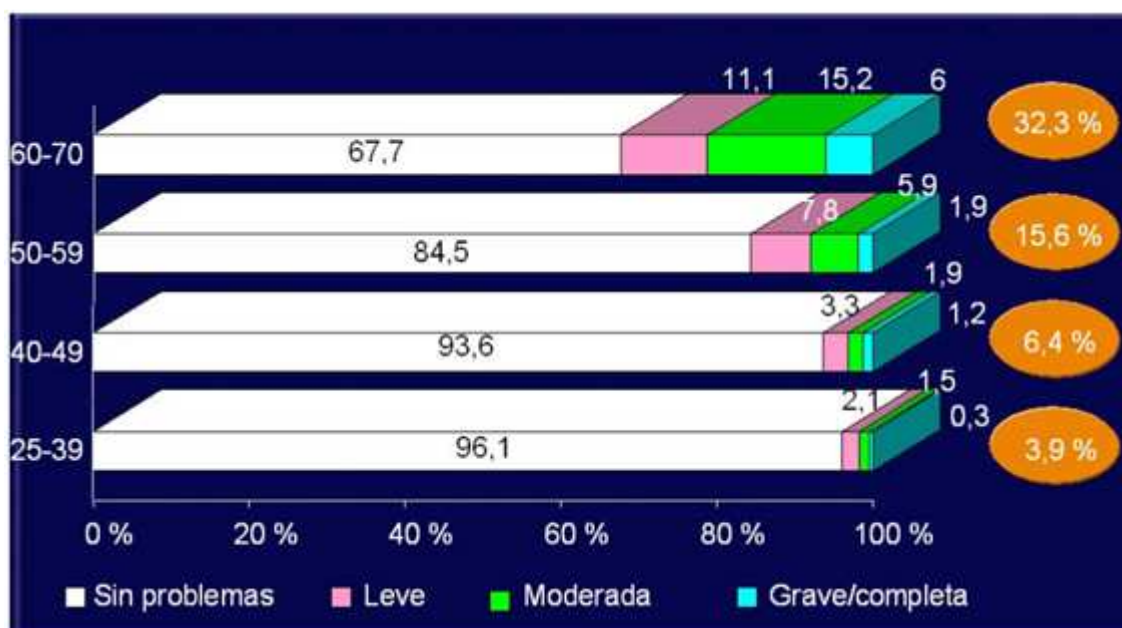


Figura 4. Prevalencia de la DE en España por grupos de edad.

A la hora de evaluar prevención y costes en salud es importante constatar que la prevalencia y la gravedad de la DE aumenta con la edad. Según la OMS en España en el año 2030 el 25,5% de la población tendrá más de 65 años y en el 2050 serán un 38,2% con lo que aumentará la DE. Haciendo estimaciones poblacionales, el número de varones españoles entre 25 y 70 años con algún grado de DE oscila entre 1 millón y medio y 2 millones, duplicándose su prevalencia en los próximos 15 años. Por tanto es un importante problema de salud.

La prevalencia de DE aumenta en pacientes con determinadas enfermedades. En los varones diabéticos es significativamente mayor que en la población general y afecta a alrededor del 50% además de incrementarse con la edad y aparece 10 años antes que

en el resto de varones. Por esto se aconseja investigar la presencia de DE en la historia clínica del paciente diabético [31].

El grupo de trabajo del estudio MMAS publicó en el año 2000 los resultados de su estudio longitudinal con 8,8 años de seguimiento con el objetivo de identificar grupos de riesgo de padecer DE y estimar tasas de incidencia. Se observó una tasa de incidencia de 25,9/1000 varones-año e identificó la edad, la diabetes, las cardiopatías, la hipertensión y el bajo nivel sociocultural como de alto riesgo de padecer DE [26].

La estimación de tasas de incidencia ha permitido dividir a los hombres en grupos de mayor o menor riesgo y establecer y ofrecer a cada estrato poblacional una estrategia terapéutica y preventiva [18].

En las publicaciones de varones de menos de 40 años con DE se ha descrito la etiología orgánica en el 15-72% [32].

1.3. CLASIFICACIÓN DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Es poco probable que la DE de un individuo se deba a un solo factor. En la mayoría de los casos hay un componente psicógeno de magnitud variable y las enfermedades sistémicas y los efectos de los fármacos pueden ser concomitantes y causantes [33]:

La clasificación funcional de la DE se muestra en la figura 5 [5].

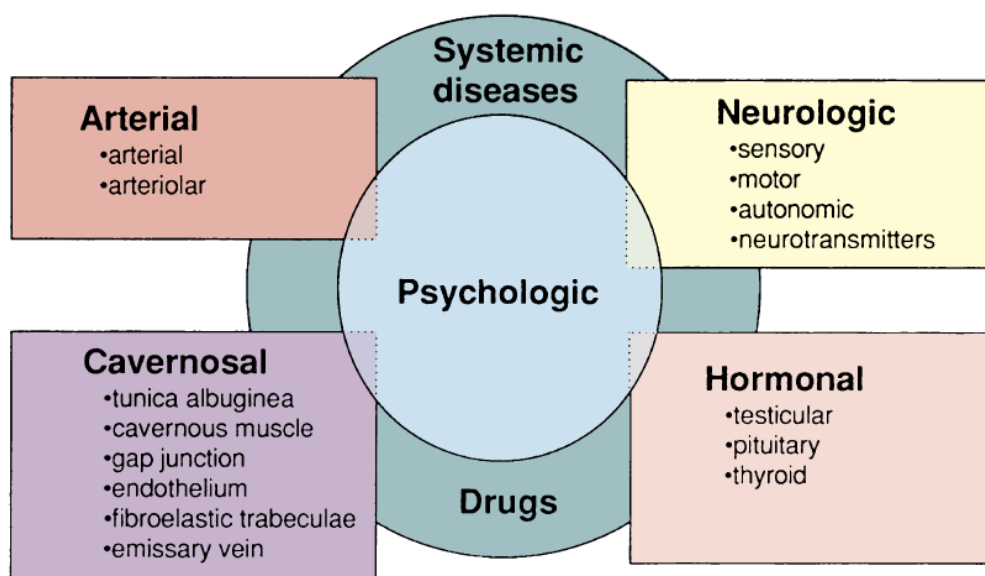


Figura 5. Clasificación funcional DE

Existen diversas clasificaciones de la DE:

1.3.1. DE Primaria o Secundaria

a. DE Primaria. Producida por un mal desarrollo de los cuerpos cavernosos o de su aporte sanguíneo y nervioso o también por daño vascular o neurológico durante la vida fetal o en la infancia.

- Micropene. Hipoplasia simétrica del pene asociada a anomalías del desarrollo uretral como hipospadias y epispadias [34], de etiología endocrina o idiopática. En estos casos el tejido eréctil puede funcionar correctamente y la disfunción sexual se relaciona más con la falta de longitud necesaria [35].

- Anomalías estructurales y vasculares. Se han descrito la ausencia de tejido cavernoso [36] o su reemplazamiento por tejido fibroso [37]. Hipoplasia de arterias cavernosas [38] o un drenaje venoso anormal [39].

- Condicionamiento genético. Existen ciertos polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina asociados a padecer DE [40].

b. DE Secundaria. La erección es un fenómeno neurovascular sometido a control hormonal. Consisten en la dilatación arterial, relajación del músculo liso trabecular y activación del mecanismo venooclusivo de los cuerpos cavernosos [41].

1.3.2. DE Orgánica o psicogénica.

La clasificación más habitual es la de Lizza y Rosen de la International Society of Impotence Research (ahora International Society for Sexual Medicine ISSM) de 1999 en la que la primera división es si la DE es psicogénica u orgánica [42]. Se entiende por DE psicógena generalizada cuando el trastorno de la erección se produce en todos los intentos de mantener relaciones y situacional cuando se alcanza la erección en unas circunstancias pero no en otras. A su vez esta clasificación agrupa las causas vasculares en arteriogénicas, cavernosas y mixtas.

Se acepta que el 90% de los casos de DE son por causa orgánica y un 10% psicógena frente a la creencia previa de que el origen psicógeno afectaba al 90% [43]. Sin embargo no hay acuerdo generalizado en esta distribución:

En la tabla 1 se muestra una clasificación de la DE según grupos etiológicos [44].

Orgánica	25%
Mixta	45%
Psicógena	25%
Desconocida	5%

Tabla 1. Grupos etiológicos de DE.

Los grupos en los que se clasifica las causas orgánicas son: vasculares, neurológicas, hormonales, quirúrgicas/yatrógenas, farmacológicas/drogas y estructural peneano.

En la tabla 2 se muestra el peso de las distintas causas de DE orgánica.

Vascular	40%
Diabetes	30%
Fármacos	15%
Cirugías pelvianas, radiación o traumas	6%
Neurológicas	5%
Endocrinas	3%
Otras	1%

Tabla 2. Causas orgánicas de DE.

La DSM-V clasifica en el año 2013 los trastornos de la erección (302.72) de origen psicógeno en leves, moderados o severos; permanentes o adquiridos y en generalizados o situacionales.

La clasificación urológica de la DE se muestra en la tabla 3. La clasifica en orgánica y psicógena [5].

Orgánica	<p>I. Vasculogénica</p> <p>A. Arteriogénica</p> <p>B. Cavernosa</p> <p>C. Mixta</p> <p>II. Neurogénica</p> <p>III. Anatómica</p> <p>IV. Endocrinológica</p>
Psicógena	<p>I. Generalizada</p> <p>A. Apatía generalizada</p> <p>1. Falta primaria de excitabilidad sexual</p> <p>2. Declive relacionado con la edad de la excitabilidad sexual</p> <p>B. Inhibición generalizada</p> <p>1. Trastorno crónico de la intimidad sexual</p> <p>II. Situacional</p> <p>A. Relacionada con la pareja</p> <p>1. Falta de excitabilidad en una relación específica</p> <p>2. Falta de excitabilidad debido a preferencia objeto sexual</p> <p>3. Alta inhibición central debido a conflicto o amenaza de pareja</p> <p>B. Relacionada con el rendimiento</p> <p>1. Asociada a otras disfunciones sexuales (p.e.: eyaculación precoz)</p> <p>2. Ansiedad de rendimiento situacional (p.e.: miedo al fracaso)</p> <p>C. Aflicción psicológica o trastorno adaptación</p> <p>1. Asociada con un estado de ánimo negativo (p.e.: depresión) o estrés vital mayor (p.e.: muerte pareja)</p>

Tabla 3. Clasificación de la disfunción eréctil.

1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA DE

1.4.1. Causas vasculares.

La DE es en su mayoría de origen vascular [45]. En el estudio EDEM estaban presente en el 60-80% [46].

Existe una relación íntima entre la DE, la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular [47]. Se ha comunicado la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y metabólico y la disfunción sexual en ambos sexos [48].

Los factores de riesgo cardiovascular: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia o hiperlipemia tienen un riesgo de padecer DE significativamente más alto [49, 50].

El riesgo de DE aumenta con el número de estos factores de riesgo cardiovascular [51], que además forman parte del síndrome metabólico [52, 53].

La disfunción endotelial es el sello distintivo de la aterogénesis y es la base fisiopatológica de la enfermedad cardiovascular [54]. Caracterizada por una deficiente síntesis, liberación y actividad del óxido nítrico en el endotelio vascular culmina en el deterioro de la erección produciendo DE [55, 56].

En las figuras 6 y 7 se muestran los esquemas visuales de los mecanismos de contracción y relajación del músculo liso peneano [5].

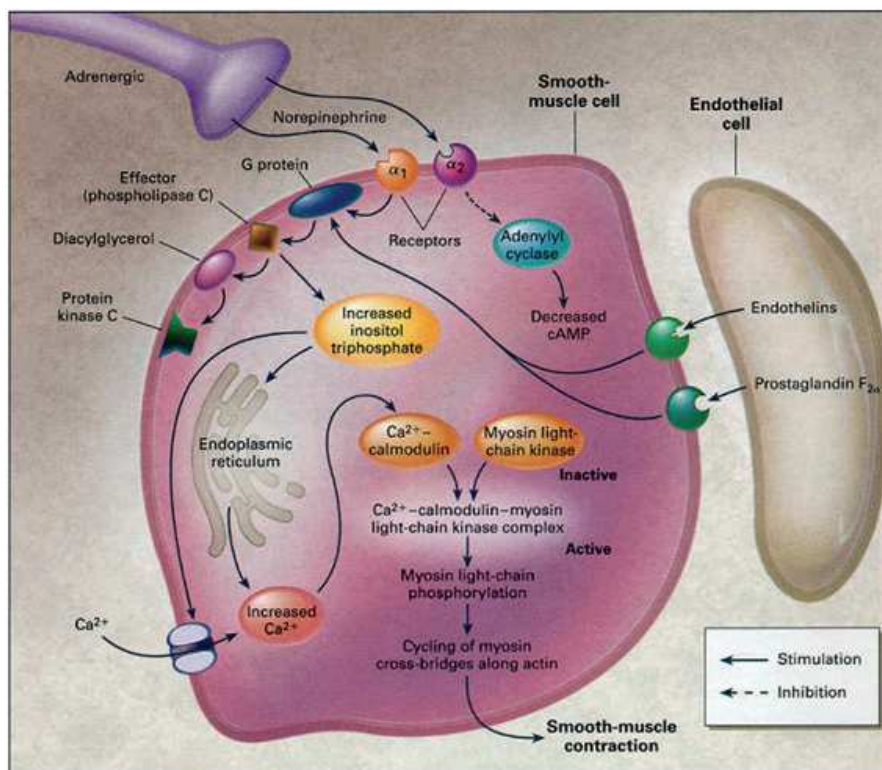


Figura 6. Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso peneano.

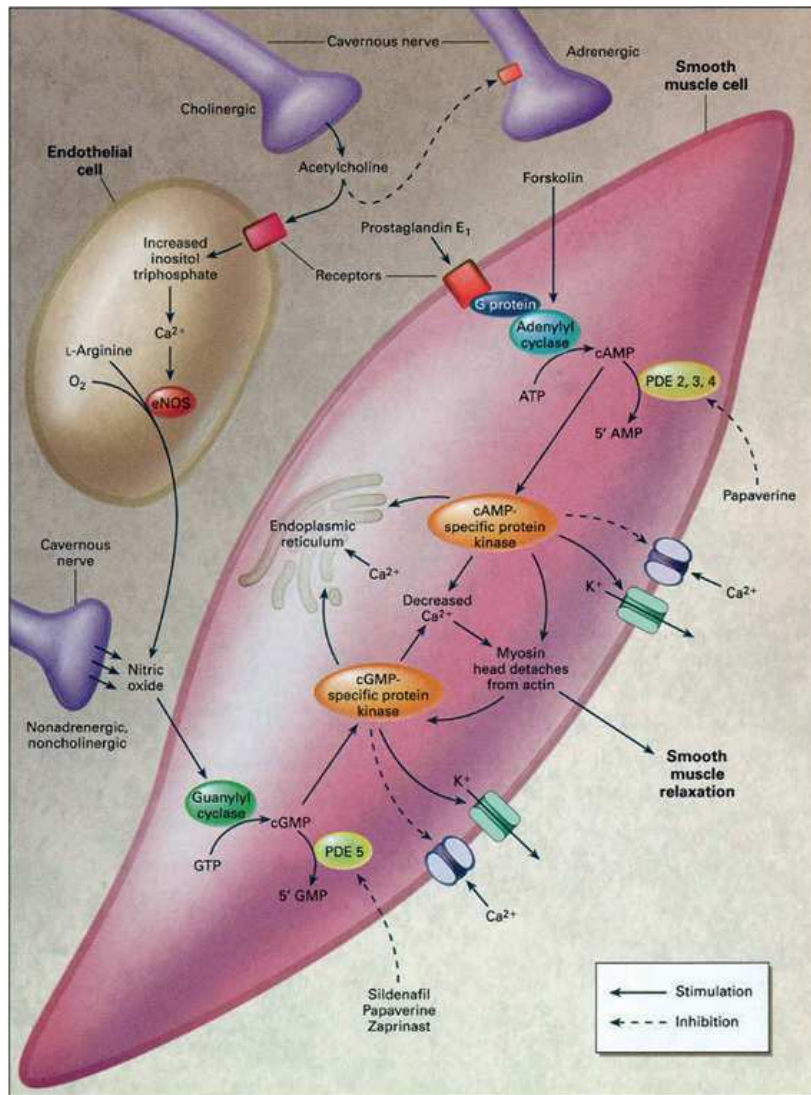


Figura 7. Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso peneano.

1.4.1.1. Fisiopatología DE arteriogénica.

La alteración de la perfusión del pene es un componente del proceso de aterosclerosis generalizada, observándose que la incidencia y la edad de inicio de la enfermedad coronaria y la DE son paralelas [57].

Los hallazgos anormales en la vascularización peneana aumentan significativamente cuando el número de factores de riesgo para la DE es mayor [58].

Mecanismos:

1. Cambios estructurales: la obstrucción arterial proximal o el aumento de resistencia vascular periférica pueden producir disfunción eréctil por insuficiente aporte sanguíneo. La hipoxia del cuerpo cavernoso por la deficiente perfusión causa una inhibición de la síntesis de NO y PGE1 [59].

Asimismo los fármacos antihipertensivos producen remodelación estructural de la vascularización peneana [60].

La aterosclerosis produce DE vasculogénica debido a isquemia del cuerpo cavernoso en modelos animales [61]. Esta última modula el factor de crecimiento tumoral $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) que tiene efecto profibrótico [62]. El aumento de fibrosis impide una correcta venoclusión y por tanto produce DE [63].

El aumento de la resistencia vascular en modelos de animales con hipertensión produce alteraciones estructurales del tejido trabecular y arterial [64], el tejido eréctil de estos animales presenta un incremento de la tasa de proliferación del músculo liso vascular y trabecular y un aumento de la proporción de matriz extracelular y fibrosis [65].

2. Incremento de la vasoconstricción. En modelos de hipertensión en ratas se observa un aumento del tono miogénico [66]. El sistema adrenérgico es uno de los principales efectores de la contracción del músculo liso peneano y por tanto favorecedor del estado de flacidez. Se ha descrito un aumento de la actividad del simpático en animales y humanos hipertensos [67, 68]. También se ha observado una hipertrofia vascular en estos modelos [64]. La hipercolesterolemia crónica también produce una reducción de la relajación dependiente del endotelio en el cuerpo cavernoso de modelos animales [69-71].

a.3. Reducción de la vasodilatación o por fracaso del mecanismo córporo-veno-oclusivo: por dificultad para el atrapamiento de sangre en el interior de los cuerpos cavernosos debido a alteraciones de la túnica albugínea, insuficiente relajación de la musculatura lisa que impida la coaptación del plexo venoso subalbugíneo, o por drenaje venoso anómalo. En estos casos no se logra un adecuado incremento de presión intracavernosa pese a existir un aporte sanguíneo adecuado.

En pacientes hipertensos existe una reducción significativa de la vasodilatación mediada por el endotelio en respuesta a diferentes estímulos (acetilcolina, bradicinina, flujo, etc.) [72-74]. Este fenómeno podría ser la causa de aumento de resistencias periféricas y de las posteriores complicaciones vasculares de la HTA. El desarrollo de aterosclerosis en conejos y ratas resulta en un deterioro tanto de la relajación neurogénica como de la dependiente del endotelio en el cuerpo cavernoso [75, 76].

La hipercolesterolemia crónica también produce una reducción de la relajación dependiente del endotelio en el cuerpo cavernoso de modelos animales [69-71].

La diabetes provoca ambos tipos de relajación (neurogénica y dependiente del endotelio) según se ha demostrado en modelos animales [77-79] y en tejido cavernoso de pacientes [80-82].

1.4.1.2. Fisiopatología DE venogénica.

El fallo de una apropiada oclusión venosa es una causa común de DE [83].

Mecanismos:

a. Desarrollo o presencia de grandes canales de drenaje venoso de los cuerpos cavernosos.

b. Cambios degenerativos como Peyronie, envejecimiento, diabetes o fractura cavernosa que producen una insuficiente compresión de las venas subtunicales y emisarias [84].

En el Peyronie una albugínea inelástica puede impedir el cierre de las venas emisarias lo mismo que en otras enfermedades que produzcan una alteración de la microarquitectura de la túnica albugínea contribuyendo a la DE venogénica [85, 86]. Los pacientes sometidos a cirugía de la enfermedad de Peyronie también pueden experimentar cambios en la capa areolar subtunica que alteren este mecanismo [87].

c. Alteraciones estructurales en los tejidos fibroelásticos de las trabéculas, el músculo liso cavernoso y el endotelio que permitan fugas venosas. Pueden ser inducidas por una isquemia cavernosa [88].

d. Relajación trabecular insuficiente del músculo liso. La inadecuada expansión sinusoidal y una falta de compresión de las vénulas subtunicales puede producirse en una persona ansiosa, con tono adrenérgico excesivo o si hay una insuficiente liberación de neurotransmisores a través de una disminución de la liberación de NO [89]. La pérdida de elasticidad de los sinusoides penianos conlleva a un aumento del depósito de colágeno en múltiples enfermedades cardiovasculares [90, 91].

e. Derivaciones venosas adquiridas tras corrección quirúrgica del priapismo que ha producido un shunt glande-cavernoso o caverno-esponjoso permanente.

1.4.1.3. Factores de Riesgo de DE vascular.

- Arterioesclerosis. Las placas ateromatosas obstruyen las arterias peneanas, extendiéndose a las arterias cavernosas y limitando el flujo sanguíneo. Esto produce un estado hipoxémico que se asocia con alteraciones de la vía óxido nítrico-GMPc a nivel endotelial y nervioso, que al principio son funcionales pero acaban convirtiéndose en cambios estructurales [92].
- Hipercolesterolemia: en el estudio MMAS no se vio una relación epidemiológica entre los niveles de colesterol plasmático y la DE, pero sí se vio una mayor incidencia en relación con niveles menores de HDL-Col. La hiperlipidemia es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y de DE. La elevación del colesterol [93] en sangre así como de los triglicéridos [94] se relaciona con una alta incidencia de problemas de erección.

Uno de los primeros estudios que correlacionaban las lipoproteínas con la disfunción eréctil reveló que los pacientes con DE de origen vascular presentaban un aumento de LDL y una reducción de HDL al compararlos con pacientes con DE o vascular [95]. La existencia de altas concentraciones plasmáticas de LDL se asocia a DE orgánica [96] mientras que la reducción de HDL se asocia a un incremento del riesgo de padecer DE grave [97].

Se ha observado un aumento de la contractilidad del músculo liso del cuerpo cavernoso de conejo en presencia de LDL oxidadas [98]. La exposición del cuerpo cavernoso del conejo a LDL oxidadas provoca inhibición selectiva de la relajación dependiente del endotelio, efecto que no se produce tras exposición a LDL o HDL nativas [99].

El deterioro de la función endotelial inducido por hipercolesterolemia se atribuye a la disminución de la biodisponibilidad de NO al inhibir la vía del NO/GMPc endotelial mediante un aumento del anión superóxido o incrementando inhibidores endógenos de la síntesis de NO [100, 101], o la disminución de la actividad de eNOS [102, 103]. La hipercolesterolemia altera la función de relajación mediada por el endotelio en el músculo cavernoso afectando la erección [69].

- Sobrepeso. En el estudio MMAS los varones que empezaron a hacer ejercicio regularmente a una edad madura presentaron una reducción del riesgo de DE del 70% con respecto a varones sedentarios y una incidencia significativamente menor de DE durante un periodo de seguimiento de 8 años [104].

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en varones obesos con DE moderada se compararon dos años de ejercicio intensivo y pérdida de peso con un grupo control al que se le facilitó la información general sobre la elección de alimentos saludables y el ejercicio. En el grupo de intervención se observaron mejorías significativas del índice de masa corporal (IMC), y las puntuaciones de actividad física así como de la función eréctil [105].

- HTA: De dos maneras puede propiciar DE: una es biológica y propia del envejecimiento en que disminuye la elasticidad y compliancia de las paredes vasculares arteriales y la segunda es causada por el predominio de tono adrenérgico y disminución del tono parasimpático que disminuye la luz de los vasos arteriales, dificulta la relajación de la musculatura lisa vascular y el relleno de sangre de los cuerpos cavernosos [106].

Los estudios epidemiológicos evidencian que la HTA es un factor de riesgo importante de DE y de mayor severidad de la DE [107] y que hay una mayor incidencia de DE en los hipertensos, habiéndose estimado que el 70% de los hipertensos la padecen [108, 109]. La prevalencia de DE en hipertensos es de 28-47% [24, 110].

En 1998 Cuéllar hizo un estudio de prevalencia de DE en 507 pacientes hipertensos de la Comunidad Valenciana, siendo del 46,5%, de las que 6,3% eran severas, 5,3 moderadas y el resto leves. Jugarían un importante papel en la génesis de la DE del posible aumento de la endotelina en la luz vascular en las hipertensiones severas con daño endotelial, la disminución del óxido nítrico por el estrés oxidativo y el desequilibrio entre sustancias presoras y vasodepresoras. La HTA transitoria también daña el endotelio [111].

En la HTA se dan dos situaciones relacionadas con la patogenia de la DE: una hipertrofia vascular y remodelación secundaria [112] y una alteración funcional del endotelio [113] que es independiente del origen de la HTA [114].

En la primera la DE se debe a la disminución de la elasticidad de las arterias y en la segunda está relacionada con el predominio de tono adrenérgico y reducción del tono parasimpático, con disminución de la luz vascular de los vasos bulbocavernosos, lo cual dificulta la relajación de la musculatura lisa vascular y el relleno de sangre de los cuerpos cavernosos.

En un estudio de los determinantes para la DE en los pacientes hipertensos que analizó edad, IMC y factores de riesgo de enfermedad vascular sólo se observó una disminución de testosterona [115].

- Tabaco: relacionado con las enfermedades cardiovasculares que se asocian a un mayor riesgo de DE. No obstante se ha visto que es un factor de riesgo independiente de las enfermedades crónicas asociadas con su consumo.
- Diabetes. La DE es una complicación habitual en el paciente diabético y que reduce su calidad de vida [116, 117].

La proporción de pacientes diabéticos afectados de DE es muy elevada [118-122] (MMAS) y afecta tanto a los de tipo 1 como a los de tipo 2 (MMAS) [123].

Los factores que aumentan la probabilidad de sufrir DE en un diabético son un mal control de la glucemia, larga duración de la enfermedad, edad avanzada, hábito fumador y enfermedad cardiovascular u otras complicaciones [124, 125]. La DE puede ser el primer hallazgo clínico que revele una diabetes no diagnosticada [126].

- Enfermedad de Peyronie. Se ha demostrado que la inyección intracavernosa de prostaglandina E1 inhibe la síntesis de colágeno y es beneficiosa para prevenir la fibrosis [62].
- Fracturas pélvicas y traumatismos perineales. La estenosis focal de las arterias común o cavernosa del pene es más frecuente en pacientes jóvenes que han sufrido trauma pélvico o perineal [127].
- Fractura de cuerpos cavernosos.
- Trasplante renal heterotópico.
- Síndrome de Leriche.
- Bypass aortoiliaco o aortofemoral.

- Secuelas de la radioterapia conocidas desde hace 30 años y que se reducen con las nuevas técnicas [128].
- Secuelas del priapismo.
- Secuelas de la prostatectomía radical (PR). La PR en cualquiera de sus variantes (abierta, laparoscópica o robótica) es una intervención que se practica mucho en pacientes con cáncer de próstata localizado y una esperanza de vida mínima de 10 años [129]. Esta intervención produce secuelas específicas que influyen en la calidad de vida [130], siendo el resultado cada vez más importante por el diagnóstico precoz y en pacientes más jóvenes del cáncer [131]. En torno al 25-75% de los pacientes presentan DE postoperatoria [132].
- El ciclismo de larga distancia o practicado durante largos períodos es también un factor de riesgo para la DE vascular y neurógena [133, 134].

Las lesiones vasculares producen una alteración del endotelio vascular de arterias y/o sinusoides que induce una mala perfusión tisular, hipoxia crónica y alteración de la síntesis y metabolismo del colágeno, aumentando la fibrosis y disminuyendo la elasticidad de los sinusoides, con lo que se perpetúa el mecanismo [135].

En la tabla 4 se muestran los resultados del análisis multivariable de los factores de riesgo de DE vascular [20-24].

Factores de Riesgo	Odds Ratio
Diabetes mellitus	2,9
Hipertensión	1,6
Enfermedad cardiovascular	1,1
Hipercolesterolemia	1
HBP	1,6
Síntomas urinarios obstructivos	2,2
Obesidad (IMC>30)	1,5
Inactividad física	1,5
Tabaquismo activo	1,6
Uso antidepresivos	9,1
Uso antihipertensivos	4

Tabla 4. Análisis multivariable factores de riesgo DE vascular.

1.4.2. Causas neurogénicas

1.4.2.1. Fisiopatología DE neurogénica.

Supone el 10-20% de la DE [136].

Los nervios peneanos y las eferencias y aferencias del sistema nervioso central y periférico garantizan el correcto funcionamiento y sincronización para alcanzar una erección fisiológica eficaz [137]. Las alteraciones de las vías nerviosas somáticas o autonómicas o de las cerebrales causan DE neurogénica [138].

Los procesos que afecten estos componentes podrán producir DE de causa neurogénica. La relajación neurogénica del cuerpo cavernoso también se encuentra afectada en las ratas espontáneamente hipertensas [139].

La erección tiene su origen a nivel central o periférico por la estimulación directa de los genitales externos produciéndose la erección refleja. Durante la actividad sexual normal participan ambos mecanismos [140].

Niveles neurológicos involucrados:

- Central o cerebropatías: Accidentes cerebrovasculares (ACV), Síndrome de Apnea del Sueño (SAOS), tumor cerebral, enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Es originada por falta de excitación o por incremento de inhibición de ciertas estructuras centrales: hipotálamo, núcleos paraventriculares sustancia gris. Puede producirse por enfermedades que afecten al SNC o por efectos e interacciones de fármacos que le afecten [141].

En el aspecto molecular destacan los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos con relación al deseo y excitabilidad [142].

Las enfermedades que más frecuentemente afectan al cerebro son los traumatismos craneoencefálicos y las vasculopatías cerebrales [143]. Los trastornos del comportamiento sexual y la DE son muy frecuentes en las lesiones frontales y temporales en comparación con las lesiones parietales u occipitales [144].

Los síntomas más frecuentes son la disminución del deseo, eyaculación retardada además de DE y menos frecuentes el aumento del deseo o la hipersexualidad (p.e: síndrome de Kluver-Busy en las lesiones temporales anteriores bilaterales) [145].

- Medular: el tipo disfunción dependerá del nivel y grado (completa: grado A o incompleta: grados B, C y D) de la lesión [146] según la clasificación de la ASIA (American Spinal Injury Association). Además las lesiones son distintas según el grado metamérico afectado (cervical, dorsal, lumbar y sacra) o si las lesiones son transversas o longitudinales [147, 148].

Es producida por traumatismos, compresión (hernia discal), enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, ELA), tumor medular, infarto medular, tabes dorsal, mielomeningocele, enfermedades degenerativas, iatrogenias [149]. La gravedad de la disfunción viene determinada por el grado del daño y por el nivel en que se ha producido [150].

El 80% de los varones con lesiones medulares consigue algún tipo de erección (refleja, voluntaria o mixta) pero insuficiente para coitos satisfactorios [151].

- Periférica: por lesión de los nervios pudendos, neuropatías o cirugía radical pelviana (cirugía prostatectomía, cistoprostatectomía, RTUp, médula espinal o amputación rectal) [152-154].

Las enfermedades sistémicas que más afectan al sistema nervioso periférico son la diabetes, alcoholismo y estados carenciales (déficit de vitaminas o tóxicos) [155]. En estos casos pueden estar afectadas la inervación sensitiva o los nervios autonómicos que regulan la contracción/relajación de la musculatura lisa del pene [142].

1.4.2.2. Factores de Riesgo de DE neurogénica.

- Diabetes mellitus. Implicados mecanismos vasculares además de neurológicos [156].

La inactivación excesiva y patológica del óxido nítrico podría ser un efecto directo de la hiperglucemia y se ha observado que en los cuerpos cavernosos de los diabéticos hay un descenso de noradrenalina y un aumento de acetilcolina teniendo este aumento una buena correlación con la duración de la enfermedad [157].

- Esclerosis múltiple. El 62% de los varones que sufren esta enfermedad padecen DE [158, 159].

Condiciona un daño cerebral y medular con todos los grados de alteración posibles y la DE de estos pacientes parece estar mediada por una degeneración de las neuronas parasimpáticas suprasacras que repercute sobre los nervios colinérgicos y no adrenérgicos no colinérgicos del pene. Según esta teoría se puede suponer que los fármacos que actúan sobre la vía del óxido nítrico serán menos eficaces a medida que el proceso empeore con el tiempo. También puede afectar las conexiones hipotálamo-hipofisarias causando hiperprolactinemia tratable [160].

- Enfermedad de Parkinson. Es el trastorno del movimiento más asociado a la DE ya que es una enfermedad frecuente y más de la mitad de los pacientes que la padecen tienen DE [161] por la importancia de las vías dopaminérgicas en la erección.

Las alteraciones del Parkinson producen DE y las dificultades motoras y el temblor que aumenta durante el coito reducen la posibilidad de lograr una sexualidad satisfactoria [162].

La apomorfina produce erecciones en los pacientes con Parkinson por su efecto agonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D2 [163] y los tratamientos dopaminérgicos generan problemas de comportamiento sexual. Cómo produce DE el Parkinson no está demostrado considerándose que es una alteración autonómica.

- Atrofia multisistémica. La DE es un síntoma constante debido a la degeneración de sistemas autonómicos y la alteración del núcleo de Onuf [164].
- Epilepsia. En esta enfermedad parece que el mecanismo de DE es de tipo endocrino [165].
- Enfermedad de Alzheimer. Es frecuente la DE sobre todo con el comienzo de los síntomas pero no se conocen bien las causas [166].
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Los estudios neurofisiológicos puede reflejar la disminución de los potenciales del nervio pudendo (sensitivo) o del bulbocavernoso (motor) [167].

1.4.3. Causas endocrino-metabólicas.

Suponen el 5-10% de la DE [168]. El estudio MMAS no encontró relación directa entre la disminución plasmática de hormonas sexuales y la existencia de DE,

únicamente se encontró dicha relación con el déficit sérico de dehidroepiandrosterona (DHEA).

1.4.3.1. Exceso de estrógenos.

Exógeno, hepatopatías (alcohólica o vírica) [169], tumores productores estradiol o hCG, trasplante hepático [170].

No se conoce la influencia del estradiol en la función sexual masculina, solamente que su exceso conduce a feminización de los caracteres sexuales y alteraciones de la función eréctil. Altos niveles de estrógenos inhiben la producción de LH y en consecuencia reducen la producción de testosterona y dado que asocian mayores niveles de SHBG asocian mayor disminución de los niveles de testosterona libre [171].

Las alteraciones en el balance testosterona-estradiol han demostrado influir en la función eréctil [172]. Un estudio posterior de los mismos autores indica que el ratio testosterona/estradiol puede tener relevancia en la evaluación clínica de la DE [173].

1.4.3.2. Hiperprolactinemia.

La prolactina es una hormona secretada en la hipófisis anterior y fue descubierta en 1933 [174]. Su función en el varón se desconoce pero se sabe que su anormal elevación de concentración en el plasma causa alteraciones en la esfera sexual y reproductiva [175].

Además una elevación de prolactina deber ser confirmada por su secreción pulsátil o estar condicionada por el estrés [176].

Para que se altere la función sexual la hiperprolactinemia debe ser grave (mayor de 35 ng/ml) lo cual se observa en menos del 1% de los pacientes afectos de DE [177]. Las elevaciones entre 20 y 35ng/ml se encuentran entre el 2 al 13% y no altera la función sexual.

Sus causas son diversas: cirrosis, herpes zóster, insuficiencia renal crónica, lesiones hipotalámicas (síndrome de silla turca vacía o craneofaringiomas), adenomas hipófisis y fármacos. Las medicaciones que más frecuentemente lo producen son los antipsicóticos [178].

El prolactinoma es el tumor hipofisario secretor más frecuente, suele ser esporádico y benigno y se clasifican en microadenomas (<10mm) o macroadenomas

(>10mm) siendo los segundos los más frecuentes en varones (60%) y que pueden producir falsos positivos por la macroprolactinemia que se trata de un complejo de prolactina unida a un anticuerpo inmunoglobulina G que aumenta la vida media [179].

La DE afecta hasta el 88% de los varones con hiperprolactinemia severa habitualmente con disminución del deseo sexual y también alteraciones del orgasmo, siendo la galactorrea infrecuente [180].

El mecanismo por el que produce DE es por la disminución de testosterona sérica debido a la alteración de secreción de LH [181]. Se recomienda medir la prolactina en varones con DE únicamente cuando las cifras de testosterona son bajas [182, 183]. También se ha atribuido una acción directa de la prolactina sobre el pene [184], lo que explicaría algunos casos de DE con hiperprolactinemia severa y testosterona normal [185].

Una vez descartado el origen farmacológico se debe realizar una resonancia magnética (RM) con vistas a diagnosticar posibles adenomas hipofisarios. El tratamiento sustitutivo con testosterona (TST) no mejora la DE hasta que no se corrige la hiperprolactinemia y solo debe pautarse si no se normaliza la testosterona tras su corrección [186].

1.4.3.3. Alteraciones de la hormona tiroidea.

Pueden ser por exceso o por defecto y suelen ir asociadas a anomalías de la función sexual afectando el deseo, la eyaculación o la erección que se normaliza tras su corrección en la mitad de los casos [187].

En un estudio se registró que el 80% del grupo de pacientes con alteraciones tiroideas tenían DE frente al 34% del grupo control [188]. Sin embargo lo más extendido es no realizar la determinación sistemática de esta hormona debido a su baja rentabilidad excepto si hay otra sintomatología acompañante [189].

Algunos autores defienden la determinación sistemática de la hormona tiroidea en los pacientes con DE [190].

En los varones con hipotiroidismo hay menores concentraciones de testosterona libre y de SHBG que en controles contribuyendo a empeorar la erección y su tratamiento normalizaría la testosterona [191].

Asimismo las hormonas tiroideas influyen en la eyaculación. El hipertiroidismo se asocia con eyaculación precoz y su corrección aumenta el tiempo de latencia

eyaculatorio intravaginal normalizando la eyaculación en la mitad de los casos [192]. No obstante la determinación de la hormona tiroidea no se incluye en el estudio de la eyaculación precoz.

1.4.3.4. Alteraciones del metabolismo lipídico.

Sin ser una alteración hormonal es un trastorno endocrino-metabólico. Hay una gran prevalencia de alteraciones de los lípidos en los pacientes que consultan por DE y es un factor de riesgo para padecerla [193]. También la elevación de triglicéridos puede influir en la DE [194].

Estudios experimentales mostraron que el mecanismo por el que produce DE es vascular por el deterioro de la relajación dependiente del endotelio del músculo liso del cuerpo cavernoso como consecuencia de la hipercolesterolemia [69].

El tratamiento con estatinas ha mostrado mejorar la función endotelial por lo que podría mejorar la función eréctil [195]. Pero en un estudio posterior se relacionó el uso de fármacos hipolipemiantes con un empeoramiento de la función eréctil [196] y otro más reciente describe que el tratamiento con estatinas se asocia con la disminución de la testosterona sérica y con sintomatología relacionada con el hipogonadismo [197].

1.4.3.5. Alteraciones adrenales.

No se conoce la incidencia de DE en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En la primaria hay un descenso de glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos suprarrenales, deshidroepiandrosterona y derivados de ésta mientras que en la secundaria no se alteran los mineralocorticoides. Los niveles elevados en suero de adrenalina empeoran la función eréctil y los síntomas del tracto urinario inferior [198].

Con la edad descienden los niveles de deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona en un estudio español [199] y también en el estudio MMAS [200]. Asimismo ha sido publicado que estas hormonas están más descendidas en los varones con DE [201]. Los mismos autores han realizado un estudio piloto demostrando mejoría de la DE tratándolos con suplementos de deshidroepiandrosterona [202].

No obstante estos estudios no tienen la consistencia suficiente como para recomendar su uso o ampliarlos.

En los cuerpos cavernosos la aldosterona tiene un efecto directo aumentando el efecto de la adrenalina y por tanto la contractilidad de los mismos sin haberse demostrado que el hiperaldosteronismo produzca DE [203].

1.4.3.6. Alteraciones de la testosterona (T).

Fisiopatología T. Para una correcta erección el tejido cavernoso debe mantener sus propiedades fibroelásticas además de intervenir neurotransmisores, vasoactivos y factores endocrinos entre los cuales es muy relevante el papel de la testosterona [204]. La T influye en la producción de las enzimas óxido nítrico sintetasa y fosfodiesterasa 5 (PDE5), registrándose un descenso del 45% de la actividad de estas enzimas tras la castración que no se daba si se administraban suplementos de testosterona [205].

La testosterona influye en los niveles de ARN mensajero que regulan la PDE5 en modelo animal [206] y su déficit conduce progresivamente a cambios estructurales en el tejido cavernoso que conducen a empeorar su elasticidad [207] y al fallo del mecanismo venooclusivo [208].

Se ha propuesto que la testosterona regula la diferenciación de las células progenitoras estromales en músculo liso y su ausencia favorece su diferenciación hacia adipocitos y acumulación de grasa [209].

Erección y T. Se ha encontrado niveles inferiores de testosterona en los pacientes con DE orgánica frente a los que padecen DE psicógena [210] así como con mayor gravedad de la DE [211]. Sin embargo no se han encontrado alteraciones en la sexualidad con un exceso de testosterona [212].

Considerando la erección como un fenómeno vascular, los niveles bajos de testosterona propiciarían una DE vascular estando relacionados con las patologías cardiovasculares mediante una alteración directa en la función endotelial y otra indirecta sobre otros aspectos del síndrome metabólico [213].

Los varones con DE y déficit de testosterona tienen menos erecciones nocturnas, menos capacidad de penetrar y se ha objetivado que los niveles de T en estos varones está asociado con el flujo sanguíneo del pene medido mediante eco-Doppler, manteniéndose esta asociación al ajustar por edad, tabaco y factores relacionados con el síndrome metabólico [214].

Deseo sexual y T. En el mecanismo del deseo sexual hay involucrados fenómenos psicológicos y biológicos complejos en los que la T tiene una notable influencia aunque esta es menor en el déficit de T relacionado con el envejecimiento [215], en cambio en los descensos leves no se ha encontrado esta relación con la alteración del deseo [216]. En definitiva, un deseo sexual alterado tiene una baja capacidad de predecir un descenso de la testosterona por lo que no puede guiarnos a la hora de decidir esta determinación analítica [189].

Los andrógenos son un factor necesario pero no suficiente para un deseo sexual normal sin conocer con exactitud qué concentración mínima es necesaria [217].

Medición T. La elevación de los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) con la edad determina un mayor descenso de los niveles de testosterona libre que la testosterona total [218].

Algunos autores y guías recomiendan determinar la testosterona en varones con DE [219] y otros además de la SHBG y la albúmina aunque el umbral de testosterona libre no está bien establecido [220].

La determinación de la testosterona libre o la biodisponible debe realizarse mediante el método matemático ya que las mediciones por inmunoanálisis son muy inexactas [221]. También se ha criticado el cálculo matemático [222].

Definición síndrome de déficit de testosterona (SDT). Actualmente se denomina SDT a unas alteraciones clínicas que se asocian al descenso de testosterona y se prefiere esta denominación a la de hipogonadismo de inicio tardío [223].

Prevalencia. Aumenta con la edad, en América es del 10% en mayores de 50 años y del 20% en mayores de 60 años [224]. En estudios europeos fue del 25-30% en mayores de 70 años y del 11,5% en varones entre 60 y 90 años [225].

Factores de riesgo de SDT. Además de la edad y de forma general cualquier enfermedad crónica puede ser causa de SDT [226]. También puede ser consecuencia de un síndrome metabólico o ser de origen farmacológico o por patología testicular grave [220].

Cuadro Clínico SDT. El SDT es un síndrome clínico y bioquímico asociado al avance de la edad y caracterizado por síntomas típicos y una deficiencia de los niveles

séricos de T. Sus manifestaciones clínicas no son específicas y se caracterizan por [227]:

- Disminución del deseo sexual y de la calidad y frecuencia eréctil.
- Cambios de humor con descenso concomitante de la actividad intelectual.
- Trastornos del sueño.
- Disminución del volumen y fuerza muscular.
- Incremento de la grasa visceral.
- Disminución del vello corporal y alteraciones de la piel.
- Descenso de la densidad mineral ósea, que puede incrementar el riesgo de fracturas.

1.4.3.7. Malnutriciones severas.

Recientemente se ha publicado que la deficiencia de vitamina D podría ser un factor para la aparición de DE porque un 45,9% de una muestra de 143 hombres con DE tenían niveles inferiores a 20 ng/ml por lo que proponen analizar la vitamina D especialmente en los que se sospecha un origen arteriogénico de la DE [228].

1.4.4. Causas Iatrógenas.

Engloban a un grupo de pacientes cada vez más numeroso y de difícil tratamiento.

1.4.4.1. Iatrogenia Quirúrgica.

a. Cirugía vascular abdominal. La incidencia de DE después de cirugía aórtica son muy altas (hasta 88%) tanto en los estudios antiguos [229] como en los recientes [230].

El causante de la DE en estos pacientes es la lesión del plexo autonómico [231] y las técnicas que lo preservan tienen una incidencia menor de DE [232]. Otro autor describe que el fenómeno de microembolia tras clampaje arterial también puede contribuir a la DE [233].

Cada vez se operan aneurismas más pequeños en pacientes más jóvenes y hay que avisarles del riesgo de empeoramiento de la DE aunque el abordaje endovascular (percutáneo) mediante endoprótesis sería menos lesivo al evitar la disección retroperitoneal.

b. Cirugía colorrectal. Las intervenciones más evaluadas son la resección anterior baja y la amputación abdominoperineal con unas incidencias variables de complicaciones provocando DE (40%), trastornos eyaculatorios y problemas de vaciado vesical (15%). [234, 235]. La amputación produce más DE [236] y siendo menor en las técnicas que preservan los nervios autonómicos [237].

A pesar de escasos estudios modernos que evalúen la función sexual en estas cirugías, las técnicas laparoscópicas de cirugía colorrectal [238] reportan menores tasas de DE, manteniendo una tasa mayor en la amputación que en la resección anterior y es menor en las resecciones de colon o sigma alto [239].

La utilización de hidrodisección cuando se secciona la fascia mesorectal y las estructuras nerviosas adyacentes produce menor tasa de alteraciones sexuales o vesicales [240].

c. Cirugía hiperplasia benigna de próstata (HBP). Se ha estudiado una posible relación causal entre la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la DE debido a que son frecuentes en hombres mayores [241] y la cirugía de esta glándula es muy frecuente. Otro estudio ha encontrado correlación entre síntomas obstructivos y DE [242].

Hay una alta prevalencia de DE en los hombres que consultan por síntomas del tracto urinario inferior [243]. The Multinational Survey of Aging Male es una encuesta multinacional a gran escala de unos 14000 hombres mayores de 50 años relacionó síntomas del tracto urinario inferior y los problemas sexuales [244] también descrito en el estudio de Colonia [245]. En el estudio EDEM demostró una relación entre DE y patología prostática con una odds ratio de 2,8 ajustada por edad y otras comorbilidades.

c.1. Adenomectomía de próstata. Los pacientes no informados sobre la eyaculación retrógrada refieren mayores alteraciones de la erección. Un estudio de calidad de vida y DE tras adenomectomía relata que la satisfacción sexual y el orgasmo no son alterados significativamente [246].

Otros autores refieren una gran influencia psicológica en la DE desarrollada tras esta cirugía ya que si durante el acto quirúrgico no se produce un desgarro entre las 5 y las 7 del horario endoscópico no se lesiona el haz neurovascular aunque podrían influir el hematoma, la infección o la fibrosis pericapsular [247].

c.2. Resección transuretral de próstata (RTUp). La DE es muy prevalente en pacientes con HBP en tratamiento médico y en los tratados quirúrgicamente aunque la mayor parte (84%) no relataron cambios tras la RTUp en la función sexual [248].

En un estudio un 30% de los pacientes que no tenían problemas de erección antes de la cirugía tenían algún grado de DE a los 3 meses de la RTUp, adenomectomía o incisión transuretral [249]. En contraposición otro estudio multicéntrico: American Urological Association Corporative Study en 3885 hombres la tasa de DE postoperatoria fue del 13% [250].

Comparativamente según técnicas en otro estudio de 3304 pacientes operados: 13,6% tras RTUp, 15,6% tras adenomectomía y 4,6% tras incisión transuretral y registraron una tasa superior al 50% de eyaculación retrógrada tras RTUp[251] c.3.

Fotovaporización prostática (FVP). Evaluando la función eréctil mediante cuestionario IIEF no se registraron cambios en un seguimiento de un año [252].

Estudios de mayor potencia y seguimiento demuestran que se mantiene la función sexual en los hombres que no portaban sonda ni se realizaban autocateterismos previamente a la cirugía y que mejoró en los que precisaban esos tratamientos preoperatorios [253]. Tampoco registraron cambios en los pacientes que tenían DE leve previa a la FVP [254]. Por tanto es un tratamiento seguro y eficaz para mantener la función eréctil.

c.4. Enucleación prostática con láser holmio (HoLEP). Actualmente la HoLEP es una alternativa a la RTUp y la adenomectomía [255] habiendo demostrado eficacia y seguridad también próstata de gran tamaño [256].

La eyaculación retrógrada o la disminución del volumen eyaculado son efectos secundarios habituales del HoLEP o la RTUp aunque en general no importa a los pacientes que mantienen su satisfacción sexual tras estas cirugías [257].

La HoLEP no aumenta el riesgo de DE postoperatoria comparativamente con la cirugía tradicional con un deterioro en la calidad de la erección en un 9,3% a los 6 meses frente a un 10% con la adenomectomía, pero hay que informar a los pacientes del riesgo elevado de disfunción eyaculatoria [258].

d. Cirugía Urológica Radical. Es más probable lesionar los haces neurovasculares.

d.1. Prostatectomía Radical (PR). El cáncer de próstata es el más frecuente en varones y dado que suele ser diagnosticado a partir de la sexta década de la vida una parte de los pacientes ya padecen algún grado de DE [259]. La función eréctil previa a la cirugía es el principal factor pronóstico de DE postoperatoria [260].

Walsh introdujo el concepto de preservación nerviosa en la PR [261] y la mejora de la calidad de vida se tiene cada vez más en cuenta con las técnicas modernas de laparoscopia [262]. El grado de preservación de los nervios cavernosos es el factor crítico independiente para la recuperación de la erección [263]. Sin embargo no todos los pacientes la recuperan a pesar de haberlos preservado por lo que se postulan otras lesiones como la neuroapraxia por estiramiento, daño térmico por electrocoagulación, isquemia secundaria por interrupción de aporte sanguíneo, hematomas o la inflamación local tras el trauma quirúrgico [264]. Se ha demostrado en modelo animal que la mera exposición de los nervios cavernosos puede producir DE [265].

La función eréctil se deteriora tras PR de forma inmediata por la neuroapraxia en la mayoría de los pacientes [266]. Estos nervios se recuperan muy lentamente, incluso hasta 3 años tras la intervención para restaurar su situación basal [267], si bien la disminución del grosor del pene y la erección pueden producirse antes de esta recuperación [268]. Además de un origen neurogénico la DE postPR puede ser vasculogénica. Las alteraciones vasculares pueden deberse a la lesión de una o más de las arterias pudendas accesorias [269]. O pueden deberse a la fuga venosa relacionada con los daños del tejido eréctil que condicionan el fallo del mecanismo venooclusivo.

Una pobre oxigenación de los cuerpos cavernosos tras la lesión nerviosa produce cambios estructurales: apoptosis y colagenización del tejido eréctil [270]. En el tejido cavernoso humano la hipoxia inhibe la producción de prostaglandina E1 aumentando la síntesis de colágeno y tejido conjuntivo que puede reemplazar al músculo liso trabecular con lo que se pierde el mecanismo corporovenooclusivo [271].

Dado que no se alteran más que un 10% de los eco-Doppler penianos tras PR y que los pacientes operados no suelen padecer de enfermedad arterial previa, es más común la disfunción venooclusiva [272].

Recientemente se ha postulado que la pérdida de la función endocrina de la próstata (5-alfa reductasa) podría contribuir a un deterioro hormonal peniano de la DHT tras una PR impidiendo la completa recuperación eréctil [273].

En las pruebas de imagen no es posible determinar la ubicación exacta de la bandeleta neurovascular ni siquiera por RNM [274] así que el impacto de la PR en la función eréctil dependerá de la visión intraoperatoria y en consecuencia es cirujano dependiente.

d.2. Cistectomía Radical (CR). La DE es una complicación frecuente tras CR aunque son pocos los pacientes que buscan tratamiento para recuperar la erección tras esta intervención [275].

Durante la CR los haces neurovasculares pueden ser lesionados al extirpar la vejiga en interés del control oncológico si bien es posible su preservación [276] incluso en técnicas reconstructivas [277].

El interés en todos los aspectos relacionados con mejorar la calidad de vida y la erección en los pacientes más jóvenes o preocupados por la misma ha promovido la evolución de la cirugía hacia técnicas preservadoras y reconstructivas y tener más en cuenta la función sexual tras la CR [278].

La recuperación de la erección puede tardar un año después de la CR aún preservando los nervios [279], pudiéndose mantener la erección entre el 42% y el 71% en las series publicadas [280].

d.3. Linfadenectomía retroperitoneal (LRP). Como la LRP se incluye en esquemas de tratamiento multimodal es difícil estudiar las disfunciones sexuales que provocaría.

La disección y extirpación de los ganglios linfáticos retroperitoneales puede causar la ausencia de eyaculación permanente debido a la lesión de los nervios simpáticos de la zona [281].

En los pacientes sometidos a LRP un 45% relata problemas en la eyaculación y una pequeña parte de ellos (un 10%) puede recuperar la función eyaculatoria entre 1 y 3 años después del tratamiento. También refieren disminución del volumen eyaculado un 31% [282].

e. Otras cirugías Urológicas.

e.1. Trasplante renal. La mitad de los pacientes con insuficiencia renal crónica y sometidos a diálisis presentan DE [283] de origen multifactorial: alteraciones hormonales que conducen a un descenso de testosterona por la, elevación de las

hormonas foliculoestimulante (FSH) y la luteinizante (LH), anemia, estrés psicológico, farmacoterapia, neuropatía o insuficiencia vascular [284].

El 66% de los pacientes eran potentes antes de entrar en diálisis, el 22% mientras estuvieron en ella y el 47% tras el trasplante [285] o mayor tanto en las series antiguas como en las modernas que utilizan el cuestionario IIEF [286].

La DE del paciente trasplantado es multifactorial y hay que tener en cuenta el tiempo de evolución de la insuficiencia renal, la duración de la hemodiálisis y factores psicológicos, endocrinos y la técnica quirúrgica.

Se causa DE vasculogénica en los pacientes que reciben un segundo trasplante por el uso de las dos arterias hipogástricas lo que disminuye el aporte sanguíneo al área genital [287].

El 65% de los pacientes en hemodiálisis refieren un deseo sexual disminuido o nulo y tras el trasplante un 50% normalizan su perfil hormonal mejorando todas las esferas de la sexualidad y la satisfacción [288]. La mayor parte de los pacientes con una supervivencia del injerto de más de 10 años renuevan su interés por la actividad sexual [289].

Estudios recientes muestran que alrededor de la mitad de los pacientes que reciben un trasplante renal padecen DE y que se presta una escasa atención a los problemas sexuales como parte importante de la recuperación de su calidad de vida [290].

e.2. Cirugía uretral. La DE es una complicación posible aunque poco frecuente de la uretroplastia. Un 5% en las uretroplastias término-terminales y un 0,9% si se realiza con injerto [291].

En un estudio multicéntrico de 250 uretroplastias el 30% presentó algún grado de DE postoperatoria, el mismo porcentaje que el grupo control de circuncidados [292]. Aunque se ha demostrado una mejoría con el tiempo en la mayoría de ellos [293].

El riesgo de DE se explica por la proximidad de los nervios cavernosos a la uretra proximal [294], produciéndose mas DE en la uretroplastia posterior que en la anterior [295]. Los haces neurovasculares y el nervio cavernoso salen del diafragma urogenital laterales a la uretra membranosa estando desprotegidos en su recorrido cuando se realiza la disección de la uretra bulbar [296].

Otro posible mecanismo es la lesión de los nervios perineales que inervan somáticamente al músculo bulbo cavernoso ayudando en la contracción para la expulsión del semen y que pueden ser dañados durante la disección perineal o sección del tendón central del periné [297].

El abordaje mínimamente invasivo durante la uretroplastia anterior preservando el músculo bulboesponjoso y los nervios perineales además de respetando el tendón central y la excesiva transección del cuerpo esponjoso reducirían los problemas de DE postoperatoria [298].

1.4.4.2. Iatrogenia No Quirúrgica.

a. Radioterapia Externa. Desde el inicio de esta técnica se postuló un origen vasculogénico de la DE posterior a radiación debido a exploraciones neurológicas normales y cambios en el Doppler peneano [299].

Más de un año tras la radioterapia un 63% de los pacientes presentaron disfunción arterial en el Doppler peneano [300].

Aunque también se ha visto que la radioterapia ha producido DE en varones sin alteraciones posteriores en la hemodinámica del pene intuyéndose daño nervioso [301]. En modelo animal la radiación redujo la cantidad de eNOS en las terminaciones nerviosas peneanas [302]. Otros han demostrado signos de enfermedad venooclusiva concluyendo que en la DE tras radioterapia hay una afectación arteriovenogénica [303].

Una dosis mayor de 52,5 Gy en el bulbo cavernoso se relaciona con mayor riesgo de DE inducida en varones sin problemas previos en los siguientes años de finalizar el tratamiento de radioterapia [304].

b. Braquiterapia. Está demostrado el efecto negativo en la función eréctil de esta técnica en la que influyen múltiples factores: función sexual preimplante, edad, RT externa adyuvante, dosis total, dosis de radiación al bulbo cavernosos y diabetes mellitus aumentan el riesgo de DE [305].

Las incidencia de DE tras braquiterapia varía del 30 a más del 50% [306, 307]. A largo plazo se ha visto que en la braquiterapia aumenta la incidencia de DE [308].

Algunos autores correlacionan la aparición de DE con la dosis de radiación recibida por el haz neurovascular [309], mientras que otros no encuentran esta

asociación ni tampoco influencia en el isótopo utilizado (yodo-125 o paladio-123) aunque sí hallaron asociación con la dosis total y la función eréctil pretratamiento [310].

c. Crioterapia. En las semanas tras finalizar este tratamiento todos los pacientes presentan DE, el 39% recuperan la función sexual [311] siendo estos resultados peor que tras RT o PR, aunque los pacientes de esta técnica no son equiparables.

El mecanismo que origina la DE es la congelación de los haces neurovasculares pues el tratamiento se extiende más allá de la cápsula [312].

Las cifras de DE son más elevadas con un doble ciclo de congelación y descongelación que es el método más ampliamente utilizado [313].

d. Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU). Utilizado en pacientes no quirúrgicos o como terapia de rescate se ha descrito una baja morbilidad y buenos resultados funcionales. Se le asocia una tasa de 77,1% de DE postratamiento [314] si no se preservan los nervios priorizando el control oncológico, siendo mejores las cifras de DE en otros grupos que si lo hacen [315].

Han relatado sus ventajas como tratamiento mínimamente invasivo o que se puede repetir [316] aunque un grupo suspendió esta técnica por las complicaciones y mal control oncológico [317].

1.4.5. Causas Funcionales o Psicógenas.

Es aquella DE persistente debido a factores psíquicos o de relación interpersonal [42]. Aunque inicialmente se consideró la DE como un problema psicológico en el 75-95% de los casos [318], los avances han demostrado las causas orgánicas y ahora algunos establecen que sólo el 10% de la DE tiene un origen psicógeno [319].

Existen dos mecanismos biopsicológicos que inhiben la capacidad eréctil [320]:

- Estímulos corticales y de los núcleos cerebrales que transmitidos a la médula sacra pueden inhibir la erección refleja (como ante una anticipación negativa o miedo al fracaso en la fase excitación).

- Exceso de tono simpático. Las catecolaminas incrementan el tono constrictor contrarrestando los mecanismos de relajación del músculo liso cavernoso (situación estrés o elevada ansiedad).

Antes se clasificaba la DE psicógena según el tiempo de evolución en inmediatas y remotas, estando entre las inmediatas la ansiedad, falta de estímulos o

conflictos de relación, y entre las remotas los traumas sexuales y los tabúes, ya sean religiosos o culturales [321].

Es obvio que en todos los varones con DE hay un componente psicológico aunque se conozcan causas orgánicas primarias por lo es importante un abordaje multidisciplinar para diagnosticar y tratar esta patología tal y como propone un psicólogo español para el que ante una DE existen las siguientes posibilidades[322]:

Inicio y mantenimiento orgánico.

- Inicio y mantenimiento psicógeno.
- Inicio orgánico y mantenimiento psicógeno.
- Inicio psicógeno y mantenimiento orgánico.
- Inicio orgánico y agravamiento psicógeno.

Las causas de disfunción eréctil psicógena se pueden dividir en tres grupos [323]:

- Factores inmediatos: sobre todo la ansiedad de ejecución que actúa generalmente como un factor mantenedor de la DE y menos veces como predisponente o precipitante.
- Acontecimientos vitales traumáticos recientes.
- Vulnerabilidad desarrollada en la infancia o adolescencia.

Si la pareja reclama mantener relaciones a una persona con DE ésta tendrá una respuesta muy inhibida favoreciendo una actitud negativa hacia la relación por la percepción de pérdida de control de la erección, agravándose el proceso. En el polo opuesto los hombres con expectativas de una correcta erección tienen una predisposición positiva y mayor acercamiento a su pareja [324].

La ansiedad tiene un importante papel sobre la excitación sexual, estando mediada en gran parte por los efectos de los factores cognitivos y se ha visto que al aumentar la intensidad de otros estímulos distintos a los sexuales, disminuye de forma considerable la excitación sexual [21].

El 54% de los que padecen ansiedad generalizada tendrán DE y también influyen las diferentes estructuras de la personalidad: una escasa asertividad, pasividad y dominancia baja influyen negativamente [325]. Para otros influyen más las personalidades obsesivas [326].

El estado de ánimo influye de forma determinante en la respuesta eréctil. Las alteraciones de la erección producen depresión y ésta a su vez provoca DE. Se ha demostrado que los varones con un trastorno depresivo mayor tienen alteraciones en los test de tumescencia peneana nocturna [327].

Cuando hay algún problema de erección los hombres suelen omitirlo hasta que no encuentran solución mostrándose callados y distantes además de evitar a la pareja o la relación sexual. Mientras, la pareja piensa que no le atrae físicamente, que tiene alguna relación extramarital o si es culpa suya por centrarse en otras facetas de su vida [328]. Va creciendo progresivamente el nivel de frustración en la que él evita estar a solas con ella y ella se cuestiona su relación.

Si la evolución de la DE es prolongada puede suceder que aunque las medidas para recuperar la erección funcionen la pareja ya no tenga interés en recuperar la sexualidad de la pareja, motivo por el que se cuidan menos y se muestran menos atractivas. Esto contribuye a mantener la DE, el 20% de los pacientes consideran que su DE se debe a la pérdida de atractivo de su pareja [329].

Las intervenciones psicosexuales incluida la terapia de grupo pueden ayudar a un espectro seleccionado de hombres con DE pero no hay una clara explicación de cómo funcionan estas terapias [330].

Hay muchas razones psicosociales que influyen en la relación sexual e impiden recuperarla pudiendo ser de utilidad la erotización de la DE y enfocar al paciente hacia el placer sexual más que a la continua autopercepción de enfermedad [331].

1.4.6. Causas Tóxicas.

Hasta el 25% de los casos de DE están asociadas al consumo de fármacos y drogas [332].

1.4.6.1. Tabaco y alcohol.

- **Tabaco.**Causa trombosis, arteriosclerosis, infarto, enfermedad coronaria, muerte y aumento de incidencia de cánceres. El efecto es mayor en pacientes que padezcan diabetes mellitus, hipertensión arterial o arteriosclerosis [333]. También los pacientes con sobrepeso y sedentarios tienen mayor incidencia DE incluso siendo jóvenes (20-45 años) [334].

Además de efecto directo en las arterias se ha comprobado su influencia negativa en el mecanismo venocorporooclusivo [335].

Los fumadores tienen mayores niveles de LH y testosterona y menores de prolactina y TSH que revierten al dejar de fumar. Además aumenta los triglicéridos y disminuye el HDL-colesterol y tienen más insatisfacción con su vida sexual [336]. Pero en otro estudio no se encuentran alteraciones hormonales entre los fumadores [337].

Desde otro punto de vista, los pacientes con DE tienen el doble de probabilidad de haber sido fumadores previamente y cuanto más tabaquismo mayor incidencia de DE [338]. Diversos autores han publicado datos similares [339].

También se ha propuesto una toxicidad aguda por la nicotina al observar una disminución de la respuesta eréctil en fumadores sanos de menos de 30 años [340].

- **Alcohol.** Aumenta el deseo sexual pero inhibe la respuesta sexual fisiológica y afecta negativamente a la reproducción. Tiene un efecto tóxico directo en las gónadas y en el hígado aumenta la transformación de testosterona en estrógenos.

En los bebedores graves está claro el aumento de incidencia de DE, y no tanto en los menos graves [341].

Un 25% de los alcohólicos con DE que deja de beber recupera espontáneamente la erección siendo factores predictivos positivos la ausencia de atrofia testicular y la buena respuesta a LHRH o al clomifeno y en los que no hubo recuperación espontánea sólo el tratamiento con testosterona tuvo algún efecto [342].

El consumo de alcohol influye negativamente en la sexualidad de la pareja que ni desea ni disfruta el acto sexual [343].

1.4.6.2. Drogas ilegales

- **Cannabis.** Puede inhibir el eje hipotálamo-hipofisario y empeorar la función eréctil disminuyendo la testosterona sérica [344]. Su uso crónico produce daño endotelial y resistencia a la insulina [345].

También inhibe la citocromo P450 isoenzima 3A40 que es la misma que utiliza el sildenafil por lo que la combinación de ambos puede producir infarto agudo de miocardio y la muerte [346] por lo que los consumidores de cannabis,

hachís o marihuana deben ser advertidos de la incompatibilidad de tomar inhibidores de la PDE5.

- **Anfetaminas.** La cocaína y las anfetaminas a pesar de que inicialmente estimulan el deseo sexual pueden afectar a la función eréctil con el uso continuado. Causa menos DE que otras drogas recreativas pero pueden producir DE prolongada hasta 7 años después de su abandono [347].
- **Cocaína.** Los efectos agudos de la cocaína son estimulantes por sus propiedades dopaminérgicas, su uso a largo plazo causa DE por aumento de la prolactina y por alteraciones vasculares [347]. En estudios realizados en ratas se ha demostrado que la cocaína produce un aumento de las endotelinas y de la mieloperoxidasa y reduce la eNOS endotelial, libera radicales libres de oxígeno y produce DE por una menor bioactividad del NO [348]. La incidencia de DE en los consumidores habituales de cocaína es del 62% y se asocia con consumo de otras drogas [349].
- **Opio.** Los opiáceos parecen afectar al comportamiento sexual e inducir DE a través del SNC [350]. El riesgo de padecer DE en los consumidores de opio es el doble frente a los que no lo consumen aunque solo ha sido estudiado en diabéticos [351].
- **Heroína.** La incidencia de DE entre los consumidores de drogas ilegales es elevada y la mayor tasa se encuentra entre los que consumen heroína [352]. Entre los pacientes en programas de desintoxicación con metadona o buprenorfina también se hallan niveles elevados de DE [353].

La heroína produce una supresión aguda de LH y disminución de testosterona [354].

1.4.6.3. Fármacos.

A veces se encuentran resultados contradictorios en los estudios que analizan la influencia de los fármacos en la DE debido a que las comorbilidades pueden tener un papel preponderante en los pacientes examinados [355].

- **Opioides.** Los alcaloides derivados del opio más utilizados como analgésicos son la morfina y la codeína y producen una alteración del eje hipotálamo-hipofisiario-testicular y aumento de los niveles de prolactina que interfiere en la respuesta sexual masculina [347].

Antihipertensivos:

- **Diuréticos tiazídicos.** Las altas dosis de tiazidas se asocian a un incremento de la DE respecto a placebo [356]. La prevalencia de DE en pacientes tratados con dosis bajas de tiazidas es el doble respecto a otros fármacos según datos del estudio Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) [357].

- **Diuréticos no tiazídicos.** En el estudio MMAS los diuréticos no tiazídicos fueron un factor de riesgo para DE [358].

Los diuréticos tiazídicos, los diuréticos antialdosterónicos (espironolactona) y los beta-bloqueantes producen DE por aumento de la prolactina inhibiendo la función sexual y el otro mecanismo sería el antiandrogénico por efecto inhibitor de la formación de testosterona en la estereidogénesis [359].

- **Beta-bloqueantes.** En el cuerpo cavernoso el 10% de los receptores adrenérgicos son de tipo B y su estimulación causa relajación. Esta respuesta se atenúa in vitro con antagonistas B No selectivos pero con los selectivos B1 [360]. También se han detectado receptores B3 adrenérgicos que median la relajación del cuerpo cavernoso humano [361].

Se observa una mayor prevalencia de DE en el grupo de pacientes tratados con beta-bloqueantes no selectivos, con respecto al grupo placebo o al grupo tratado con IECAs [362].

El empleo de bloqueantes selectivos B1 resulta en una disminución sustancial de la DE con una prevalencia similar al grupo placebo o al tratado con IECAs (Estudio TOMHS) [357].

- **Alfa-bloqueantes.** Se emplean la alfuzosina, tamsulosina y la doxazosina en el tratamiento de la HBP. La administración de bloqueantes alfa-adrenérgicos no se asocia con DE, incluso se observa menor incidencia que en el grupo placebo (Estudio TOMHS) [363], pero se asocian a descenso del deseo sexual [364].

Su mayor efecto es la eyaculación retrógrada o, más correctamente, la aneyaculación [365].

Otros autores describen, en cambio, un efecto beneficioso al reducir el riesgo de disfunción sexual propugnando que ambas patologías comparten una misma etiología [366, 367].

- **Antagonistas de Calcio.** No se relacionan con ningún riesgo de DE (Estudio TOMHS) pero otros estudios clínicos muestran la ausencia de efectos sobre la función eréctil aunque sí producen alteraciones transitorias de la eyaculación [368].
- **IECAs.** En ensayos clínicos los pacientes tratados con IECAs no presentan diferencias con el grupo placebo y se observa una mejoría de la función eréctil respecto al estado basal en comparación con otros tratamientos (TOMHS).
- **ARA-II.** Se han demostrado sus efectos beneficiosos sobre la función sexual en pacientes hipertensos [369].

Antidepresivos:

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).** Hasta el 50% de los pacientes tratados con ISRS puede ver alterada su función sexual [370, 371].

Mecanismos: la estimulación de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ a nivel central eleva la prolactina y a nivel de la médula espinal causa inhibición de las vías erectógenas [372] y una disminución de la liberación de dopamina en el área preóptica medial [373].

La paroxetina inhibe la producción de NO in vitro e in vivo en humanos [374] y en modelo animal [375] en que es reversible al administrar L-arginina o vardenafilo [376]. Se ha observado una alta incidencia de DE en pacientes tratados con paroxetina [377] y un menor efecto con citalopram [378].

La venlafaxina causa DE por su estímulo alfa-adrenérgico ya que sus efectos se previenen con fentolamina [379].

- **Antidepresivos tricíclicos.** Imipramina, clomipramina, amitriptilina. La depresión por sí misma puede causar problemas de la función eréctil. Los

estudios clínicos muestran que estos fármacos afectan principalmente al orgasmo de ambos sexos [380] y que producen menos DE que los ISRS.

- **Ansiolíticos.** Se vio que se asociaban con problemas sexuales en el estudio MMAS. Los fármacos GABAérgicos inhiben la respuesta eréctil inducida por la apomorfina [381]. La administración de litio y benzodiazepinas produce mayor DE que administrar sólo litio [382].

Otros ansiolíticos como el bupropion y la buspirona no producen alteraciones significativas de la función sexual [383].

- **Inhibidores de la monoaminooxidasa.** Fenalzina, moclobemida y selegilina. Poca incidencia de DE pero retrasan el orgasmo en el 30% de los tratados [384].
Otros fármacos:

- **Antiandrógenos.** Se ha demostrado en modelos animales que la testosterona es fundamental para el mantenimiento de la función eréctil [385]. Los andrógenos regulan la producción de NO en el tejido eréctil, manteniendo una adecuada expresión de las isoformas de la eNOS [386] y producen una profunda pérdida de deseo sexual y generalmente DE [387].

La administración de 5mg de finasterida produce un leve aumento del número de pacientes con DE con respecto a placebo [388], diferencia que no se observa con una dosis de 1mg [389]. El mayor grado de DE se observa durante el primer año y luego se recupera en un número importante de pacientes, sólo un 4% abandona el tratamiento por estos efectos secundarios [390].

Con las dosis terapéuticas de finasteride y dutasteride se produce un efecto negativo en la esfera sexual, desde el deseo a trastornos eyaculatorios además de DE [391, 392]. Es llamativo que los pacientes informados de los posibles efectos adversos tienen una incidencia del 43% frente al 15% en los que no han sido informados [393].

La inhibición andrógena más intensa se obtiene con los antagonistas de los andrógenos, incluso las dosis bajas de bicalutamida (50mg) producen la pérdida de la función eréctil en un 50% de los pacientes [394]. En el bloqueo androgénico completo se combinan los antagonistas con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

- **Digoxina.** Inhibe la Na/K-ATPasa impidiendo la relajación del cuerpo cavernoso humano mediada por NO [395] y produce DE severa incluso en hombres sanos [396]. Para otros su efecto en la DE se debe a la disminución de la testosterona [397].
- **Metoclopramida.** Su ingesta crónica durante 3-9 meses aumenta mucho los niveles de prolactina debido a su efecto antidopaminérgico sin alterar las hormonas tiroideas o las gonadotrofinas. Produce DE que se recupera poco después de suspender este tratamiento [398].
- **Ketoconazol.** En dosis de 800-1200mg al día produce bloqueos prolongados de la síntesis de testosterona produciendo alteraciones en el esperma, el deseo sexual y DE [399]. Además inhibe el sildenafil por utilizar la vía del citocromo P450 [400].
- **Cimetidina.** Bloquea los receptores H2 de la histamina en el eje hipotálamo-hipófisis produciendo un aumento de la prolactina sobre todos tras períodos largos tomando este fármaco [401].
- **Estatinas.** Simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina. Se les atribuye cierto grado de DE [402]. Disminuyen los niveles de testosterona y aumentan la FSH y en menor medida la LH, efecto reversible al suspenderlos [403].
- **Antiretrovirales.** Un 40% de los pacientes que padecen hepatitis crónica por virus C tienen alteraciones en la esfera sexual y si son tratados con ribavirina o interferón alfa 2a las cifras de afectación de la función eréctil se incrementan [404].

Los antiretrovéricos (ritonavir, tripanavir) pueden interactuar con el citocromo P450 y disminuir los efectos del tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 [405].

1.4.6.4. Tóxicos ambientales.

- **Diamino estilbano.** Es un abrillantador de ropa y se ha observado una mayor incidencia de DE por disminución franca de la testosterona [406] y está prohibido en Europa desde 2006.

- **Arsénico.** Los pacientes que habitan en zonas endémicas de arsénico la incidencia de DE es significativamente mayor que otras zonas tras ajustar resultados por otros causantes. Aunque no está claro se explica por una disminución de la testosterona o por el aumento del estrés oxidativo [407].
- **Disulfuro de carbono.** Los trabajadores de la industria textil que manufacturan el rayón, fibra obtenida de la celulosa, tienen una mayor incidencia de alteraciones del deseo sexual y la erección sin alterarse la calidad del semen [408].

1.4.7. Causas estructurales

Estas propiedades (compliance y extensibilidad) las confieren varias capas circulares y longitudinales de fibras de colágeno I y III (ensanchables y poco elongables) y la elastina (elongable hasta un 150%) [409].

La rigidez del pene depende de tres factores: presión intracavernosa, geometría del pene y propiedades del tejido eréctil. En cuanto a la geometría se sabe que las diferencias en el grosor y longitud del pene suponen diferencias en la rigidez para una misma presión intracavernosa. Así un pene corto y grueso es más rígido que uno largo y delgado [410].

Las alteraciones estructurales que producen DE puede ser debido a dos mecanismos [411]:

- a. Pérdida de compliance del tejido eréctil y de la albugínea asociada a fenómenos de fibrosis por la edad, enfermedad de Peyronie o factores de riesgo vascular. Se produce en mayores de 50 años y de forma progresiva alteran la erección.
- b. Drenaje anómalo de los cuerpos cavernosos. Existen canales venosos no colapsables que hacen insuficiente el aporte sanguíneo de las vías arteriales normales. Es una disfunción eréctil primaria en jóvenes.

En la tabla 5 se muestran las causantes de disfunción eréctil de origen estructural se clasifican en congénitas y adquiridas [409].

Congénitas	Adquiridas
Incurvación congénita	Enfermedad de la Peyronie
Drenaje anómalo cuerpos cavernosos	Priapismo
Hipoplasia cuerpos cavernosos	Diabetes
Micropene	Infiltraciones neoplásicas
Estados intersexos y de ambigüedad sexual	Traumáticas: fístula, fractura, iatrogenia quirúrgica
	Cavernositis

Tabla 5. Causas de DE estructural.

1.4.7.1. Enfermedad de La Peyronie

Existe una predisposición genética y se debe a un estrés mecánico durante la erección en forma de microtraumas. La respuesta inflamatoria produce un colágeno de reparación menos elástico y tendencia a la fibrosis. Las zonas fibróticas, menos distensibles, impiden el correcto llenado del cuerpo cavernoso dando lugar a incurvaciones y deformidades en reloj de arena. Estas deformidades tisulares del pene alteran el mecanismo venooclusivo e impiden alcanzar una correcta erección [412].

La mayor parte de los pacientes afectados por esta enfermedad tendrán problemas de erección en algún momento de su evolución. Se encuentran alteraciones de la eco-Doppler hasta en el 87,5% [413]

Un 84,6% tienen un test de tumescencia peneana nocturna alterada [414]. El 94,7% tienen cavernosimetrías patológicas compatibles con disfunción venooclusiva [415].

1.4.7.2. Priapismo

El priapismo venooclusivo se caracteriza por una obstrucción completa o parcial del drenaje de los cuerpos cavernosos manteniendo un estado de isquemia y acidosis muy perjudicial para el tejido eréctil. La ausencia de óxido nítrico y prostaciclina local favorece la formación de trombos y cambios inflamatorios que pueden ser intensos y acabar en una fibrosis que altera definitivamente la capacidad eréctil [416].

Todos estos cambios estructurales resultan en una fibrosis que provocan que la DE sea más grave cuanto más prolongado ha sido el priapismo por lo que resolverlo es una urgencia urológica [417].

Algunos autores ante un priapismo evolucionado deducen DE no reversible y fibrosis posteriores por lo que plantean el implante precoz de prótesis de pene para prevenir las dificultades de colocarlo más tarde, cuando la fibrosis se ha instaurado y el pene se ha retraído con buenas tasas de satisfacción [418].

1.4.7.3. Infiltración neoplásica.

Los cánceres puede producir DE estructural por infiltración local, priapismo o por su propia evolución.

El cáncer de pene más frecuente es el epidermoide y supone el 0,7% de todos los tumores malignos con una incidencia en España de 7,9 por 100000 habitantes y afecta originalmente el pene distal siendo más infrecuentes los tumores benignos o los sarcomas que se caracterizan por nódulos subcutáneos y más frecuentemente afectan al pene proximal [419]. La infiltración del pene por leucemias o linfomas tiene muy mal pronóstico y es rebelde al tratamiento conduciendo a DE irreversible [420].

Las metástasis son poco frecuentes en el pene. El 50% son de origen vesical o prostático y el 25% de recto. Pueden producir priapismo o directamente DE que no suele ser tratada por su fatal pronóstico a corto plazo [421, 422].

1.4.7.4. Infiltración no neoplásica.

Es muy rara y se produce por infiltración de los cuerpos cavernosos en la enfermedad de Fabry o de las estructuras nerviosas en la amiloidosis.

La infiltración infecciosa es también muy rara por la anatomía del pene. Aunque se han descrito casos espontáneos [423], se asocia a inyecciones intracavernosas [424]. La cavernositis infecciosa tiene un mal pronóstico porque produce fibrosis severa [425].

1.4.7.5. Traumatismos

Los traumatismos uretrales producen más DE que las cirugías correctoras. La fractura ósea incrementa mucho el riesgo de DE: 42% si se afectan ramas pélvicas y un 80% si se afectan ramas del pubis, que se produce por lesión vascular [426].

Los traumatismos del pene más frecuentes suceden en erección durante una relación sexual, agresión violenta o caídas sobre una bici o una barca. Una fractura de la túnica albugínea desencadena una respuesta cicatricial y fibrótica. El 35% de los traumatismos cerrados en el pene producen DE frente al 100% de los abiertos si no son manejados correctamente por lo que se postula que su tratamiento precoz es el más

adecuado para desbridar tejido necrótico, disminuir el riesgo de infección y realizar un cierre primario de albugínea con sutura reabsorbible [427] mientras que en los traumatismos cerrados sin rotura de albugínea el tratamiento es conservador.

Puede ser necesario colocar una talla vesical o plantear cirugía con injertos, diferida o no.

Un 80% de los pacientes con fractura de pene no intervenidos presentan DE frente sólo un 10% de los intervenidos que presentan molestias en erección o incurvación [428].

1.4.7.6. Diabetes

Además de otros cambios descritos también produce alteración estructural en el pene de humanos con reducción del músculo liso y aumento de colágeno [429].

En los estados de hiperglucemia se produce una glucosilación no enzimática de las proteínas contráctiles del músculo liso del cuerpo cavernoso dando lugar a los *advanced glycation end products* o AGE que conducen a fibrosis de los cuerpos cavernosos [430] y además son neurotóxicos en el pene [431].

1.4.7.7. Congénitas

Una alteración estructural o geométrica durante la gestación o la infancia produce DE primaria. Se han descrito el micropene, curvatura congénita, ausencia o maldesarrollo de un cuerpo cavernoso, hipoplasia de arterias cavernosas o un drenaje venoso anómalo y los estados de ambigüedad sexual o intersexos [409].

1.5. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL.

Realizar correctamente una historia clínica y la exploración física aumenta la exactitud del diagnóstico etiológico [432].

La OMS recomienda realizar la historia clínica completa y exploración física en todos los pacientes y que las pruebas especializadas deben ser aplicadas únicamente por especialistas [433].

1.5.1. Historia clínica.

La evaluación ha de practicarse con un enfoque multidisciplinario.

1.5.1.1. Historia médica

Las herramientas más sensibles (95%) para el diagnóstico de DE son la historia clínica y el examen físico [434]. La parte principal de la evaluación del paciente consiste en elaborar una completa historia clínica médica, sexual y psicológica además del examen físico y varias pruebas de laboratorio [435].

La educación del paciente y su pareja son un componente esencial para diagnosticar la DE ya que facilita la comunicación entre éstos y el médico y además mejora el cumplimiento de las normas por parte el paciente y la actitud de éste ante el tratamiento [436].

La historia debe estar dirigida a la búsqueda de antecedentes médicos y quirúrgicos relacionados con la DE ya que conocer la etiología permite tratarla directamente y no tener que decir la terapia sólo a la sintomatología. Se ha establecido que un 70% de las causas son orgánicas, de ellas un 60-50% son vasculares, 10-20% neurológicas y 5-10% hormonales [437].

En la primera consulta hay que obtener unos antecedentes médicos y psicológicos detallados de los pacientes y de sus parejas [438]. A menudo no es posible que la pareja acuda a la primera visita, pero ha de procurarse que vaya a la segunda [439]. La anamnesis puede identificar alguno de los muchos trastornos habituales que se asocian a la DE y su etiología [432].

Deben quedar registrados en el historial del paciente:

1. Factores vasculares mayores o primarios:

- HTA [440].
- Diabetes Mellitus tipo I y II [441]. En los diabéticos la DE aparece entre 10 y 15 años antes que en la población general; en la Diabetes Mellitus tipo I parece ser de etiología neurológica mientras que en la de tipo II suele ser un problema vascular [442].
- Tabaquismo [443]: es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis de las arterias hipogástricas y cavernosas [444].
- Arterioesclerosis.

2. Factores vasculares menores o secundarios:

- Dislipemia.
- Obesidad.

- Aumento lipoproteína A.
- Hiperfibrinogenemia.
- Hiperhomocistinemia.
- Sedentarismo.
- Vasculitis.

3. Enfermedades neurológicas:

- Sistema nervioso central: accidente cerebrovascular, síndrome de apnea del sueño, Alzheimer, Parkinson, tumor.
- Patología medular: esclerosis múltiple, espina bífida, paraplejia, tumores, traumatismos, hernias discales, infarto medular, tabes dorsal, enfermedad degenerativa o iatrogena.
- Polineuritis: alcohólica, diabética o postquirúrgica.

4. Endocrinopatías [445]:

- Diabetes insulino dependiente.
- Diabetes no insulino dependiente.
- Hipogonadismos: hipogonadotrófico, hipergonadotrófico.
- Exceso de estrógenos: hepatopatías, tumores productores de estradiol o de gonadotropina coriónica humana, exógeno.
- Disfunciones tiroideas: hipotiroidismo, hipertiroidismo.
- Disfunciones suprarrenales: síndrome y enfermedad de Cushing, insuficiencia suprarrenal.
- Hiponutriciones graves.

5. Enfermedades metabólicas:

- Hipercolesterolemia.
- Hipertrigliceridemia.
- Obesidad.

6. Insuficiencia renal crónica en diálisis.

7. Insuficiencia hepática:

- Cirrosis.
- Esteatosis.

8. Enfermedades del pene

- Radioterapia pelviana o peneana.

- Enfermedad de La Peyronie o fibrosis de los cuerpos cavernosos.
- Incurvación congénita del pene.
- Cirugía penena o uretral.
- Traumatismo o fractura del pene.

9. Enfermedades Testiculares:

- Criptorquidia.
- Anorquia.
- Atrofia testicular.
- Cirugía testicular.
- Traumatismos.

10. Traumatismos pelvianos y perineales

- Fractura de pelvis o pubis.
- Fractura uretral.

11. Medicamentos.

12. Intervenciones quirúrgicas

- Orquiectomía.
- Cirugía urológica.
- Cirugía vascular.
- Cirugía colorectal.
- Neurocirugía.
- Cirugía de columna.

1.5.1.2. Historia psicosocial

Los problemas sociales y psicológicos pueden afectar la erección de forma primaria o secundaria. En la tabla 6 se muestran posibles causas psicológicas de DE [446].

Conflictos de pareja.
Problemas con la propia imagen.
Baja autoestima.
Estrés
Problemas del entorno social o laboral.
Factores del desarrollo y la educación sexual: <ul style="list-style-type: none"> - Educación muy prohibitiva con respecto al sexo. - Creencias sexuales erróneas. - Traumas sexuales en la infancia o en las primeras experiencias. - Abuso sexual en la infancia. - Miedo excesivo al embarazo y a enfermedades de transmisión sexual.
Otros trastornos sexuales y de la identidad sexual. <ul style="list-style-type: none"> - Parafilias. - Problemas de identidad sexual. - Problemas de orientación sexual. - Eyaculación precoz. - Trastornos del deseo sexual.
Ansiedad de rendimiento y actitud de espectador.
Trastornos psiquiátricos: <ul style="list-style-type: none"> - Depresión. - Ansiedad. - Psicosis.

Tabla 6. Posibles causas psicológicas de DE.

1.5.1.3. Historia sexual

Puede incluir información a las relaciones actuales y del pasado, estado emocional, cuándo y cómo comenzó la DE, si existieron circunstancias acompañantes y la evolución.

También debe describirse detalladamente la máxima rigidez, presencia y duración de las erecciones matutinas, nocturnas, con masturbación, con otras parejas o

viendo películas eróticas. La presencia de buenas erecciones en una situación y malas en otras orienta hacia un origen psicógeno de la DE.

El tiempo que se tarda hasta alcanzar la máxima erección está alargado en la DE de origen arteriogénico. La incapacidad para mantener la erección matutina o en las relaciones sexuales orienta hacia un fracaso del mecanismo venocorporooclusivo.

El dolor en erección hace sospechar enfermedad de La Peyronie o incurvación congénita.

La historia sexual es la parte más importante de la evaluación diagnóstica y debería incluir el IIEF, duración de la DE, grado de deseo sexual y una entrevista completa sobre la calidad, duración y mantenimiento de la erección [447].

Las preguntas que se deben formular durante la realización de la historia sexual son múltiples si se quiere obtener la máxima información [448]:

1. Tiempo de evolución: ¿Desde cuándo ha surgido/tiene el problema? La DE de toda vida orienta a una causa psicógena o a un fallo primario del mecanismo venocorporooclusivo como puede suceder en pacientes con pene muy grande en que no se alcanza nunca el aporte sanguíneo suficiente. En la DE de reciente aparición hay que indagar en si existe algún desencadenante: ruptura conyugal, inicio de un nuevo tratamiento, estrés).
2. ¿Existe alguna causa a la que el propio paciente pueda achacar su DE? Un traumatismo orienta a causa arterial, estrés o ruptura sentimental a psicógena y una cirugía previa a iatrogenia.
3. Forma de comienzo: ¿Cómo se inició? ¿De forma insidiosa, progresiva o brusca? Si la DE se ha producido de forma lenta nos orienta hacia una patología crónica. Si se ha producido de forma brusca orienta hacia un tóxico, un cambio de medicación o de pareja.
4. Modo de evolución: ¿Ha evolucionado de manera progresiva a peor, o intermitentemente con períodos buenos y malos?
5. ¿Ocurre en todos los intentos de alcanzar una erección? Si algunas veces hay buena erección y otras no es más posible hallar tóxicos, causas psicógenas y problemas orgánicos leves.
6. Calidad de las erecciones en otras situaciones: ¿Tiene erecciones nocturnas, matinales, con otra pareja, con imágenes eróticas o con la masturbación?

Cuando no se alcanza la erección durante una relación sexual y sí con la masturbación se puede diagnosticar DE psicógena. Tener erecciones espontáneas indica un menor daño peneano y más probabilidades de revertir la situación.

7. ¿El deseo sexual es normal, está disminuido o ausente? Una disminución del deseo orienta a conflictos psicosociales o alteraciones endocrinas.
8. ¿Cómo es la eyaculación: normal, precoz, retardada o aneyaculación?
9. ¿Ha probado inhibidores de la PDE5 y qué respuesta consiguió? Respuestas satisfactorias previas orientan a un menor daño tisular y facilitan la elección del tratamiento.
10. ¿Cuáles son las expectativas del paciente y de su pareja? ¿Está dispuesta a colaborar la pareja? ¿Es buena la relación de pareja? ¿Qué conocimientos tienen sobre la función sexual?
11. ¿Tiene su pareja alteraciones de la función sexual (deseo sexual hipoactivo, trastorno orgásmico, dispareunia, etc.)? Un problema de salud importante de la pareja puede determinar las posibilidades de una relación sexual.

En la tabla 7 se muestra el diagnóstico diferencial entre DE psicógena y orgánica [5].

	Orgánica	Psicógena
Edad	>50 años	<40 años
Comienzo	Gradual	Agudo
Tiempo de evolución	>1 año	<1 año
Aparición	Permanente	Situacional
Curso	Constante	Variable
Erección extracoital	Pobre	Rígida
Problemas psicosexuales	Secundarios	Larga historia
Problemas de pareja	Secundarios	Al inicio
Ansiedad y miedo	Secundarios	Primarios

Tabla 7. Diagnóstico diferencial DE psicógena y orgánica.

1.5.1.4. Cuestionarios

1. Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF15). El IIEF15 ayuda a evaluar todos los dominios de la función sexual (función eréctil con 6 preguntas y puntuación máxima de 30, función orgásmica, deseo sexual, eyaculación, coito y satisfacción global), así como la repercusión de una modalidad terapéutica concreta [449]. En la tabla 8 se muestran los campos, puntuación y clasificación DE del cuestionario IIEF.

Campo	Preguntas	Puntuación total
Función eréctil	1-5, 15	1 a 30
Función orgásmica	9, 10	0 a 10
Deseo sexual	11, 12	2 a 10
Satisfacción acto sexual	6, 7, 8	0 a 15
Satisfacción global	13, 14	2 a 10
Puntuación función eréctil	Clasificación DE	
6 a 10	Grave	
11 a 16	Moderada	
17 a 25	Leve	
26 a 30	Sin DE	

Tabla 8. Cuestionario IIEF.

2. Sexual Health Inventory for Men (SHIM). Es la forma abreviada del IIEF, los pacientes con una puntuación mayor de 21 no padecen DE [450]. En la figura 8 se muestran las preguntas del cuestionario SHIM.

Pregunta 1: ¿Cómo califica la confianza que tiene en poder mantener una erección? 1= Muy baja; 2= Baja; 3= Moderada; 4= Alta; 5= Muy alta
Pregunta 2: Cuando tiene erecciones mediante estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones tienen la dureza suficiente para la penetración? 1= Casi nunca; 2= Pocas veces; 3= Algunas veces; 4= Muchas veces; 5= Casi siempre
Pregunta 3: Durante las relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia puede mantener su erección después de haber penetrado a su pareja? 1= Casi nunca; 2= Pocas veces; 3= Algunas veces; 4= Muchas veces; 5= Casi siempre
Pregunta 4: Durante las relaciones sexuales, ¿qué tan difícil es mantener su erección hasta el final del acto sexual? 1= Extremadamente difícil; 2= Muy difícil; 3= Difícil; 4= Ligeramente difícil; 5= Nada difícil
Pregunta 5: Cuando trataba de tener relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia eran satisfactorias para usted? 1= Casi nunca; 2= Pocas veces; 3= Algunas veces; 4= Muchas veces; 5= Casi siempre
Clasificación según los puntajes totales: 22-25= Sin DE; 17-21= DE leve; 12-16= DE leve-moderada; 8-11= DE moderada; 5-7= DE severa.

Figura 8. Preguntas cuestionario SHIM.

3. Erectile Hardness Score (EHS) o Escala de Rigidez Peneana. En la tabla 9 se muestra este cuestionario de una única pregunta para valorar la rigidez y la respuesta al tratamiento que permite ahorrar tiempo de consulta.

¿Cómo puntuaría la dureza de su erección?
<i>Por favor, escoja la respuesta que mejor describa el estado más frecuente de su pene durante la actividad sexual durante las últimas cuatro semanas</i>
1.El pene aumenta de tamaño pero no llega a estar duro
2.El pene está duro pero no lo suficiente como para poder penetrar
3.El pene está suficientemente duro como para la penetración pero no completamente duro
4.El pene está completamente duro y plenamente rígido

Tabla 9. Cuestionario EHS español.

4. Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS)[451][452]. En la figura 9 se muestran las 11 preguntas que contiene el cuestionario EDITS. Miden el comportamiento sexual, la función eréctil, la evaluación del problema y el grado de satisfacción total alcanzado, siendo ideal para utilizarlo en consulta por su brevedad [453].

Cuestionario EDITS (versión del paciente)

1. En general, ¿está usted satisfecho con su tratamiento?
2. Durante las 4 últimas semanas ¿hasta que punto ha satisfecho el tratamiento sus expectativas?
3. ¿Considera probable continuar empleando este tratamiento?
4. Durante las 4 últimas semanas ¿le ha sido fácil emplear este tratamiento?
5. Durante las 4 últimas semanas ¿se ha sentido satisfecho con lo rápido que actúa el tratamiento?
6. Durante las 4 últimas semanas ¿Se ha sentido satisfecho con la duración de los efectos del tratamiento?
7. Este tratamiento, ¿le ha hecho sentir confianza en sus propias posibilidades para mantener relaciones sexuales?
8. En general, ¿se siente satisfecha su pareja con los efectos del tratamiento?
9. ¿Que opina su pareja de que usted continúe con este tratamiento?
10. Durante las 4 últimas semanas ¿la erección ha sido natural?
11. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha encontrado diferencias en la firmeza de erección con respecto a cuando usted no tenía problemas de erección?

Las posibles respuestas son específicas para cada pregunta (rango de 0 a 4):

0 = muy insatisfecho/nada/muy improbable/muy difícil de usar, etc.

4 = muy satisfecho/completamente/muy probable/muy fácil de usar, etc.

La puntuación del cuestionario EDIT se calcula multiplicando por 25 la media de la puntuación de las 11 preguntas. La puntuación final tendrá un rango que oscilará de 0 (la satisfacción más baja) a 100 (la mayor satisfacción)

Figura 9. Preguntas cuestionario EDITS.

5. Aging Male Scale Symptoms (AMSS) o test AMS. Consta de 17 preguntas y clasifica la sintomatología en ausente, leve, moderada y severa. Pensado inicialmente para los síntomas del envejecimiento en varones [454].
6. Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM). Consta de 10 preguntas y ha sido validado para el cribado del déficit de testosterona en hombres mayores [455]. Actualmente no se recomienda el uso de cuestionarios para el cribado del síndrome de deficiencia de testosterona [456].

1.5.2. Exploración física.

Prueba muy recomendada por la OMS tras la 1ª Consulta Internacional sobre DE [7].

- General: peso y talla: IMC. Caracteres sexuales. Distribución del vello, ginecomastia.
- Vascular: tensión arterial, frecuencia si no se han tomado en los 3-6 meses previos y pulsos periféricos.
- Neurológica: reflejos anal superficial y bulbocavernoso [457]. No es imprescindible si no se sospecha lesión nerviosa. Las pruebas de función autónoma actuales no están bien estandarizadas y carecen de reproducibilidad, validez y comparabilidad [458].
- Genital: pene (morfología, elasticidad y presencia de placas) y testículos (tamaño, consistencia y situación).
- Tacto Rectal. Imprescindible a partir de los 40-50 años.

1.5.3. Pruebas analíticas.

1.5.3.1. Generales - Recomendadas OMS [433]

- Glucemia basal.
- Perfil lipídico.
- Testosterona libre calculada (preferiblemente) o total en varones mayores de 50 años o en más jóvenes ante determinados síntomas. La T total debe ser determinada antes de las 11 de la mañana y si sale alterada repetirla y ampliar a T libre y/o biodisponible.

1.5.3.2. Opcionales

- Hemograma.
- Función renal.
- Función hepática.
- Prolactina y LH. Sólo si la testosterona está disminuida.
- TSH y T4.
- Cortisol plasmático o en orina de 24 horas.
- PSA.

1.5.4. Pruebas especializadas.

La arteriografía fue la técnica de elección para el examen de las arterias cavernosas hasta que en 1985 se propuso la ecografía Doppler [459].

1.5.4.1. Arteriografía.

La arteria pudenda interna es la que irriga el pene. Tras varias ramificaciones termina como arteria peneana que entra por la base del pene y se ramifica en arteria dorsal y cavernosa. Existen conexiones entre ambas.

La arteriografía de las arterias ilíacas internas es el patrón de oro de la DE de origen arterial. Dado que es una prueba invasiva no debe emplearse de forma sistemática y debe reservarse para paciente jóvenes en los que existe interrupción del flujo arterial hacia los cuerpos cavernosos por traumatismo. Sirve para localizar la zona de estenosis previa a una cirugía de revascularización y para asegurar en este caso la normalidad de las arterias epigástricas inferiores. En situación basal las arterias intracavernosas tienen morfología en tirabuzón y en erección son rectilíneas y de mayor calibre.

En casos de traumatismo previo se objetivan las estenosis o las fistulas arteriovenosas que causan la DE o el priapismo [460].

Permite el abordaje terapéutico en algunos casos de:

DE: colocación de stent en estenosis ilíacas.

Priapismo: embolización de fistulas arteriovenosas con coágulo autólogo o material sintético [461].

La terapia endovascular puede ser causa de impotencia de origen iatrógeno al ocluir arterias ilíacas, ramas de la pudenda interna, por disecciones arteriales o embolización excesiva [462].

La figura 10 muestra la anatomía vascular del pene.

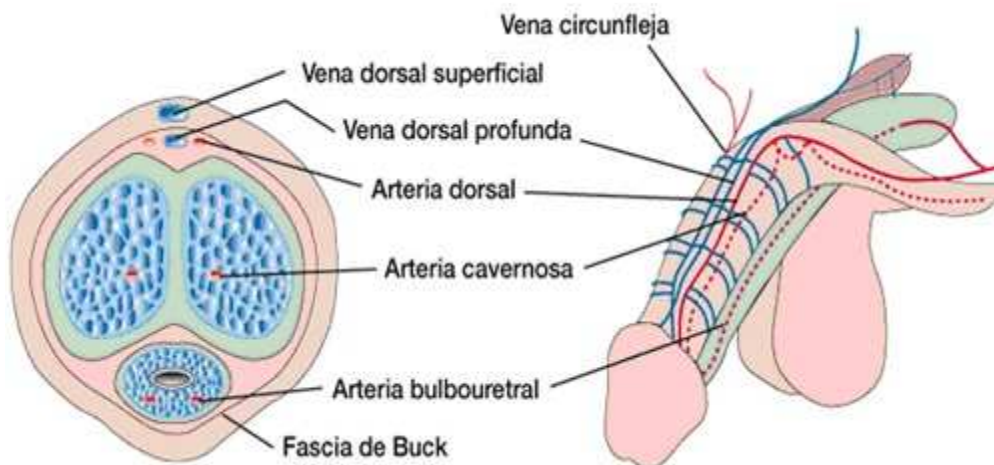


Figura 10. Vascularización peneana.

1.5.4.2. Ecografía Doppler.

Los equipos ecográficos de las últimas generaciones permiten obtener imágenes detalladas y de gran calidad de las distintas estructuras del pene. Es posible demostrar la permeabilidad de los vasos sanguíneos arteriales y venosos y realizar un análisis cualitativo y cuantitativo de las curvas de flujo arterial mediante la técnica Doppler color y espectral [463].

Las arterias cavernosas se sitúan en el centro de los cuerpos cavernosos y en la ecografía se muestran como estructuras tubulares de paredes ecogénicas con un diámetro de 0,3 a 0,5mm en flacidez y hasta 1mm en erección. La arteria dorsal del pene suministra sangre al glande [464].

La erección puede provocarse para realizar la ecografía tanto con inyecciones intracavernosas como con fármacos orales [465].

El uso de Doppler ayuda a detectar flujos de menor velocidad y a mostrar mejor los vasos de pequeño calibre [466].

Cuando el diagnóstico ecográfico no es definitivo son preferibles la cavernosimetría y cavernosografía y no se recomiendan investigaciones vasculares adicionales cuando la ecografía doppler es normal [456].

Los cambios ecográficos en las arterias cavernosas fueron clasificados por Schwartz [467] en seis fases:

- Fase 0. Flacidez. Flujo monofásico con VPS entre 10 y 25 cm/s y ausencia de diástole.
- Fase 1. Inicio erección. Aumento de los flujos sistólico y diastólico.

- Fase 2. Aumento de presión sanguínea en los espacios lacunares: aparece una muesca al final de la sístole y un descenso progresivo del flujo diastólico.
- Fase 3. El flujo diastólico es cero al igualarse a la presión intracavernosa y la diastólica.
- Fase 4. Aparece flujo diastólico invertido al superar la presión intracavernosa a la diastólica.
- Fase 5. Erección. Reducción y desaparición del flujo sistólico al igualarse la presión intracavernosa a la sistólica.

La figura 11 muestra el esquema de Schwartz de las 6 fases ecográficas de la erección [467].

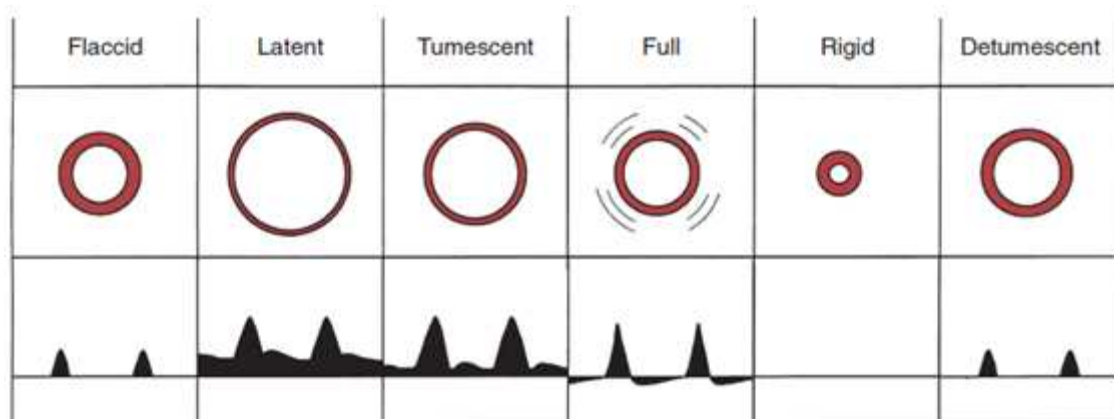


Figura 11. Esquema Schwartz en ecografía penénea.

Hallazgos ecográficos en la DE

- Presencia de calcificaciones o placas no calcificadas en zonas del pene con induración, frecuentes en la enfermedad de La Peyronie.
- Calcificaciones en las paredes de las arterias cavernosas frecuentes en diabéticos, aterosclerosis o insuficiencia arterias.
- Aumento menor del 75% respecto a basal del diámetro mayor de las arterias cavernosas tras inyección intracavernosa de vasoactivos.
- Con escala de color se ven turbulencias visibles como artefacto de aliasing en las estenosis arteriales.
- Cuando la DE es de causa venosa suele demostrarse flujo arterial adecuado.
- En la serie de la Mayo Clinic la VPS medida en ambas arterias cavernosas menor de 35 cm/s es anormal y cuando es mayor se considera adecuado el aporte arterial [468] y cuando la VPS es menor de 25 cm/s se considera la DE como

arteriogénica con una sensibilidad casi del 100%, y menor sensibilidad entre 25 y 35 [469].

- Si la diferencia en las VPS registradas entre las arterias cavernosas es mayor de 10 cm/s debe sospecharse insuficiencia arterial unilateral.
- En pacientes con enfermedad ateromatosa sistémica, con estenosis arterial ilíaca, se visualizan curvas aplanadas con VPS baja y aceleración disminuida que en casos extremos se denominan curvas *tardus parvus* y poco frecuente es la oclusión arterial completa manifestada como una inversión del flujo en la parte proximal del vaso [470].
- Las velocidades diastólicas que descienden hasta 4 cm/s son normales, y aunque la DE de origen venoso es más frecuente es preciso demostrar primero un aporte arterial normal para valorar la competencia venosa. La persistencia de una VTD elevada indica una fuga venosa: baja presión intracavernosa que es inadecuada para obtener y mantener una erección suficiente. No es útil medir el flujo de la vena dorsal profunda [471].

1.5.4.3. Cavernosografía.

Es un estudio que se realizaba frecuentemente en el pasado [472]. No es adecuado para el cribado por ser invasivo y debe reservarse para pacientes seleccionados o en los que la eco-Doppler no sea concluyente y actualmente no se utiliza por los avances y mejores resultados de la ecografía Doppler [473].

En el estudio de DE por fallo del mecanismo venooclusivo se realiza provocando una erección mediante vasodilatadores intracavernosos y así poner de manifiesto la fuga venosa.

Resulta apropiada para estudiar una posible fuga venosa que se sospecha en la ecografía al observar una elevada velocidad al final de la diástole o en casos de duda. Puede utilizarse previa a cirugía por fuga venosa, en traumatismos con rotura del cuerpo esponjoso para localizar el área lesionada [474] y hacer un diagnóstico diferencial con rotura de la vena dorsal superficial [475] o la enfermedad de La Peyronie.

No es adecuado para el cribado por ser invasivo y debe reservarse para pacientes seleccionados o en los que la ecografía doppler no sea concluyente aunque cada vez es menos empleada por los avances y mejores resultados de la ecografía Doppler [473].

1.5.4.4. Estudios sobre la erección espontánea

Su utilidad es diferenciar entre origen psicógeno y orgánico de la DE.

1.5.4.4.1. Registro de rigidez y tumescencia peneana nocturna.

Durante el sueño tienen lugar erecciones espontáneas cuyo objetivo es la oxigenación del músculo liso peneano. Se han diseñado aparatos para registrar su número, duración y rigidez y cuando no alcanzan el patrón normal se debe a alteraciones orgánicas en la DE aunque no es sencilla su utilización [476].

El aparato más utilizado es el Rigiscan® y cuando demuestra erecciones de al menos el 60% de rigidez durante 10 minutos o más se considera normal y se recomienda analizar tres noches [477].

También se han diseñado otros instrumentos erectiómetros (Snap-gauge®) con tiras plásticas que se rompen sucesivamente según la tracción realizada por el pene erecto y que han sido calibrados para conocer la fuerza que realiza el pene en su erección [478].

Otro aparato (Inflexión Digital®) mide la rigidez axial del pene mientras que los anteriores miden la rigidez radial [479].

1.5.4.4.2. Test de estimulación visual.

Se basa en la erección que produce la visión de películas eróticas en la mayor parte de los hombres. Puede registrarse la erección de forma directa (cabina oculta) o mediante instrumentos erectiómetros. La respuesta a la estimulación audiovisual de los hombres menores de 40 años es distinta de los mayores. La presencia de erecciones descarta origen orgánico mientras que su ausencia no descarta el origen psicológico ni el orgánico [480].

1.5.4.5. Test de inyección intracavernosa de drogas vasoactivas

Es una prueba que consiste en la inyección intracavernosa de un vasodilatador o de una combinación de dos o tres vasodilatadores, la estimulación sexual genital o audiovisual y la evaluación de la erección por un observador [481].

Esta respuesta indica una respuesta funcional, aunque no necesariamente normal, ya que la erección puede coexistir con insuficiencia arterial o disfunción venooclusiva [482].

Esta prueba de cribado llegó a ser el procedimiento diagnóstico más realizado en pacientes con DE y permite que el médico deje de lado las influencias neurológicas y hormonales y evalúe el estado vascular del pene de forma directa y objetiva [483].

Una respuesta positiva es una respuesta eréctil rígida (incapacidad de doblar el pene) que aparece en los 10 minutos posteriores a la inyección y dura 30 minutos [484]. Esta respuesta indica una respuesta funcional, aunque no necesariamente normal, ya que la erección puede coexistir con insuficiencia arterial o disfunción venooclusiva [482].

Los grados de recomendación de diferentes pruebas utilizadas en la DE se muestran en la tabla 10 [485, 486]:

Cavernosimetría y cavernosografía dinámica	B
Inyección intracavernosa PGE1	B
Inyección intracavernosa PGE1 + ECO Doppler color	B
Tumescencia y rigidez peneana nocturna	B
Latencia del reflejo bulbocavernoso	B
Arteriografía	C
Biotensiometría (umbrales vibratorios)	C
Velocidad de conducción del nervio dorsal	C
Estimulación audiovisual con o sin fármacos	C
EMG-CC	C
Angio-TC	D
RM	D
Espectrofotometría infrarroja	D
Penografía radioisotópica	D
Rigidómetro	D

Tabla 10. Pruebas diagnósticas y grado de recomendación.

2. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

En la 1ª Consulta Internacional sobre Disfunción Eréctil se estableció que inicialmente deberían corregirse los factores de riesgo modificables y si persistía la disfunción se instaurarían propuestas terapéuticas escalonadas o escalones de tratamiento de menor a mayor agresividad DE [7].

Escalones de tratamiento:

- Primer escalón: cambiar estilos de vida, hábitos tóxicos y factores de riesgo modificables así como consejo y educación sexual.
- Segundo escalón: los fármacos de primera línea son los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE5).
- Tercer escalón: fármacos intrauretrales, intracavernosos.
- Cuarto escalón: cirugía vascular o protésica.

El objetivo principal de la estrategia de tratamiento de los pacientes con DE consiste en determinar la etiología de la enfermedad y tratarla siempre que sea posible y no tratar solamente los síntomas. Es importante considerar que la DE es una síntoma centinela o una señal de alarma de patología vascular (endotelial) y que puede ponernos de manifiesto una insuficiencia coronaria que en el futuro podría ocasionar un infarto de miocardio [487].

Las estrategias terapéuticas han cambiado tras los malos resultados observados en el seguimiento a largo plazo de las intervenciones quirúrgicas de reconstrucción vascular [488, 489].

Desde el 2004 las guías sobre la DE tienen en el principio de aproximación-abordaje por pasos a la DE centrada en el paciente. Este "enfoque centrado en el paciente" tiene su inicio cuando el paciente o su pareja reconocen la DE y su propio papel de evaluación y gestión del problema [490]. En este enfoque el diagnóstico y las decisiones terapéuticas se basan en los objetivos y preferencias del paciente y su pareja de acuerdo al concepto de gestión dirigido a un objetivo. El paciente a través de un proceso de toma de decisiones guiado por el médico balancea las ventajas y desventajas de cada opción

En la figura 12 se pone un ejemplo de algoritmo de tratamiento de la DE.

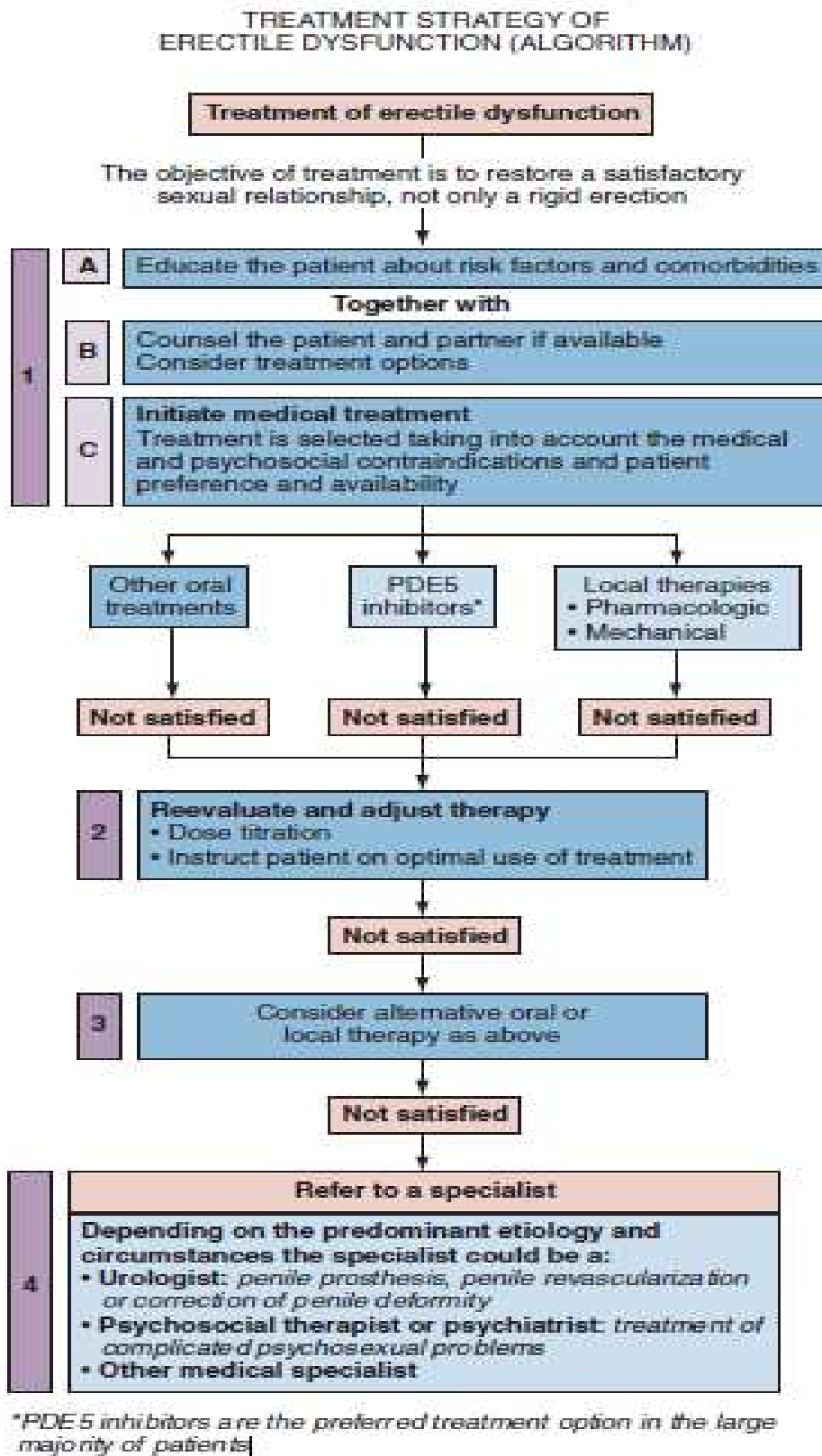


Figura 12. Estrategia de tratamiento de la DE.

2.1. ACTUACIONES NO FARMACOLÓGICAS

2.1.1. Consejo y educación sexual

La consulta con el paciente debe incluir una exposición de las expectativas y las necesidades del paciente y de su pareja, deben revisarse los conocimientos del paciente y su pareja acerca de la DE y los resultados de las pruebas diagnósticas, así como presentar una selección racional de las opciones terapéuticas. La educación del paciente y de su pareja forma parte esencial del tratamiento [486].

2.1.2. Modificación del estilo de vida

Es muy importante propiciar cambios en el estilo de vida del paciente que disminuyan la incidencia de enfermedades cardiovasculares [44]:

- Realizar ejercicio regular.
- Abandonar el tabaco.
- Dieta sana.
- Beber poco alcohol.

Los posibles beneficios de las modificaciones de los cambios de vida pueden ser especialmente importantes en pacientes con DE y determinadas enfermedades cardiovasculares o metabólicas concomitantes como diabetes o HTA [491, 492]. Estudios demuestran que los cambios intensivos en los hábitos de vida además de mejorar la función eréctil pueden beneficiar a la salud cardiovascular y metabólica en general [493].

Algunos estudios han indicado que los efectos terapéuticos de los inhibidores de la PDE5 pueden potenciarse cuando se tratan de manera intensiva las enfermedades o factores de riesgo concomitantes aunque estos resultados no se han confirmado todavía a largo plazo [494].

2.1.2.1. Factores de Riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)

La DE es un síntoma centinela de enfermedad cardiovascular y tienen papeles interdependientes y determinantes la una en la otra [495].

En la tabla 11 se recopilan los principales factores de riesgo de ECV y DE.[496].

ECV	DE
Edad	Edad
Dislipemia	Dislipemia
Hipertensión	Hipertensión
Diabetes	Diabetes
Fumar	Fumar
Vida sedentaria	Vida sedentaria
Obesidad	Obesidad
Depresión	Depresión
Varón, mujer posmenopáusica	Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica

Tabla 11. Factores de riesgo de ECV y DE.

La DE también puede ser síntoma centinela de enfermedad metabólica, diabetes o depresión [497, 498]. Hay una alta prevalencia de DE en los pacientes con un episodio cardiovascular (49%) habiendo aparecido antes la DE en un 67% de ellos con una media de 38,8 meses de antelación [499]. En este estudio todos los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollaron la DE antes del episodio cardiovascular.

El sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y el síndrome metabólico son factores de riesgo compartidos entre DE y enfermedad cardiovascular, pero además se ha demostrado que la DE en sí misma es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular con un riesgo atribuido equivalente al tabaquismo moderado (OR de 1,46); los autores de este estudio sugirieron la inclusión de la DE como variable para el cálculo de riesgo cardiovascular [500].

En un estudio se demostró que la presencia de calcio en las arterias coronarias además de ser un indicador del riesgo cardiovascular también estaba asociado a la presencia de DE y que la DE es un factor de riesgo coronario [501].

En la tabla 12 se describen los datos clínicos para estratificar a los pacientes en categorías de riesgo cardiovascular [502].

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Asintomático, <3 factores de riesgo EC (salvo sexo)	3 o más factores de riesgo EC (salvo sexo)	Arritmias de alto riesgo
Angina de pecho leve y estable (evaluada o en tratamiento)	Angina de pecho moderada y estable	Angina de pecho inestable o rebelde al tratamiento
IM previo no complicado	IM reciente (>2 y <6 semanas)	IM reciente (<2 semanas)
DVI/ICC (clase I de la NYHA)	DVI/ICC (clase II de la NYHA)	DVI/ICC (clase III-IV de la NYHA)
Revascularización coronaria satisfactoria	Secuelas extracardíacas de enfermedad aterosclerótica (p.e: ictus o vasculopatía periférica)	Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y otras miocardiopatías
HTA controlada		HTA no controlada
Valvulopatía leve		Valvulopatía moderada o grave
EC: enfermedad coronaria; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; DVI: disfunción ventricular izquierda; IM: infarto de miocardio; NYHA: New York Heart Association.		

Tabla 12. Estratificación del riesgo cardíaco. Categorías

Se ha visto un aumento de la mortalidad global y enfermedad cardiovascular en varones con DE mayores de 45 años y sin enfermedad cardiovascular previa en Australia por lo que proponen a la DE como un factor clínico de riesgo y los hombres que la padezcan, incluso en grado leve, deben ser estudiados [503].

2.1.2.2. Obesidad

El cambio en los estilos de vida tiene un impacto positivo en la función sexual en al menos un tercio de los varones obesos con DE [493].

Se ha visto que los niveles de andrógenos disminuyen con la obesidad y que la obesidad se asocia significativamente con una mayor contribución orgánica en la DE [504].

En una revisión de publicaciones ha quedado demostrado que la DE es un precursor de enfermedades cardiovasculares debido a que comparte factores de riesgo (hipertensión, obesidad y edad) y también etiopatogenia (disfunción endotelial) y concluye que la inactividad física impacta negativamente en la función eréctil y que la intervención enfocada en pérdida de peso, disminución de ingesta calórica y aumento de ejercicio mejora la respuesta sexual y la salud cardiovascular [505].

Un trabajo demuestra una relación directa entre ejercicio y dieta y mejoría de la función eréctil en hombres con DE o con factores de riesgo cuando son sometidos a un régimen controlado de dieta y ejercicio, mejorando la puntuación en el IIEF-5 [506].

La dieta mediterránea ha demostrado mejorar la DE en hombres obesos o con síndrome metabólico además de aumentar la supervivencia global [507].

2.1.2.3. Ejercicio

En el estudio MMAS aparecieron las primeras evidencias de la relación entre ejercicio y DE ya que en él se asoció el sedentarismo con una mayor probabilidad de DE. Además este estudio fue el primero en recomendar la intervención sobre los estilos de vida cuanto antes porque los cambios a edades tardías tienen menos impacto [508].

Realizar largos recorridos en bicicleta puede ocasionar DE por compresión de los nervios y las arterias pudendas. La compresión perineal que ocasiona el sillín de la bicicleta puede producir un descenso del flujo de las arterias cavernosas [509] y disminuye la oxigenación del tejido cavernoso [510].

En un meta-análisis se demuestra el efecto positivo del ejercicio en la función eréctil: la actividad física moderada se relaciona con una menor probabilidad de DE (OR de 0,63) y la actividad intensa con una probabilidad todavía menor (OR de 0,42) [511].

2.1.2.4. Tabaquismo

En España el estudio EDEM demostró una asociación entre el consumo de cigarrillos y la DE dependiente del número de cigarrillos y el tiempo fumando (OR de 2,5 para los fumadores de más de 40 cigarrillos al día) [512].

Los fumadores activos tienen una mayor probabilidad de padecer DE (OR de 1,57) riesgo que aumenta con el número de cigarrillos que consumen, además esta asociación es independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular [513].

2.1.2.5. Alcohol

Aunque considerado factor de riesgo de DE no en todos los estudios tiene un efecto pernicioso.

Un meta-análisis de estudios poblacionales los resultados fueron que el consumo normal de alcohol se asociaba negativamente con el riesgo de DE mientras que el consumo de más de 8 copas a la semana tenía un efecto protector [514].

En España el estudio EDEM si demostró una asociación entre abuso de alcohol y el riesgo de DE con una OR de 1,53 [515].

Un estudio australiano concluye que no está justificado aconsejar a aquellos que consumen alcohol de forma habitual que dejen de hacerlo o lo reduzcan [516].

2.2. TRATAMIENTOS ETIOLÓGICOS

2.2.1. Psicoterapia

Puede ser efectiva cuando la etiología de la DE radica fundamentalmente en aspectos psicológicos que son el resultado de eventos de la vida que precipitan la ansiedad, el deterioro de una relación, el divorcio, la muerte de la esposa, el fracaso profesional o la pérdida de la salud propia o de la pareja [517].

Actualmente la psicoterapia debe ser la primera actuación en pacientes con DE psicógena y menores de 40 años, y es de gran ayuda en aquellos con gran ansiedad de rendimiento mientras que en pacientes con DE psicógena de larga evolución derivada de procesos remotos no responde bien a psicoterapia [518].

En pacientes con un problema psicológico importante se les puede ofrecer terapia psicosexual sola o junto con otra terapia. La terapia psicosexual requiere tiempo y ha deparado resultado variables [519].

Sólo un estudio ha mostrado mejor efectividad de una terapia psicosexual que con fármacos iPDE5 mientras que en todos los demás no demostró ser mejor que las intervenciones farmacológicas orales, intracavernosas o los sistemas de vacuum [330].

Algunos autores proponen que las terapias combinadas psicológicas con tratamiento médico o quirúrgico son el futuro [520]

2.2.2. Tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona (TST)

El hipogonadismo produce anulación de las erecciones durante el sueño aunque la función eréctil autoestimulada puede estar conservada [521]. El tratamiento con

testosterona (intramuscular, oral o transdérmico) resulta eficaz pero sólo debe emplearse tras haber excluido otras causas de insuficiencia testicular [522].

El objetivo de la TST es restaurar los niveles fisiológicos de T [523] y en la fase inicial del tratamiento se prefieren los preparados de corta duración de acción para poder suspender el tratamiento si se presenta un efecto secundario [524]. La TST no siempre resulta eficaz en el tratamiento de la DE asociada a hipogonadismo [525].

2.2.2.1. Estudio.

Debe incluir historia clínica general y sexual, valoración del riesgo de cáncer de próstata, exploración física con tacto rectal, cuestionarios, determinaciones analíticas (T, hemograma, glucosa, perfil lipídico, perfil hepático y PSA) y en ocasiones estudios de fuerza muscular o de densidad ósea [220].

2.2.2.2. Contraindicaciones.

En la tabla 13 se describen las contraindicaciones relativas y absolutas para emplear TST. No existen contraindicaciones para el TST en los varones con enfermedad coronaria correctamente diagnosticados de hipogonadismo o DE aunque ha de vigilarse el hematocrito y puede ser necesario un ajuste de la dosis de testosterona especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva [220].

Relativas	Absolutas
LUTS/HBP moderada o severa	Cáncer de próstata
Fallo cardiovascular	Cáncer de mama
Obesidad extrema	Cáncer hepático
EPOC	Poliglobulia
Apnea del sueño no tratada	

Tabla 13. Contraindicaciones TST.

2.2.2.3. Preparaciones farmacéuticas de testosterona.

Fármacos orales como la fluoximesterona y la metiltestosterona no son adecuados debido a su hepatotoxicidad y la elección de las diferentes alternativas depende del diálogo entre el médico y el paciente bien informado [526].

La guía Europea recomienda empezar el tratamiento con preparados de corta duración de acción con un nivel de recomendación B [527].

En la tabla 14 se describen los principales los fármacos con testosterona utilizados en España.

Formulación	Dosificación	Ventajas	Desventajas
Cipionato y enantato	100-200 mg cada 1-2 semanas	Mejora los síntomas, barato	Requiere inyecciones frecuentes y fluctuación de los niveles séricos de T
Geles tópicos	50-100mg diario	Mejoran los síntomas, dosis flexibles, fáciles de aplicar, buena tolerabilidad	Durante 20 minutos debe evitarse contacto con terceras personas
Parches transdérmicos	5-10mg cada 1-2 días	Mejoran los síntomas, menos poliglobulia	Se alcanzan niveles más bajos de T, irritación dérmica
Undecanoato	1000mg cada 3 meses	Período largo de efectividad, facilita el cumplimiento	Requiere inyección, imposibilidad de retirarlo durante sus 3 meses de acción

Tabla 14. Fármacos con testosterona utilizados en España.

2.2.2.4. Seguimiento.

Debe hacerse trimestralmente el primer año y después anualmente valorando la aparición de posibles complicaciones, alteraciones hepáticas o prostáticas [527]. Los efectos en el deseo sexual, la eyaculación y la erección pueden aparecer a las 3 semanas o necesitar 6 meses de tratamiento y los efectos sobre el estado de ánimo o la calidad de vida pueden ser detectables en un mes [528].

2.2.2.5. Beneficios del TST.

Un meta-análisis reciente ha mostrado el beneficio de la TST en hombres claramente hipogonádicos recomendando realizar estudios de terapia combinada en casos de DE que no han respondido a iPDE5 [529].

- Salud sexual: mejora deseo sexual, puntuación IIEF, el rendimiento sexual y la motivación [530]. Aumenta la frecuencia de relaciones sexuales y las erecciones nocturnas [531, 532].

- Mejora la respuesta al iPDE5 y el metabolismo del tejido cavernoso [533].
- Aparato locomotor. El tratamiento con testosterona durante 6 meses disminuye la masa grasa y aumenta la masa magra [534]. Ha mostrado que mejora la masa y fuerza muscular sin demostrarlo con el estado físico [535].
- Sistema nervioso central: podría mejorar el metabolismo de la glucosa en el cerebro y las capacidades visuales [536].
- Síntomas depresivos. Ha demostrado mejorarlos en un ensayo clínico [537].
- Síndrome metabólico. La TST mejora los parámetros de este síndrome, frenando la progresión de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular asociada [538, 539].
- Sistema cardiovascular. Este tratamiento puede bajar los niveles de colesterol y la obesidad visceral [540]. Muchos datos relacionan la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico y el déficit de testosterona [541].
- Mortalidad. El SDT se ha asociado con un aumento de la mortalidad cardiovascular [542] y también con un aumento de la mortalidad respiratoria [543].
- Próstata. Es reciente la revisión del paradigma de la testosterona y el cáncer de próstata y la evidencia actual indica que la testosterona no induce la aparición de neoplasia de próstata y que un paciente con testosterona baja con adenocarcinoma de próstata puede considerarse de mal pronóstico [544].

2.2.3. DE arteriogenesis postraumática en pacientes jóvenes

En pacientes jóvenes con un traumatismo pélvico o perineal la revascularización quirúrgica del pene tiene una tasa de éxitos a largo plazo del 60-70% [545]. La lesión debe demostrarse mediante ecografía Doppler y confirmarse mediante una arteriografía con estimulación farmacológica del pene.

2.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO VÍA ORAL. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5

La enzima PDE-5 hidroliza el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en el tejido cavernoso del pene. La inhibición de la PDE-5 provoca un aumento del flujo arterial que condiciona relajación del músculo liso, aumento de la vasodilatación y erección del pene [546]. Cuatro inhibidores selectivos de esta enzima han sido

aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la DE. Requieren estimulación sexual para facilitar la erección.

Los tratamientos por vía oral cambiaron completamente el abordaje diagnóstico y terapéutico de la DE [456].

2.3.1. Tipos de inhibidores de la PDE5

2.3.1.1. Sildenafil (Viagra®)

Fue el primer iPDE5 y se comercializó en 1998. Es un inhibidor selectivo de la PDE5 con alta afinidad por la misma y por eso necesita una baja concentración (3,5-3,9 nmol/l) para inhibirla al 50% (IC50) [547]. Por el contrario la IC50 para inhibir a otras fosfodiesterasas es muchas veces mayor con excepción de la PDE6 (10 veces menor que por la PDE5) explicándose la aparición de efectos visuales como la visión azul o mayor percepción del brillo [548].

Alcanza la concentración máxima en aproximadamente en una hora y se metaboliza en el hígado a través de la citocromo P450 por lo que su concentración aumenta con fármacos inhibidores de esta enzima (eritromicina, ketoconazol, retrovirales) y su eficacia disminuye después de una comida grasa debido a que se prolonga su absorción. La dosis inicial recomendada es de 50 mg y debe adaptarse en función de la respuesta y los efectos secundarios. La eficacia llega a mantenerse un máximo de 12 horas [549]. Los acontecimientos adversos son leves y autolimitados con su utilización continua. La tasa de abandonos es similar a la de placebo [550].

En un estudio dosis-respuesta de grupos varones tratados con 25, 50 y 100 mg de sildenafil frente a placebo, después de 24 semanas reportaron mejores erecciones el 56%, 77% y 84% respectivamente respecto al 25% de los tratados con placebo [551]. La eficacia del sildenafil se ha demostrado en casi todos los subgrupos de pacientes con DE, en pacientes diabéticos el 66,6% mejoró sus erecciones frente al 28,6% de los tratados con placebo en un estudio [552].

Numerosos estudios avalan su eficacia y seguridad; en una revisión de estudios aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo fue eficaz indistintamente de los aspectos demográficos, subgrupos etiológicos, gravedad de la DE además de ser

altamente eficaz en diabéticos, hipertensos o en pacientes polimedicados, con una tasa de abandono del 32% a los 3 años [553].

Sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea (13,4%), rubor facial (13.1%), dispepsia (5%), mareo (2,6%), rinitis (2,4%) y anomalías de la visión (4,4%) sin identificar variables que los asociaran y estimando frente a placebo menos del 4% de los pacientes tuvieron efectos adversos atribuibles a la medicación [554].

Sildenafil mejora los síntomas del tracto urinario inferior también [555].

2.3.1.2. Tadalafilo (Cialis®)

Fue el segundo iPDE5 comercializado y tiene un perfil farmacocinético distinto: es eficaz desde 30 minutos tras su administración, máxima a las 2 horas y la mantiene hasta 36 horas después [556] y su absorción no se ve afectada por los alimentos. Los efectos adversos son leves y autolimitados y la tasa de abandono es similar a placebo [557]. Dosis inicial recomendada de 10mgr.

El tadalafilo tiene una IC50 de 0,94 nmol/l para la PDE5, no tiene apenas afinidad por la PDE6 y tiene una afinidad de sólo 5 veces menor por la PDE11 que se encuentra en hipófisis y testículos, habiéndose demostrado que no altera los parámetros seminales ni las hormonas reproductivas en hombres tratados durante 6 meses [558].

Sus efectos secundarios más frecuentes son cefaleas (14%), dispepsia (10%), mialgia (5%), dolor de espalda (6%), rubor facial (4%), rinitis (5%) y su eficacia es independiente de la edad o la etiología de la DE [557].

Su perfil farmacocinético de mayor vida media permite que sea eficaz a 24 o 36 horas de su administración, logrando conseguir coitos satisfactorios un 59% a las 36 horas frente el 28% que lo lograron con placebo, permitiendo plantear el uso pautado en lugar de a demanda [556]. En este sentido se planteó el estudio europeo SURE, en el que se demostró que el régimen a demanda y pautado 3 veces por semana eran eficaces, con mayor cantidad de dosis en los pacientes con régimen pautado sin aumento de efectos adversos y además el 57,2% de los pacientes prefirieron el régimen de 3 veces por semana [559]. La rama española de este estudio no fue distinta y concluyen que el paciente puede escoger la pauta más adecuada [560].

En los estudios dosis-respuesta tras 12 semanas de tratamiento los grupos de pacientes tratados con dosis de 10 y 20 mg relataron mejores erecciones en el 67% y 81% frente al 35% de los tratados con placebo confirmado en estudios posteriores

[561]. También mejoró las erecciones en subgrupos difíciles de tratar, mejorando la erección en un 64% de los diabéticos [562].

La dosificación diaria con tadalafilo 5mg sería útil para pacientes preocupados por el hecho de tomarse o no el tratamiento o por el tiempo transcurrido desde la toma del comprimido y es ideal para prevenir el perjudicial efecto de programación de las relaciones y es válido para los pacientes que tienen una actividad sexual muy frecuente [563].

También se ha estudiado la dosificación diaria con 5 o 10 mg de tadalafilo con eficacia similar en ambas dosis y con unos efectos secundarios menos frecuentes que con medicación a demanda y comparable al grupo placebo; además solo el 3,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento por los efectos secundarios y no hubo ninguno grave y el 95,7% afirmaron que la medicación había mejorado sus erecciones [564].

2.3.1.3. Vardenafilo (Levitra®)

Fue el tercer iPDE5 comercializado. Tiene una semivida de alrededor de 4 horas y un tiempo de concentración máxima menor de 1 hora. Tiene una alta afinidad por la PDE5 con una IC50 de 0,7nmol/l, menor que la del tadalafilo y sildenafil [565].

Eficaz desde 25-30 minutos después de su administración (más rápido que el sildenafil), su efecto disminuye con la comida grasa. La dosis inicial recomendada es de 10 mg. In vitro es 10 veces más potente que el sildenafil aunque sin mayor eficacia clínica [566]. Los efectos adversos son leves y autolimitados y la tasa de abandono es similar a placebo [567]. Su absorción puede retrasarse por una comida grasa [568].

En los estudios dosis-respuesta, tras 12 semanas de tratamiento los grupos de pacientes tratados con dosis de 5, 10 y 20 mg comunicaron mejores erecciones en el 66%, 76% y 80% respectivamente frente al 30% de los tratados con placebo [569]. Eficacia que fue comprobada tras su comercialización [570]. También mejoró las erecciones en subgrupos difíciles de tratar, como en diabéticos tratados que mejoraron su erección un 72% frente al 12,6% del grupo placebo [571].

Es eficaz en cualquier grado DE e independientemente de si es psicógena, orgánica o mixta [572].

Vardenafilo es eficaz y seguro en pacientes con comorbilidades como diabetes, hipertensión o dislipemia [573].

Por el número de pacientes (29358) destaca un estudio alemán en el que el vardenafilo tiene una eficacia global del 88,5% tras la segunda tableta y una baja tasa de reacciones adversas de sólo el 1,3% [574].

2.3.1.4. Otros inhibidores PDE5

Avanafilo (Spedra ®). De inicio de acción muy rápido y vida media inferior a hora y media con eficacia y seguridad similar a otros iPDE5 [575] que podría ser utilizado preferentemente en pacientes con probabilidad de necesitar nitratos [576]. Ha sido aprobada su comercialización en Europa en junio 2013 en dosis de 50, 100 y 200 mg.

Un estudio multicéntrico y doble ciego demostró la seguridad y eficacia del avanafilo en hombres con DE de leve a grave[577].

Udenafilo (Udzire ®). Comercializado en el 2005 en Corea con el nombre de Zydene se utiliza en dosis de 100 y 200 mg habiendo demostrado eficacia, seguridad y efectos secundarios similares a otros iPDE5 [578].

Mirodenafilo (Mvix ®). En investigación en Corea en dosis de 50 y 100 mg fue eficaz frente a placebo y su farmacocinética no se altera al asociarlo con alcohol [579].

Lodenafilo (Helleva ®). Investigado en Brasil parece ofrecer buena eficacia y tolerabilidad a dosis de 80 mg [580].

SLx-2101. Su metabolito activo es el SLx-2081 [581] y se investiga como tratamiento de la disfunción eréctil y de la disfunción endotelial y el estrés oxidativo en dosis de 5 y 10 mg [582].

2.3.2. Características farmacocinéticas de Sildenafil, Tadalafilo y Vardenafilo.

En la tabla 15 se describe la farmacocinética de los principales iPDE5 utilizados en Europa[583].

Parámetro	Sildenafil 100	Tadalafil 20	Vardenafil 20
Cmax	560 µg/L	378 µg/L	18,7 µg/L
Tmax	0,8-1 h	2 h	0,9 h
T1/2	2,6-3,7 h	17,5 h	3,9 h
AUC	1685 µg/h/L	8066 µg/h/L	56,8 µg/h/L
Unión a proteínas	96%	94%	94%
Biodisponibilidad	41%	NA	15%

Cmax: concentración máxima; Tmax: tiempo hasta la concentración plasmática máxima; T1/2: semivida de eliminación plasmática; AUC: área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo

Tabla 15. Farmacocinética principales inhibidores PDE5

2.3.3. Efectos secundarios de los inhibidores de la PDE5.

En la tabla 16 se describen los principales acontecimientos adversos de los iPDE5 (Adaptado EMA)[583].

Acontecimiento adverso	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Cefalea	12,8%	14,5%	16%
Sofocos	10,4%	4,1%	12%
Dispepsia	4,6%	12,3%	4%
Congestión nasal	1,1%	4,3%	10%
Mareos	1,2%	2,3%	2%
Anomalía de la visión	1,9%		<2%
Dolor de espalda		6,5%	
Mialgias		5,7%	

Tabla 16. Acontecimientos adversos inhibidores PDE5.

2.3.4. Elección del inhibidor PDE5

No hay estudios multicéntricos, doble o triple ciego en los que se compare la eficacia o preferencia de los pacientes. La elección del fármaco depende de la frecuencia del coito. Los pacientes deben saber si un medicamento es de acción breve o prolongada, los posibles inconvenientes y cómo utilizarlo [583].

2.3.5. Uso a demanda o crónico de los inhibidores PDE5

Estudios en animales han demostrado que el uso crónico de inhibidores de la PDE-5 mejora o evita significativamente las alteraciones de las estructuras intracavernosas debidas a la edad, diabetes o lesión quirúrgica [584-590].

En humanos un estudio aleatorizado (n=145) reveló que el tadalafilo a diario proporcionó una puntuación IIEF-EF significativamente mayor y una mayor tasa de finalización con éxito de intentos de coito frente a tadalafilo a demanda [591]. Dos estudios aleatorizados y doble ciego sin grupo control en los que se empleó tadalafilo 5 y 10 mg a diario durante 12 semanas (n=268) [592] y tadalafilo 2,5 y 5 mg diario durante 12 semanas (n=286) [593] pusieron de manifiesto que la administración diaria fue bien tolerada y mejoró significativamente la función eréctil.

En el estudio de extensión de tadalafilo 5 mg se comprobó que la función eréctil no se mantuvo tras suspender el tratamiento en el 75% de los pacientes.

La administración diaria de vardenafilo 10 mg no ofrece ningún efecto persistente tras suspender el tratamiento en comparación con la administración a demanda en varones con DE leve o moderada [594].

Otros estudios (abiertos, aleatorizados y de diseño cruzado) revelaron que el tratamiento crónico pero no a demanda con tadalafilo se mejoró la función endotelial con un efecto mantenido tras su suspensión [595, 596]. Esto se confirmó en otro estudio de sildenafil en administración crónica en pacientes con diabetes mellitus [597].

Recientemente en un estudio doble ciego y controlado por placebo en el que participaron varones diabéticos con DE (n=298) durante 12 semanas, tadalafilo 2,5 y 5 mg una vez al día fue eficaz y bien tolerado, siendo una alternativa de tratamiento en estos pacientes [598].

La extensión de estos dos estudios durante un año (n=234) y dos años (n=238) respectivamente, demostró que tadalafilo 5 mg diario es eficaz y bien tolerado [599]. Por tanto permite que la administración del fármaco y la actividad sexual no estén vinculadas temporalmente, siendo una alternativa en parejas que prevén una actividad sexual frecuente o prefieren tener relaciones sexuales espontáneas.

Cuando los pacientes disponen de la posibilidad de elegir, el 57,8% prefieren el tratamiento a demanda con tadalafilo 20 mg mientras que el 42,2% prefirió la pauta de tadalafilo 20 mg 3 veces a la semana [600].

2.3.6. Seguridad cardiovascular de los inhibidores PDE5

La principal contraindicación para el uso de iPDE5 es el uso concomitante de nitratos ya que aumentan la producción de GMPc y los inhibidores disminuyen su degradación, por lo que su combinación ocasionaría una acumulación del mismo con riesgo de descenso marcado de la tensión arterial y síntomas de hipotensión. Esto incluye los nitratos orgánicos: nitroglicerina sublingual, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y otros preparados de nitrato utilizados para la angina de pecho y también los utilizados con fin recreativo: nitrito o nitrato de amilo. Esta contraindicación se extiende hasta 24 horas después de tomar vardenafilo o sildenafil y 48 horas para el tadalafilo. Al margen de esta consideración son absolutamente seguros y nunca se ha demostrado mayor número de episodios cardiovasculares de los esperados [502].

El sildenafil es seguro en pacientes con cardiopatía moderada (II y III de la NYHA) además de eficaz y sin producir hipotensión clínica [601].

Ninguno de los iPDE5 tiene un efecto adverso sobre el tiempo de ejercicio total ni sobre el tiempo de aparición de isquemia durante una prueba de esfuerzo en varones con angina de pecho estable [602, 603]. De hecho es posible que mejoren las pruebas de esfuerzo. Sildenafil no altera la contractilidad cardíaca, el gasto cardíaco ni el consumo de oxígeno en el miocardio y es el único que ha demostrado mejorar la oxigenación arterial en pacientes con hipertensión arterial pulmonar al tener actividad también sobre la circulación pulmonar optimizando el cociente ventilación/perfusión [604].

El uso crónico o a demanda tienen un perfil de seguridad similar [605].

Los medicamentos alfa-bloqueantes son muy utilizados en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata que coincide en muchas ocasiones con la DE. Los más utilizados son doxazosina, terazosina y tamsulosina y tienen una discreta interacción con los iPDE5 en pacientes que llevan menos de 6 meses tomando el alfa-bloqueante por lo que se recomienda iniciar el iPDE5 cuando se haya estabilizado el tratamiento alfa-bloqueante y separar la toma de ambos fármacos para que no coincidan sus concentraciones máximas [606].

En la tabla 17 se muestran las recomendaciones The Second Princeton Consensus Conference según los grupos de riesgo cardiovascular [502].

Riesgo bajo	Asintomático, <3 factores de riesgo	Pueden realizar actividad sexual y son candidatos a tratamiento farmacológico
	HTA controlada	
	Angina leve, estable	
	IAM >8 semanas, asintomático	
	Lesión valvular leve	
	Disfunción ventricular izquierda NYHA clase I	
Riesgo moderado	Asintomático, <3 factores de riesgo	Requieren evaluación cardiológica para después de ser clasificados como de alto o bajo riesgo
	Angina moderada, estable	
	IAM entre 2-6 semanas	
	Disfunción ventricular izquierda NYHA clase II	
	Secuelas de arteriosclerosis avanzada	
Riesgo elevado	Angina inestable o refractaria	La actividad sexual supone un riesgo y debe ser evitada hasta que el cardiólogo lo indique
	HTA incontrolada	
	Insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase III-IV	
	IAM reciente	
	Arritmia ventricular	
	Cardiomiopatía hipertrófica	
	Valvulopatía moderada-grave. Estenosis aórtica	

Tabla 17. Clasificación del riesgo cardiovascular.

2.3.7. Manejo de los pacientes sin respuesta a inhibidores PDE5

Hay que tomar un fármaco al menos en 6 ocasiones para probar su eficacia [607] y además hay que probarlo a dosis máxima.

Los dos principales causantes de una falta de respuesta son el uso incorrecto y una falta de eficacia. Es necesario identificar la causa subyacente. Comprobar si el paciente ha utilizado un medicamento autorizado: cómo y de qué fuente ha obtenido la medicación. El motivo principal por el que un paciente no utiliza correctamente el fármaco es un asesoramiento insuficiente por parte del médico [583]:

- No utilizar la estimulación sexual suficiente.
- No utilizar la dosis adecuada.

- No esperar el tiempo suficiente entre la toma del fármaco y el intento de coito. Los diferentes inhibidores de la PDE5 tardan diferentes tiempos en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas [608, 609]. Hay un tiempo tras la ingesta en que el fármaco es ineficaz y los tres fármacos pueden iniciar su acción a los 30 minutos tras la ingesta en algunos pacientes [610-612]. La mayoría de los pacientes necesitan al menos 60 minutos en los que emplean sildenafil y vardenafil y hasta dos horas en los que emplean tadalafil.

Además se ha comprobado que una correcta educación del paciente ayuda a conseguir respuesta eficaz de un iPDE5 sin respuesta previa aparente después de subrayar la importancia de la dosis, el momento de administración y la necesaria estimulación sexual [613, 614]. Por ejemplo en un estudio se realizó un ajuste de segunda línea y a los pacientes tratados con tadalafil se recomendó esperar un mínimo de dos horas y a los tratados con vardenafil se les recomendó utilizarlo en ayunas rescatando a pacientes sin respuesta aparente [615].

En los pacientes con déficit de testosterona la normalización de la concentración sérica de testosterona puede mejorar su respuesta al inhibidor de la PDE5 [616]. No se ha comprobado que la modificación de otros factores de riesgo como el control de la diabetes, la HTA y la dislipemia resulte eficaz para mejorar la respuesta a estos fármacos. En una revisión la terapia combinada iPDE5 + Testosterona conseguía mejorar la erección, la actividad sexual y los sentimientos de bienestar general en pacientes que no tuvieron una buena respuesta a la monoterapia con iPDE5 aunque indican la necesidad de hacer más estudios [617].

2.3.7.1. Cambiar un inhibidor PDE5 por otro

Aunque las diferencias puedan explicarse por sus diferentes farmacocinéticas puede interpretarse que a pesar de un mecanismo de acción idéntico el cambio de un inhibidor por otro puede resultar útil.

Un ensayo aleatorizado mostró que vardenafil podría beneficiar a los pacientes que no responden a sildenafil si bien el diseño deficiente de este estudio exagera los resultados [618]. En un ensayo aleatorizado, abierto y de diseño cruzado en el que se compararon sildenafil y tadalafil se puso de manifiesto que unos pacientes podrían responder mejor a un inhibidor que al otro: según la escala IIEF el 17% de los pacientes presentó mejor respuesta (> 5 puntos) a tadalafil que a sildenafil mientras que un 14%

manifestó mejor respuesta a sildenafil que a tadalafil [619]. Aunque las diferencias puedan explicarse por sus diferentes farmacocinéticas puede interpretarse que a pesar de un mecanismo de acción idéntico el cambio de un inhibidor por otro puede resultar útil.

Dos ensayos no aleatorizados han señalado que la administración diaria de un inhibidor de la PDE5 puede rescatar a algunos pacientes que no responden a la administración intermitente: en uno algunos pacientes se beneficiaron de la administración regular de vardenafil o tadalafil [590]. En otro estudio la administración diaria de tadalafil rescató a pacientes que no habían respondido a la administración intermitente de un inhibidor PDE5 [620]. Sólo tadalafil está aprobado para la administración diaria de una dosis de 2,5 o 5 mg.

Puede considerarse igualmente eficaces y seguros el sildenafil, tadalafil y vardenafil por lo que se postula que los pacientes deben tener la oportunidad de probar los tres fármacos y a continuación seleccionar el que mejor se adapte a sus hábitos sexuales y le resulte más eficaz [583].

2.3.7.2. Ajuste de dosis

Los medicamentos que inhiben la vía del CYP3A4 inhiben la degradación metabólica de los iPDE5. Entre ellos figuran ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir, saquinavir). Estos medicamentos pueden elevar las concentraciones sanguíneas de los iPDE5, por lo que se necesitan dosis más bajas [548].

Sin embargo otros medicamentos como rifampicina, fenobarbital, fenitoina y carbamazepina, pueden inducir el CYP3A4 e incrementar la degradación de los iPDE5, por lo que se precisan dosis más altas [621].

2.3.7.3. Introducir otra modalidad terapéutica alternativa

El tratamiento crónico con iPDE5 es seguro y es una alternativa de tratamiento de la DE en cualquier grado o etiología aunque no se ha identificado ninguna subpoblación de hombres con DE que se beneficie más de una terapia crónica pero se propugna como la mejor alternativa en hombres que desean más naturalidad y espontaneidad. Además la inhibición crónica de la PDE5 podría ser un tratamiento de la disfunción endotelial. Tadalafil 5 mg es el único fármaco aprobado en esta modalidad [622].

Cuando fracasa la terapia oral se debe ofrecer un tratamiento alternativo: inyecciones intracavernosas o un dispositivo de erección en vacío [605].

En un estudio se valora la posibilidad de tomar dos iPDE5, uno de forma crónica y otro a demanda. Analizan 180 pacientes de los cuales un grupo toma tadalafilo 5 mg diario y otro añade sildenafil 50 mg a demanda en el que no hubo diferencias en los efectos adversos entre los que tomaron ambos fármacos frente a la monoterapia. Los pacientes del grupo de terapia combinada mejoraron las puntuaciones del IIEF5 y del SEP (Sex Encounter Profile) sobre todo los pacientes con DE severa por lo que proponen la factibilidad y eficacia de esta combinación [623].

2.4. APOMORFINA SUBLINGUAL (UPRIMA®)

Es un agonista dopaminérgico de acción central que mejora la función eréctil al incrementar las señales centrales que se producen durante la estimulación sexual [624, 625]. Se administra por vía sublingual en dosis de 2 a 3 mg y está aprobado en varios países pero no en los Estados Unidos. Las tasas de eficacia (erección suficiente para penetración) están entre el 28,5% y el 55% [626, 627].

Debido a su rápida absorción las erecciones se alcanzan en 20 minutos. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas 7%, cefalea 6,8% y mareo 4,4% y suelen ser leves y autolimitados [628]. Los acontecimientos graves como síncope (<0,2%) son

infrecuentes [629]. No está contraindicado en pacientes que toman nitratos o antihipertensivos (de todos los grupos) y no afecta a las constantes vitales [630, 631]. No se constató mejoría del deseo sexual pero sí de la función orgásmica.

Estudios comparativos demuestran que la apomorfina proporciona unas tasas de eficacia y satisfacción significativamente más bajas que el sildenafil [632-634]. La ventaja de la apomorfina es su perfil de seguridad [635].

Su uso se encuentra limitado a pacientes con DE leve o moderada o con causas psicógenas de disfunción sexual por sus reducidas tasas de eficacia si bien puede ser un tratamiento de primera línea en los pacientes con determinadas contraindicaciones (por ejemplo en los que toman nitratos) [583].

2.5. OTROS FÁRMACOS ORALES

De diversos mecanismos de acción, no tienen cabida en el manejo actual de la DE [636]. Fármacos orales estudiados:

2.5.1. Fentolamina

Un estudio en 2000 pacientes con dosis de 40 a 80 mg a demanda mostró mejoría en el cuestionario IIEF, en la satisfacción global y en el índice de penetración con escasos efectos secundarios, principalmente congestión nasal y cefaleas [637].

2.5.2. Clorhidrato de yohimbina

Es un alcaloide derivado de la corteza del árbol de la yohimbina y era considerado un afrodisiaco en occidente. Su mecanismo de acción es dependiente de la integridad del endotelio y la presencia de andrógenos [638].

Ha demostrado en un ensayo con dosis de 30 a 100 mg diarios eficacia frente a placebo [639] pero en otro estudio fue similar a placebo en pacientes con DE orgánica [640].

2.5.3. L-arginina

Es un donante de óxido nítrico, en animales induce una lenta y prolongada relajación del cuerpo cavernoso facilitando la síntesis de óxido nítrico e inhibiendo la vía de la rho-cinasa [641]. Debe administrarse 1,4 gramos al día al menos durante dos semanas [642].

L-arginina en otras combinaciones de tratamiento oral:

2.5.3.1. L-arginina + yohimbina.

Se ha objetivado cierta eficacia asociada a yohimbina en pacientes con DE leve o moderada [643].

2.5.3.2. L-arginina + iPDE5.

En terapia combinada con iPDE5 puede convertir a algunos no respondedores a esos fármacos en respondedores [644].

2.5.3.3. L-arginina + adenosina monofosfato.

Ambos alcanzan la concentración máxima en plasma a los 30-60 minutos y se han probado en un estudio sobre 26 pacientes con DE moderada o severa como tratamiento a demanda una hora antes de las relaciones sexuales y sin tomar más de un comprimido al día (L-arginina 8 gr + 200 mg adenosina monofosfato) durante periodos de dos semanas con lavado, demostrando mejoría en los cuestionarios de función eréctil frente a placebo [645].

2.5.4. Trazodona (Deprax ®)

Actúa a nivel central en los receptores serotoninérgicos. Se ha comunicado priapismo como efecto secundario de este antidepresivo por lo que se estudió si la dosis de 50-200 mg diaria podía ser útil en el tratamiento de la DE sin demostrar diferencias frente a placebo [646].

2.5.5. Maca andina

La raíz del *Lepidium meyenii* se utiliza en los Andes como potenciador sexual y de la fertilidad desde hace siglos. Un estudio ha demostrado un efecto beneficioso en el bienestar general y sexual en varones con DE leve [647].

No tiene ningún efecto sobre la testosterona y las hormonas sexuales en hombres sanos [648].

2.5.6. Ginseng rojo

El ginseng rojo coreano podría tener utilidad en el tratamiento de la DE [649].

2.6. FARMACOTERAPIA TÓPICA

Nitroglicerina al 2%, gel de papaverina al 15-20%, solución o gel de minoxidilo al 2%, que se combinan con potenciadores de absorción para superar su escasa absorción a través de la capa albugínea [650].

En un estudio la combinación de gel de alprostadilo al 1% (Topiglan®) con SEPA al 5% (potenciador absorción) provocó una erección suficiente para la penetración en el 38,9% frente al 6,9% del grupo placebo. No están aprobados [651].

2.7. INYECCIONES INTRACAVERNOSAS

Virag demostró en 1982 la capacidad de inducir una erección en varones sanos inyectando papaverina directamente en el cuerpo cavernoso [652] y en 1983 Brindley lo demostró con fenoxibenzamina cuando se inyectó una solución en el pene en directo en el Congreso de la Sociedad Norteamericana de Urología aunque sus resultados los había publicado en una revista de psiquiatría [653].

Los fármacos usados en la terapia intracavernosa son vasoactivos que producen relajación del músculo liso cavernoso y/o vasos arteriales permitiendo el aflujo masivo de sangre y provocando la erección [654].

2.7.1. Inyecciones intracavernosas con un fármaco

2.7.1.1. Papaverina

Es un derivado del opio e inhibe de forma no específica a la enzima fosfodiesterasa y además bloquea los canales de calcio relajando el músculo cavernoso y produciendo erección. No llegó a ser aprobado por la FDA [654].

Su eficacia en monoterapia es del 50-60% con una alta incidencia de priapismo (15-33%) y fibrosis de hasta el 30% atribuidos a la baja acidez de la papaverina que produce efectos citotóxicos [655]. Es metabolizada en el hígado y puede causar hepatotoxicidad en raras ocasiones.

2.7.1.2. Fentolamina

Es un antagonista de receptor alfa-adrenérgico que tiene una selectividad igual por el receptor α_1 como por el receptor α_2 y sus efectos secundarios más frecuentes son taquicardia, congestión nasal, cefalea e hipotensión ortostática [656].

Aumenta el flujo arterial pero sin gran aumento de la presión intracavernosa [654].

Se ha comunicado una posible carcinogenia de la fentolamina en modelos animales [657].

2.7.1.3. Monixilito (Timoxamina) (Icavex®)

Es un antagonista micra-adrenérgico selectivo usado en Europa hasta el año 2005 y no aprobado por la FDA produciendo erecciones en alrededor del 60% de los pacientes con una baja tasa de efectos secundarios [658].

2.7.1.4. Alprostadilo (PGE1 - Caverject®, Edex®, Viridal®)

Aunque existen más de 30 tipos de prostaglandinas en los cuerpos cavernosos la PGE1 es la única prostaglandina que produce relajación del cuerpo cavernoso peneano y erección posterior mientras que las demás producen un efecto dual (relajación y contracción) o todo lo contrario [654].

El alprostadil es la forma sintética de la PGE1 (Caverject® en dosis de 10 y 20 ug y Edex/Viridal® en dosis de 10, 20 y 40 ug) y es el único tratamiento aprobado para el tratamiento intracavernoso de la DE [659].

Fue el primer tratamiento médico de la DE hace más de 20 años. Se necesita un programa de formación en consulta para que el paciente aprenda el proceso correcto de

inyección, en caso de destreza manual limitada se puede enseñar la técnica a la pareja. Existe una pluma especial que evita la visión de la aguja. La erección aparece al cabo de 5-15 minutos y dura en función de la dosis inyectada [660]. Por tanto es necesario un cuidadoso asesoramiento en la consulta y un seguimiento estrecho [661].

Con alprostadilo intracavernoso se obtienen tasas de eficacia superiores al 70% en poblaciones generales con DE, así como en subgrupos de pacientes (diabéticos, cardiopatas o enfermedades vasculares) que comunican actividad sexual después del 94% de las inyecciones y tasas de satisfacción del 87-93,5% en los pacientes y del 86-90,3% en sus parejas [662-664].

Los efectos adversos son dolor en el pene (50% de los pacientes después del 11% de las inyecciones), erecciones prolongadas (5%), priapismo (1%) y fibrosis (2%) [665]. El dolor suele remitir espontáneamente después de su uso prolongado. Puede aliviarse con aplicación de bicarbonato sódico o anestesia local [666, 667]. Si hay fibrosis se debe interrumpir las inyecciones varios meses. Los efectos adversos sistémicos son infrecuentes siendo el más habitual la hipotensión leve al utilizar dosis altas.

Está contraindicado en los varones con antecedentes de hipersensibilidad al alprostadilo, riesgo de priapismo o trastornos hemorrágicos. La farmacoterapia intracavernosa se acompaña de tasas elevadas de abandono entre el 41-68% y su cumplimiento es limitado [668].

La mayoría de los abandonos suceden en los 3 primeros meses, posteriormente la tasa de abandono es del 10% anual [669]. Los motivos de abandono fueron: deseo de una forma permanente de tratamiento (29%), ausencia de pareja apropiada (26%), respuesta escasa (23%), miedo a las agujas (23%), miedo a las complicaciones (22%) y falta de espontaneidad [670].

A los pacientes que no responden a medicación oral se les puede ofrecer inyecciones intracavernosas con una tasa de éxito del 85% incluso en los pacientes con antecedente de prostatectomía [671]. Sin embargo casi un tercio de los pacientes que utilizaron estas inyecciones a largo plazo y que también respondieron posteriormente a sildenafil prefirieron seguir con el programa de inyecciones intracavernosas [672, 673].

Medidas en caso de erección prolongada: si la erección dura más de 4 horas los pacientes deben acudir al médico para evitar lesiones permanentes del músculo cavernoso. Se utiliza una aguja de 19G para aspirar la sangre y reducir la presión intracavernosa, si el pene se pone rígido nuevamente entonces es preciso inyecciones intracavernosas de fenilefrina con una dosis inicial de 200 ug cada 5 minutos. No es posible predecir el riesgo de erección prolongada en las inyecciones posteriores, si se produce hay que reducir la dosis en la siguiente inyección.

La mayoría de los que utilizan inyecciones intracavernosas a largo plazo pueden pasar a recibir sildenafil a pesar de la fisiopatología subyacente [674] incluso en los pacientes con antecedente de prostatectomía [671].

2.7.2. Inyecciones intracavernosas con varios fármacos

La primera combinación la realizó Zorngiotti en 1985 con papaverina y fentolamina [675].

Su indicación son los pacientes con inyecciones dolorosas con PGE1 o cuando la monoterapia con PGE1 se hace ineficaz [676, 677].

En las tablas 18 y 19 se muestran las equivalencias de las combinaciones publicadas de fármacos intracavernosos [654].

Alprostadilo (ug)	Papaverina (mg) / fentolamina (mg) / alprostadilo (ug)
4	1,47/0,05/0,49
8	3,2/0,1/1,1
12	4,6/0,15/1,55
16	6,8/0,22/2,27
20	7,6/0,25/2,5

Tabla 18. Equivalencias en fármacos intracavernosos [654].

Referencia	Papaverina (mg/ml)	PGE1 (ug/ml)	Fentolamina (mg/ml)
Bennet et al	17,6	5,9	0,59
Govier et al	22,5	8,3	0,83
Israilov et al	19,4	16,4	1,6
Marshall et al	12	9	1
Shenfield et al	4,5	5	0,25/0,5
Mulhall et al	30	10	1
	30	25	2
Montorsi et al	150	30	5
	300	100	10
	300	200	20

Tabla 19. Dosis y combinaciones empleadas en estudios.

2.7.2.1. Papaverina/Fentolamina (Bi-mix® y Androskat®)

Esta combinación en dosis de 30mg/1mg tiene una efectividad similar al alprostadilo de alrededor del 70% y una incidencia de priapismo en torno al 6% [675].

2.7.2.2. Papaverina + Fentolamina + Alprostadilo (Trimix®)

Un 5-10% de los pacientes no responde a las inyecciones intracavernosas combinadas. La combinación de sildenafil con inyección intracavernosa puede rescatar al 31% de los pacientes que no responden a inyección triple en monoterapia [678]. Sin embargo el tratamiento combinado produjo más efectos adversos (33%), el más frecuente el mareo (20%). Hay que contemplar esta estrategia antes de pasar a un implante de pene.

Varios estudios han comunicado que la inyección intracavernosa de tres fármacos combinados es superior a otras preparaciones. En uno de ellos papaverina (8-16 mg) más fentolamina (0,2-0,4 mg) más alprostadilo (10-20 ug) fue superior a papaverina (7,5-45 mg) más fentolamina (0,25-1,5 mg) [679] y se han utilizado con mayores tasas de eficacia si bien su uso no ha sido aprobado.

En otros estudios la combinación triple de papaverina, fentolamina y alprostadilo proporcionó la mayor tasa de eficacia (92%) con una tasa de efectos adversos similares a la monoterapia con alprostadilo [680, 681]. Sin embargo la fibrosis es más frecuente

cuando se utiliza papaverina (5-10%) que incluso puede producir hepatotoxicidad leve [682].

2.8. ALPROSTADILO INTRAURETRAL (MUSE®)

Está aprobado su uso en dosis de 125-1000 ug para la DE [683]. La interacción vascular entre la uretra y los cuerpos cavernosos permite la transferencia del medicamento [684].

Se lograron erecciones suficientes para la penetración en el 30-65,9% de los pacientes [685]. Sólo se utilizan las dosis de 500-1000 ug y con tasas bajas de constancia [686]. La aplicación de un anillo de constricción en la base del pene puede mejorar su eficacia [687].

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

Las inyecciones intracavernosas son más eficaces, mejor toleradas y preferidas por los pacientes frente al alprostadilo intrauretral [688].

2.9. DISPOSITIVOS DE CONSTRICCIÓN POR VACÍO (VACUUM)

Producen una dilatación pasiva de los cuerpos cavernosos junto con el anillo constrictor colocado en la base del pene para retener la sangre en el interior de los mismos, por tanto la erección provocada no es normal al no utilizar vías fisiológicas. El primer mecanismo fue realizado por John King en 1874, y en 1982 la FDA aprobó el uso en disfunción eréctil de un dispositivo llamado ErecAid®.

La eficacia para conseguir erecciones satisfactorias para la erección es del 90% con independencia de la causa de DE y la tasa de satisfacción oscila entre el 27 y el 94% [689]. Los varones con una pareja motivada, interesada y comprensiva alcanzan las tasas más elevadas.

El uso a largo plazo de estos dispositivos baja al 50-64% después de 2 años, la mayoría que dejan de usarlo lo hacen en el plazo de 3 meses [677]. Los efectos adversos más frecuentes son dolor, imposibilidad de eyacular, petequias, equimosis, entumecimiento que aparecen en menos del 30% de los pacientes [690]. Los efectos adversos graves como necrosis de la piel o uretrorragia pueden evitarse si los pacientes retiran el anillo constrictor en un plazo máximo de 30 minutos.

El vacuum debe ser considerado como tratamiento de primera línea en hombres que no pueden utilizar iPDE o tras prostatectomía radical y de segunda línea en otras patologías [691]. Puede ser un tratamiento de elección en pacientes de mayor edad, bien informados, con relaciones sexuales infrecuentes y enfermedades concomitantes que requieran un tratamiento no farmacológico e incruento de la DE e incluso como alternativa a las inyecciones intracavernosas [692].

También puede utilizarse en combinación con iPDE5 en el tratamiento de la DE postPR mejorando la rigidez y la satisfacción [693]. Parece que cuanto más precozmente se utilice el dispositivo de vacío en esta indicación mejor es el resultado, siendo lo óptimo al mes de la cirugía [694].

2.10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

2.10.1. Revascularización peneana

La primera revascularización peneana la realizó Michal en 1972, anastomosando la arteria epigástrica inferior a los cuerpos cavernosos [695]. Posteriormente modificó la técnica haciendo la anastomosis a la arteria dorsal del pene [696].

El perfeccionamiento de las técnicas de anastomosis mediante espatulación y técnicas de microcirugía mejora los resultados habiéndose publicado altas tasas de éxito [697] y manteniéndose a largo plazo en la mitad de ellos [698].

La preservación del ligamento fundiforme previene el acortamiento del pene y una disección, movilización y transferencia de la arteria epigástrica inferior cuidadosas optimiza el resultado [699].

Las arterializaciones venosas son más propensas al fracaso que las arteriales y la disfunción venooclusiva de los cuerpos cavernosos es una contraindicación de la revascularización y han dejado de recomendarse debido a sus malos resultados a largo plazo en disfunción venooclusiva [690].

La Asociación Americana de Urología propone que el paciente candidato a revascularización peneana es un hombre sano de menos de 55 años con DE de corta evolución, enfermedad vascular localizada y sin factores de riesgo [700]. Otros son todavía más restrictivos requiriendo un estudio hormonal normal, ausencia de trastornos psiquiátricos, ausencia de enfermedad de Peyronie, ausencia de eyaculación precoz, ausencia de enfermedad venooclusiva documentada por eco Doppler y ausencia de

factores neurológicos obteniendo una satisfacción a largo plazo del tratamiento quirúrgico del 80% [701].

La cirugía venosa consiste en la arterialización de la vena dorsal profunda [702] y se realiza en casos muy seleccionados con tasas de éxito a largo plazo del 40 al 50% en pacientes que tienen erecciones de corta duración incluso utilizando iPDE5, con integridad del sistema arterial y fuga venosa documentada por cavernosografía [703].

Otros autores han publicado tasas de éxito de sólo el 11% en una muestra de 126 pacientes [704].

2.10.2. Prótesis de pene

2.10.2.1. Historia

En 1936 Bogoras implantó cartílago costal en el pene [705]. En la década de los 50 se llegaron a usar prótesis acrílicas extracavernosas con malos resultados por extrusión y fue Beheri el primero en utilizar los espacios intracavernosos con material sintético (polietileno) [706].

Los mayores avances se hicieron en la década de 1970 cuando Small y Carrion se desarrollaron implantes de cilindros semirrígidos [707] y Bradley y Scott con el implante de los primeros modelos de prótesis hidráulicas con cilindros hinchables, bomba y reservorio que mejoraron imitar mejor el estado de erección y de flacidez aunque debido a los fallos mecánicos muchos urólogos prefirieron las prótesis semirrígidas.

2.10.2.2. Tipos de prótesis

- Maleables.
- De dos componentes.
- De tres componentes.

2.10.2.3. Indicaciones

Deben evitarse los pacientes muy jóvenes o con disfunciones de origen psicógeno. La indicación más segura es la DE irreversible o cuando los tratamientos menos invasivos han dejado de responder de forma satisfactoria para el paciente y su pareja [708].

Hay que tener en cuenta otros factores como la habilidad manual, la edad, patología vesical que precise manipulaciones endoscópicas, traumatismos previos o

expectativas del paciente informando de que no mejora el libido, el orgasmo, la eyaculación ni que alargará el pene además de que la erección o la flacidez no serán iguales a las que tuviera en el pasado [709].

Una prótesis semirrígida (maleable) proporciona un pene constantemente rígido y puede ser la idónea para los pacientes de edad avanzada con relaciones sexuales infrecuentes [710].

Actualmente los implantes son una solución atractiva para los pacientes que no responden a terapia oral de la DE [711].

2.10.2.4. Resultados

Las prótesis proporcionan una elevada tasa de satisfacción (70-87%) [712], siendo preciso un correcto e intenso asesoramiento [713, 714]. En una serie europea se ha comunicado una satisfacción del 97% para el paciente [715].

Los pacientes prefieren las prótesis inflables de tres componentes debido a que se logran erecciones de aspecto más natural [716], aunque las prótesis inflables de dos componentes son fiables, más fáciles de implantar y con menos complicaciones mecánicas [717]. Los modelos hidráulicos proporcionan mayor grado de satisfacción que los semirrígidos [718].

Los resultados de satisfacción son mejores a los 12 meses que a los 6 meses de la intervención [719] y se ha demostrado que mejoran los sentimientos de tristeza, ansiedad, frustración, depresión y vergüenza con la actividad sexual [713].

La insatisfacción puede deberse a cuando el paciente aprecia una pérdida de longitud del pene que es más frecuente en reimplantes posteriores a infección o en implantes en pacientes con enfermedad de Peyronie [720].

2.10.2.5. Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes son los fallos mecánicos y la infección. La infección se produce por contaminación bacteriana durante la cirugía [721], siendo los microorganismos más frecuentemente observados los *Staphylococcus* en el 35-56% de los casos manifestándose habitualmente hacia el sexto mes, una quinta parte las producen gérmenes gramnegativos que se manifiestan en el primer mes [722]. Los microorganismos crean una película biológica alrededor de los materiales implantados que les permite permanecer en estado quiescente y eventualmente generar infecciones a

largo plazo y explicando el aumento de infecciones en casos de revisiones quirúrgicas por fallos mecánicos [723].

La incidencia de infecciones en un primer implante es de hasta el 8% [724] mientras que en los segundos implantes aumenta hasta el 13% [725]. Impregnar la prótesis de antibiótico descende la posibilidad de infección postoperatoria [726] o si se utiliza una prótesis con cubierta hidrofílica [727]. Es factible un tratamiento de rescate en la infección con la retirada y reimplantación al mismo tiempo después de una irrigación copiosa de los cuerpos cavernosos con varios medicamentos, con un éxito del 82% [728]. La adición de material sintético en la cirugía incrementa el riesgo de infección hasta el 30% [729].

La perforación de un cuerpo cavernoso se puede producir distal y proximalmente. Sucede entre el 1 y el 11% de los casos, es menos frecuente la proximal y es más frecuente en cuerpos cavernosos con fibrosis [721].

La fibrosis cavernosa además de facilitar las extrusiones dificulta la dilatación y colocación de la prótesis precisando en ocasiones técnicas de expansión tisular [730].

Los fallos mecánicos incluyen el escape de líquido de los cilindros o del reservorio, fallo en las conexiones, rotura de tubos conectores y la dilatación o deformación de los cilindros. Se ha estimado una sobrevida de las prótesis del 60% a los 15 años [731] y con modelos más recientes de un 81,3% a los 10 años [732].

Poco frecuente es la lesión uretral que debe repararse en el momento, colocar sonda uretral y en ocasiones demorar la colocación de la prótesis o poner sólo la del lado contralateral [733].

También es rara la lesión vesical, hematoma, o la trombosis venosa profunda por compresión de las venas pélvicas por el reservorio inadecuadamente ubicado [734].

2.11. REHABILITACIÓN PENEANA

Las terapias de rehabilitación del pene consisten en el uso de drogas o dispositivos tras una cirugía radical pelviana para maximizar la recuperación de la función eréctil, preferiblemente de forma precoz para prevenir las alteraciones estructurales del músculo liso cavernoso, limitar la fuga venosa y maximizar las posibilidades de retomar la función eréctil preoperatoria [735].

Factores predictivos de éxito de la rehabilitación del pene:

- Grado de preservación nerviosa.

- Estado eréctil preoperatorio.
- Bloqueo hormonal.
- Edad.
- Estado hemodinámico eréctil postoperatorio.
- Experiencia del cirujano.
- Comorbilidades.

Anteriormente las opciones terapéuticas para tratar la DE postoperatoria consistían en inyecciones intracavernosas [736], microsupositorios uretrales [737], dispositivos de vacío [738] e implantes peneanos [739]. Las inyecciones y los implantes se siguen recomendando como opciones de tratamiento de segunda y tercera línea respectivamente, cuando los fármacos orales no son suficientemente eficaces o se encuentran contraindicados.

Los inhibidores de la PDE5 han revolucionado también el tratamiento de la DE postPR por su eficacia demostrada, facilidad de uso, buena tolerabilidad, seguridad excelente y efectos positivos en la calidad de vida. Los iPDE5 son la primera línea de tratamiento en pacientes sometidos a PR y con conservación nerviosa (CN). Sin embargo esta elección es controvertida porque la experiencia y volumen quirúrgico del cirujano es un factor clave para conservar la función eréctil postoperatoriamente [740], además de la edad del paciente y la técnica de conservación de las bandeletas nerviosas [741].

De hecho los iPDE5 son más eficaces en los pacientes sometidos a conservación nerviosa rigurosa, la cual es practicada con mayor frecuencia por cirujanos con un mayor volumen [742].

2.11.1. Terapia Primera Línea en DE postPR

1.- Sildenafil. El uso precoz de una dosis elevada de sildenafil después de la PR se asocia a conservación del músculo liso en los cuerpos cavernosos humanos [743]. La administración de sildenafil a diario también resultó en una mayor recuperación de la función eréctil normal espontánea en comparación con placebo después de PR con CN bilateral en pacientes con potencia sexual plena previa a la intervención [744, 745]. La tasa de respuesta al tratamiento con sildenafil en los ensayos con pacientes con DE postPR oscila entre el 35 y el 75% en los sometidos a CN y entre el 0 y el 15% en los no sometidos a CN [746, 747].

2.- Tadalafilo. En un ensayo multicéntrico en Europa y EEUU se estudió el uso de tadalafilo tras PR con CN bilateral. La función eréctil mejoró en un 71% de los tratados con tadalafilo 20 mg en comparación con los tratados con placebo, mientras que la tasa de intentos de coito con éxito fue del 52% y 26% respectivamente [748].

3.- Vardenafilo. Se ha evaluado en un estudio norteamericano multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y con CN uni o bilateral [749]. La función eréctil mejoró en un 71 y 60% con vardenafilo 20 y 10 mg respectivamente. Se subrayan las ventajas del vardenafilo en comparación con placebo en cuanto a satisfacción con el coito, firmeza de la erección, función orgásmica y satisfacción general con la experiencia sexual [750].

Otro estudio avala la utilización de vardenafilo a demanda en los pacientes cuya puntuación el dominio de la función eréctil del IIEF era mayor o igual a 26 previamente a la intervención quirúrgica [751].

2.11.2. Terapia Segunda Línea en DE postPR

En un estudio se demostró un aumento importante de los parámetros hemodinámicos medidos con eco Doppler en pacientes que recibieron tratamiento tópico de PGE1 en el glande postPR demostrando su capacidad de penetrar hasta el cuerpo cavernoso [752].

Los pacientes que utilizaron alprostadilo intrauretral 3 veces a la semana durante más de 4 meses tras una PR presentaron mejor recuperación de la función eréctil que los que no lo utilizaron (53% frente a 11%) [753].

Los pacientes que no responden a terapia con iPDE5 por vía oral después de la PR deben ser tratados con alprostadilo intracorpóreo con buenas respuestas pero menor adherencia al tratamiento por el rechazo a la inyección [754].

Antes de los fármacos orales las IIC eran el tratamiento de primera línea con una respuesta exitosa a los 6 meses del 67% en los que lo utilizaron frente al 20% postulándose que la disminución de la hipoxia cavernosa previene el daño [736].

2.11.3. Terapia Tercera Línea en DE postPR

Una prótesis de pene es un tratamiento satisfactorio para quienes no responden a la farmacoterapia oral o a un dispositivo de vacío [755].

No se recomienda utilizar un aro de goma constrictivo durante los ejercicios de rehabilitación porque se ha demostrado que tras 30 minutos desciende notablemente la

oxigenación aunque la posibilidad de producir un mayor número de erecciones diarias es una ventaja del dispositivo de vacío en la rehabilitación [756].

2.12. TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

La inclusión del estudio de las disfunciones sexuales en el top de prioridades de investigación en EEUU en la National Urology Research Agenda del 2010 por parte de la American Urological Association Foundation es consistente con la mejora de calidad de vida y de otras enfermedades demostrados con el estudio y tratamiento de la DE [757]

2.12.1. Terapia génica

Transferencia de genes de células madre mediante gen viral VEGF165 o mediante ADN plásmido (hMaxi-K) [758].

2.12.2. Terapia con células madre

Se han utilizado células progenitoras endoteliales, células madre mesenquimales, células madre de tejido adiposo, células madre de la cresta neural [759].

En modelo de ratas la inyección de células madre derivadas de músculo estriado en el cuerpo cavernoso mejoró los biomarcadores y la histología, combinando este tratamiento con sildenafil no se mejoraron los resultados [760].

2.12.3. Ingeniería tisular

Inyectando polipéptidos angiogénicos como el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) [761].

2.12.4. Potenciadores acción NO

La modulación de la guanilato ciclasa soluble con estimulantes como la molécula BAY 41-8543 mejorarían la erección humana [762].

2.12.5. Ondas de choque extracorpóreas

Un estudio randomiza a 67 hombres que llevaban más de un mes sin tomar un iPDE5 a recibir 12 sesiones de este tratamiento o un tratamiento simulado demostrando mejoría en los parámetros medidos por pletismografía peneana y con el cuestionario EHS. Ninguno tuvo efectos adversos y 19 de los que recibieron un tratamiento real tuvieron una puntuación de más de 3 en el EHS frente a ninguno que describiera esta mejoría en el grupo en el que simuló el tratamiento [763].

3. TRATAMIENTO COMBINADO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

3.1. TRATAMIENTO COMBINADO CON INHIBIDORES PDE5

3.1.1. Sildenafil + Psicoterapia

Se ha publicado un meta-análisis con 398 hombres que muestra una mejor eficacia y mayor adherencia al tratamiento cuando se combina la terapia psicosexual con iPDE5 que el grupo que solamente tomó el iPDE5 [764, 765].

3.1.2. Sildenafil + Doxazosina

En un estudio multicéntrico chino con 250 pacientes con DE y LUTS la calidad de vida y el IPSS mejoraron sólo en el grupo de terapia combinada mientras que el IIEF5 mejoró en ambos grupos[766].Un estudio aleatoriza a 28 no respondedores a sildenafil: los que añaden doxazosina mejoran en el IIEF frente a placebo [767].

3.1.3. Sildenafil + Alfuzosina

Estudio de 62 hombres con DE y LUTS, combinan los fármacos durante 12 semanas con un 58,6% de mejoría del IIEF en la combinación frente al 16,7% de alfuzosina o el 49,7% del sildenafil. Además la mayor mejora del IPSS se vio con la combinación [768].

3.1.4. Sildenafil + Estatinas

En un meta-análisis con 462 pacientes el grupo con terapia combinada tuvo mejores puntuaciones en el IIEF y mayor eficacia global [769].

3.1.5. Sildenafil + P144

El P144 es un antagonista TGF- β 1. En un estudio en ratas diabéticas se vio que el grupo tratado con P144 combinado con sildenafil obtuvo mejor respuesta eréctil, menos disfunción veno-oclusiva y menos alteraciones moleculares e histológicas que los grupos tratados con uno de los fármacos[770].

3.1.6. Sildenafil + Trimix (IIC)

Un estudio fisiológico demuestra que esta combinación terapéutica obtiene mejores resultados en la ecografía Doppler además de mayor elevación de la guanosina monofosfato (cGMP) y de la adenosina monofosfato (cAMP) en el cuerpo cavernoso [771].

Sólo dos estudios publicados en pacientes que no relatan problemas con el priapismo y refieren dificultad de ajustar las dosis:

El primero incluye a 93 pacientes que no respondieron a IIC combinada (Trimix), de los cuales el 34% respondió a sildenafil de rescate, del resto el 48% tuvo una buena respuesta a la terapia combinada aunque con mas efectos secundarios [678].

El segundo estudia a 22 pacientes postPR en los que obtiene mejores resultados la terapia combinada (sildenafil + Trimix) frente a las monoterapias [772].

3.1.7. Sildenafil + Testosterona

Un estudio con 20 pacientes hipogonádicos que no respondieron a seis comprimidos de sildenafil 100 mg muestra que tras un mes de combinación con parches de testosterona mejoran el IIEF y el flujo arterial peneano medido en eco Doppler frente a placebo [773].

También se ha probado añadir gel de testosterona 1% durante 3 meses en 75 hombres que no respondieron a sildenafil 100 mg que tenían la T<400mg/dL con buena respuesta al mes en el IIEF sin lograr significación estadística después [616].

Se estudia el mismo esquema durante 6 meses (1% gel testosterona) en no respondedores a sildenafil; 31 de 49 pacientes mejoran el IIEF y 17 consiguen una puntuación menor a 26 en este cuestionario [522].

En otro estudio 22 de 24 pacientes mejoraron tras 4 meses de tratamiento combinado con gel de testosterona [774].

3.1.8. Sildenafil + L-carnitina

La L-carnitina mejora la eficacia del sildenafil en una muestra de 96 hombres con DE postPR a los 4 meses de la intervención [775].

En un estudio en pacientes diabéticos la combinación fué mejor que la monoterapia con sildenafil en el IIEF y en la pregunta de eficacia global [776].

3.1.9. Sildenafil + Pentoxifilina

La pentoxifilina es un antifibrótico utilizado en pacientes con enfermedad arterial periférica. En estudio de 68 pacientes se muestra que tras dos meses de tratamiento combinado éste es más eficaz que la monoterapia con sildenafil midiendo la respuesta con el IIEF [777].

3.1.10. Tadalafilo + Alfabloqueantes

Un grupo de 158 hombres con LUTS tratado previamente con alfa-bloqueante recibe tadalafilo diario mejorando el IPSS y el IIEF pero no el volumen de orina residual y sólo los pacientes que tenían el flujo urinario más bajo mejoraron algo [778].

3.1.11. Tadalafilo + Alfuzosina

Un estudio en 66 pacientes muestra mejores resultados con la terapia combinada [779].

3.1.12. Tadalafilo + Ondas de choque extracorpóreas

100 hombres con enfermedad de Peyronie reciben ondas de choque y la mitad de ellos también tadalafilo 5 mg diario; el grupo que recibió la terapia combinada tuvo mejores resultados en los cuestionarios IIEF5, calidad de vida y una escala de dolor (VAS: Visual Analog Scale) sin mejorar el tamaño de la placa fibrosa ni el grado de curvatura [780].

3.1.13. Tadalafilo + Testosterona

En un estudio de 69 hombres hipogonádicos que no respondieron a tadalafilo se demuestra que sustituirlo por testosterona no es suficiente mientras que combinar ambas terapias mejora el IIEF siendo necesario al menos un mes de terapia con testosterona [781].

3.1.14. Vardenafilo + BAY 60-4552

El BAY 60-4552 es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble. Se analizan parámetros en el cuerpo cavernoso de pacientes que no han respondido a terapia con iPDE5 comprobando que este fármaco mejora los parámetros de relajación tisular medidos por PCR a pesar de la disminución de NO/cGMP/vía PKG [782].

3.1.15. Vardenafilo + Testosterona

129 pacientes hipogonádicos reciben undecanoato de testosterona y se reevalúan a los 3 meses: 58,2% no responden a los 3 meses demostrándose niveles más bajos de testosterona, mayor tabaquismo y mas comorbilidades. 34 de los 51 que no respondieron aceptaron tomar vardenafilo 20 mg a demanda, respondiendo 30 de ellos positivamente en el IIEF5 (de 12 a 24) así como una mayor satisfacción de la pareja [783].

3.1.16. iPDE5 + L-arginina

En terapia combinada con iPDE5 puede convertir a algunos no respondedores a esos fármacos en respondedores [644].

3.1.17. iPDE5 + Alfabloqueantes

Un meta-análisis con 515 hombres con DE y LUTS concluye que la terapia combinada es más eficaz que los iPDE5 demostrándose con mejores puntuaciones en los cuestionarios IIEF, IPSS y el flujo máximo [784].

3.1.18. iPDE5 + Análogo melanocortina (PT-141)

Esta combinación potenciaría la vía del NO siendo mejor que placebo en estudios fase I y II [785].

3.1.19. iPDE5 + Ejercicio físico

Un estudio aleatorizado en 60 pacientes con DE en el que la mitad de ellos realizaron más de 3 horas de ejercicio físico semanal durante 3 meses demostró mejor eficacia del iPDE5 en el grupo que realizó ejercicio, un 77,8% de recuperación de la función eréctil medida por IIEF frente a un 39,3% de los que simplemente tomaron el fármaco [786].

3.1.20. iPDE5 + Vacuum

En un estudio aleatorizado los pacientes que utilizaron esta terapia combinada tuvieron mejores resultados en el IIEF en todos sus dominios, siendo algo más jóvenes los pacientes de este grupo [787].

En otro estudio se analizan pacientes que fracasaron con monoterapia de iPDE5, mejorando el 77% (31 de 74) de los que añadieron la utilización de vacuum tres veces por semana [788].

En un estudio retrospectivo en pacientes postPR robótica se muestra que los mejores resultados son con esta combinación con el menor tiempo de recuperación de la función eréctil [789].

3.1.21. iPDE5 + Alprostadilo intrauretral

En un estudio con 120 hombres que no habían respondido a sildenafil o alprostadilo intrauretral en monoterapia se estudia qué sucede al combinar ambos. Ninguno dejó el tratamiento combinado por efectos adversos y mejoraron la puntuación IIEF [790].

Otros estudios han descrito lo mismo con series más pequeñas de pacientes [791], incluso en pacientes tras prostatectomía radical que no habían respondido a las monoterapias y sin aumento de los efectos adversos en la terapia combinada en ambos estudios [792].

3.2. OTROS TRATAMIENTOS COMBINADOS

3.2.1. Vacuum + IIC

En 21 de 22 pacientes que no alcanzaban erecciones satisfactorias con IIC se mejora la respuesta a IIC utilizando el vacuum [793]. Otra pequeña publicación de 9 pacientes comunica mejores parámetros con esta combinación, engorrosa pero alternativa a la cirugía [794].

3.2.2. Vacuum + Alprostadilo intrauretral

El único estudio que ha analizado esta combinación analiza 19 pacientes el que se demuestran mayores aumentos del diámetro del pene (7 mm vs 4 mm) y de la longitud (36 mm vs 26 mm) en el grupo que simultaneó el uso de vacuum con alprostadilo intrauretral [795].

3.2.3. Vacuum + Psicoterapia

El dispositivo de vacío junto con terapia psicosexual aumenta la satisfacción [796].

3.2.4. Prótesis + Alprostadilo intrauretral

Debido a que la erección artificial del implante no va acompañada de un engrosamiento del glande se ha investigado combinar estos dos tratamientos con vistas a mejorar también la sensación de frialdad y flacidez: muchos pacientes dejaron el estudio por dolor peneano al añadir el alprostadilo intrauretralmente [797].

3.2.5. Prótesis + iPDE5

Un estudio con 32 pacientes con prótesis esta combinación mejoraron todos los dominios del cuestionario IIEF y se registró en todos ellos un engrosamiento del glande [798]. Otro estudio con 12 pacientes describe lo mismo [799].

3.2.6. Prótesis + Vacuum

Un estudio con 12 pacientes muestra mejoría de la rigidez y de la satisfacción, siendo seguro y 11 de ellos refirieron un aumento de la longitud y del grosor del pene [800].

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. HIPÓTESIS

Existen factores que influyen en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco en monoterapia y en la respuesta al tratamiento combinado con testosterona o con inyección de prostaglandina intracavernosa.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Investigar la relación de la edad y el tiempo de evolución de la disfunción eréctil previo al tratamiento en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
2. Investigar la relación de la situación civil o de tener pareja estable en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
3. Investigar la relación de las alteraciones de la eyaculación y del deseo sexual en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
4. Investigar la relación de los diagnósticos secundarios más frecuentes con la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
5. Investigar la influencia de los hábitos tóxicos en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
6. Investigar la influencia de los niveles de SHBG, FSH, LH, estradiol, prolactina, hematocrito, hemoglobina o PSA en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
7. Investigar la utilidad de cuestionarios en el pronóstico de la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.
8. Investigar qué variable influye más en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. GENERALIDADES

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 1200 varones con disfunción eréctil, de entre éstos, se seleccionaron aquellos con tratamiento en monoterapia con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) en monoterapia (n=597) y los tratados con IPDE5 en combinación, bien con prostaglandina E1 (PGE1) inyectable (n=124), bien en combinación con testosterona (n=167).

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca y en el Hospital de Navarra (actualmente Complejo Hospitalario de Navarra).

Desde los historiales clínicos se extrajeron los datos para rellenar los cuadernos de recogida de datos (CRD) donde se presta especial atención a: edad, situación socio-laboral, diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes patológicos médicos y quirúrgicos, factores de riesgo, tratamientos habituales, resultados en el cuestionario IIEF5 en la primera consulta y en los controles a los 3 meses y anualmente de forma sucesiva, exploración física, testosterona total y libre calculada y tratamiento recibido.

2. MATERIAL

2.1. HISTORIALES CLÍNICOS

El material de estudio consiste en 888 historiales clínicos de pacientes tratados por DEcon iPDE5 en monoterapia o en terapia combinada entre enero de 2008 y enero de 2014.

Se rellenaron los CRD con los datos de los historiales clínicos.

2.2. INSTALACIONES

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en enero de 2008 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3. MÉTODO

3.1. SELECCIÓN MUESTRAL

La muestra se obtiene de los pacientes tratados por DE en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia las fechas de enero 2008 y enero 2014 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva y retrospectiva a todos los pacientes tratados con iPDE5 en monoterapia o en terapia combinada en el periodo mencionado.

3.2. DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. Los pacientes en los que se diagnostica DE, son informados del carácter benigno y de las posibilidades de tratamiento de su enfermedad. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: tratamiento conductual, tratamiento psicológico, terapias alternativas, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico. Se les informa que sus datos clínicos pueden ser susceptibles de ser utilizados para realizar estudios clínicos en grupos de investigación multidisciplinares. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para estudios clínicos cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011 [801].

Posteriormente, para este estudio, se selecciona una muestra de pacientes tratados con IPDE5, bien en monoterapia, bien en terapia combinada con PGE1 o con testosterona.

3.3. GRUPOS DE ESTUDIO

Se distinguieron dos grupos:

- Grupo A (GA): Pacientes con DE que reciben tratamiento en monoterapia con IPDE5: n= 597.

- Grupo B (GB): Pacientes con DE que reciben tratamiento combinado de IPDE5 más otro fármaco: n= 291.

- Subgrupo B1 (GB1): Pacientes con DE que reciben tratamiento combinado de IPDE5 más testosterona: n= 167.

- Subgrupo B2 (GB2): Pacientes con DE que reciben tratamiento combinado de IPDE5 más PGE1: n= 124.

3.4. VARIABLES ESTUDIADAS

3.4.1. Características sociosexuales del paciente:

- Edad del paciente.

- Estado civil: se codificó como sigue:

Soltero=0.

Casado=1.

Separado=2.

Viudo=3.

Divorciado=4.

-Pareja estable: sí o no.

-Acompañamiento de la pareja a la consulta: sí o no.

-Tiempo de evolución de la DE: se mide en meses.

- Alteraciones de la eyaculación: se codificó como sigue:

Normal o no relatan alteración=0

Precoz=1

Difícil=2

Aneyaculación=3

Hipospermia=4

Hemospermia=5

Retrógrada=6

-Alteración del deseo sexual.

3.4.2. Diagnósticos secundarios-comorbilidades:

-Hipertensión arterial (HTA).

-Diabetes mellitus (DM).

-Dislipemia.

-Obesidad: definida según las variables antropométricas peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) superior a 30 según la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

- Cardiopatía isquémica.
- EPOC. Se incluyen los dos tipos: bronquitis crónica y enfisema.
- Psicopatología.
- Hipogonadismo: síndrome de déficit de testosterona.
- Patología de columna.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Otra enfermedad neurológica: Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Alzheimer, ELA.
- Enfermedad tiroidea: hipotiroidismo o hipertiroidismo.
- Enfermedades infecciosas – inflamatorias: virus de la hepatitis B, C, VIH, tuberculosis, brucelosis, artritis reumatoide, etc.
- Enfermedades hematológicas: anemia ferropénica, otro tipo de anemia, policitemia, talasemia.
- Cáncer de próstata
- Otros diagnósticos.

3.4.3. Antecedentes quirúrgicos:

- Cirugía pelviana.
- Cirugía valvular cardiaca.
- Prostatectomía radical.

3.4.4. Hábitos tóxicos e ingesta de fármacos:

- El tabaquismo se codificó como sigue:

Nunca fumador=0.

Tabaquismo leve=1.

Tabaquismo moderado=2.

Tabaquismo intenso =3.

Ex-fumador=4.

- El alcoholismo se codificó como sigue.

No bebedor=0.

Bebedor ocasional=1.

Bebedor moderado=2.

Bebedor severo=3.

Exbebedor=4.

-Tratamientos concomitantes:

Ninguno.

Hipotensores.

Antidepresivos.

Corticoides.

Drogas estimulantes.

3.4.5. Exploración física

- General: estado general, IMC.

- Genital: microorquidia, anorquia, pene (normal, enfermedad de Peyronie), etc.

- Tacto rectal.

3.4.6. Análisis bioquímicos.

Hemograma, bioquímica y perfiles hepático y hormonal.

- PSA.

- Testosterona total.

- Testosterona libre calculada.

3.4.7. Cuestionarios

- Test AMS, registrando el mes de cumplimentación y expresados de forma cuantitativa y estratificada:

No=0.

Leve=1.

Moderado=2.

Severo=3.

- Cuestionario IIEF15. En cada paciente se registra cada pregunta de forma individual y el total.

3.4.8. Respuesta al tratamiento

Se codificó como sigue:

Ninguna=0.

Leve o parcial=1.

Satisfactoria=2.

3. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Todos los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011[801].

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007 y mediante la calculadora estadística online Pearson Product Moment Correlation - Ungrouped Data. Servidor 'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net. Servidor 'Gwilym Jenkins' @ jenkins.wessa.net. Servidor 'George Udny Yule' @ yule.wessa.net. Servidor Gertrude Mary Cox @ cox.wessa.net.

6. CONFLICTO DE INTERESES

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: El investigador principal y los investigadores colaboradores no recibieron incentivos económicos.

No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología.

Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV. RESULTADOS

1. EDAD

En la figura 13 se muestra la distribución de la edad en la muestra: media 57.93 años, SD 7.30, mediana 58, rango 45-75.

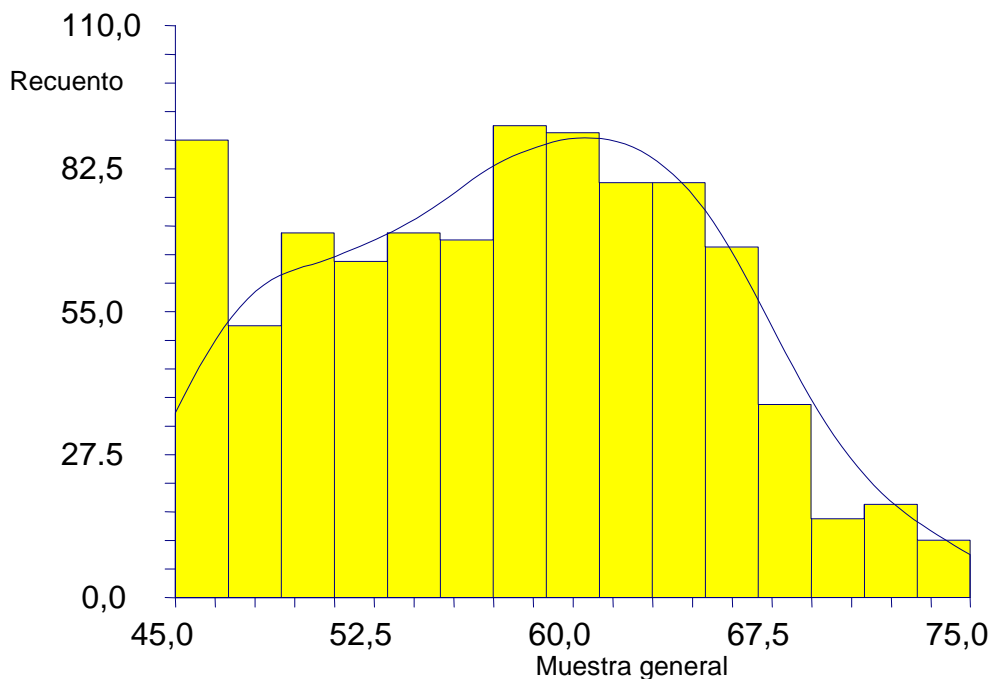


Figura 13. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 20 y las figuras 14 y 15 muestran la distribución de la edad en GA, GB1 y GB2. La edad en GA y GB1 fue menor que en GB2 ($p=0.000028$).

Grupo	Media	SD	Mediana
GA	57.36	0.31	58
GB1	58.45	0.75	59
GB2	62.35	0.97	63

Tabla 20. Edad en GA, GB1 y GB2.

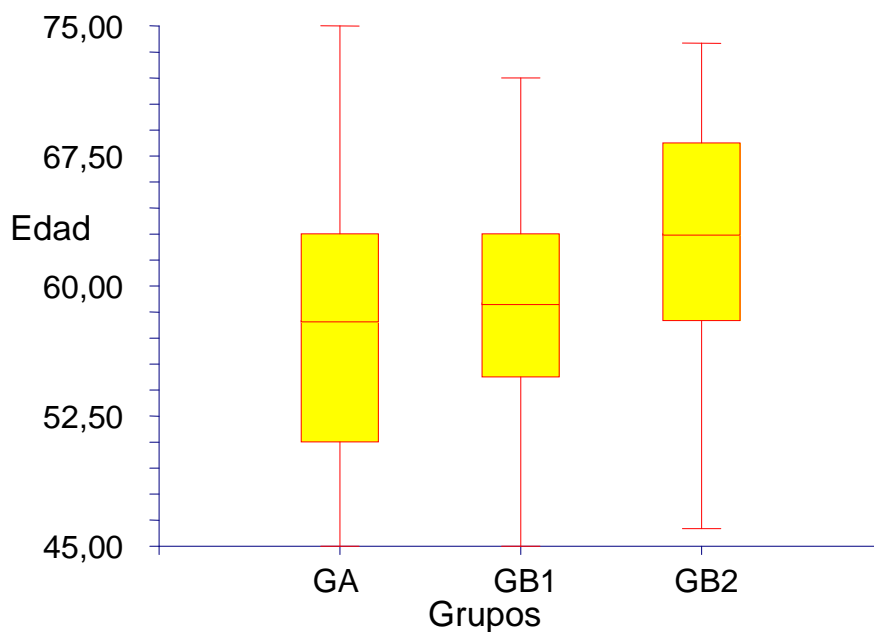


Figura 14. Distribución de la edad en GA, GB1 y GB2.

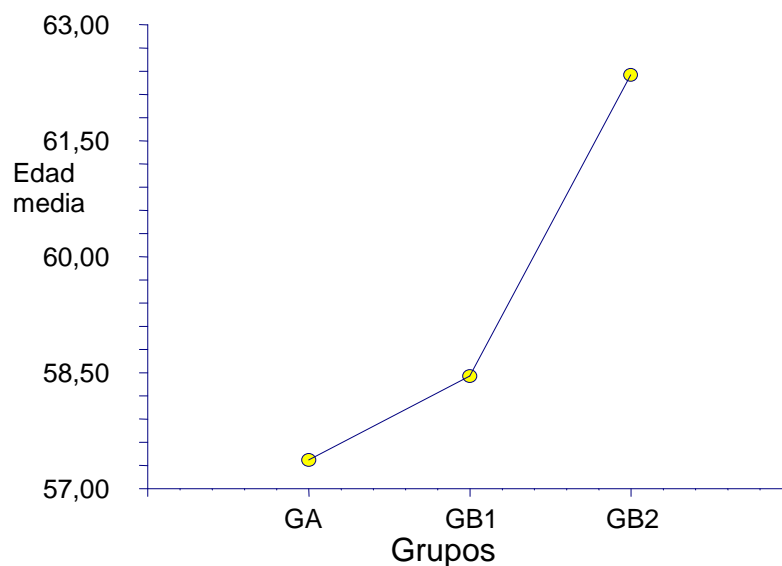


Figura 15. Distribución de la edad en GA, GB1 y GB2.

La tabla 21 y las figuras 16 y 17 muestran la edad en los subgrupos de GA:
GAR0: Grupo A con respuesta nula al tratamiento.

GAR1: Grupo A con respuesta parcial al tratamiento.

GAR2: Grupo A con respuesta completa o exitosa al tratamiento.

La edad fue menor en GAR2 y GAR1 respecto a GAR0 ($p=0.0127$).

Subgrupo	Media	SD	Mediana
GAR0	60.58	1.27	62
GAR1	57.29	1.11	60
GAR2	56.41	0.49	56

Tabla 21. Edad en los subgrupos de GA.

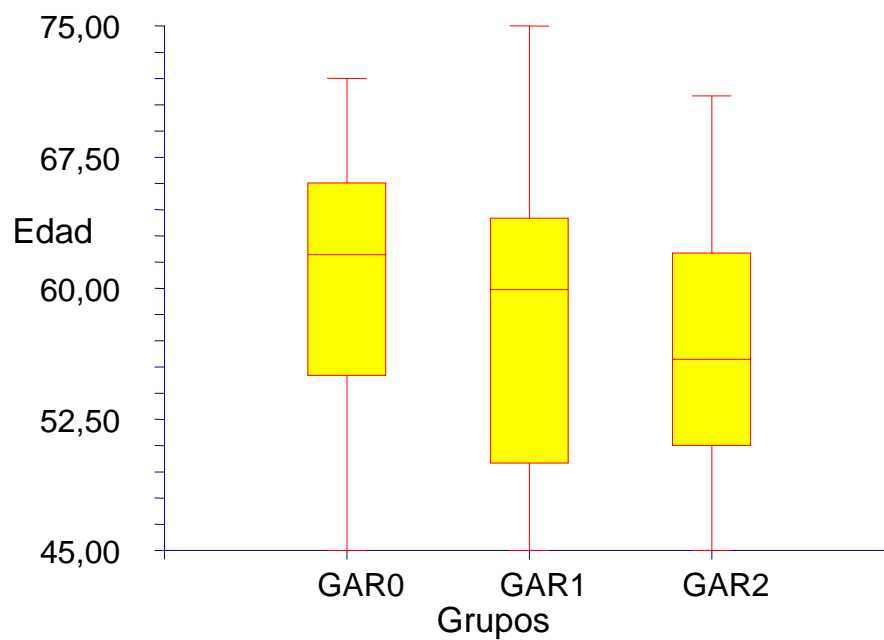


Figura 16. Distribución de la edad en los subgrupos de GA.

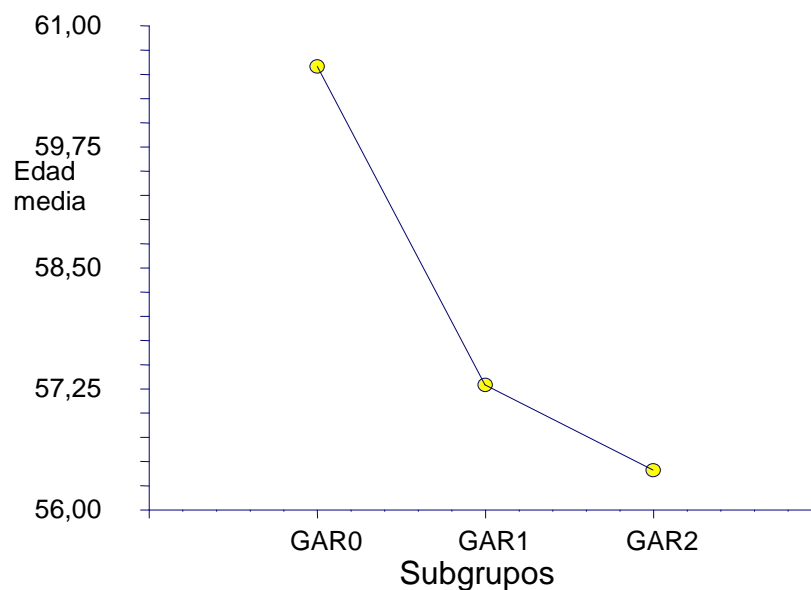


Figura 17. Media de la edad en los subgrupos de GA.

La tabla 22 y las figuras 18 y 19 muestran la edad en los subgrupos de GB1:

GB1R0: Grupo B1 con respuesta nula al tratamiento.

GB1R1: Grupo B1 con respuesta parcial al tratamiento.

GB1R2: Grupo B1 con respuesta completa o exitosa al tratamiento.

No hubo diferencia en la edad entre los subgrupos de GB1 ($p=0.4614$).

Subgrupo	Media	SD	Mediana
GB1R0	60	3.06	60
GB1R1	59.75	2.17	61
GB1R2	57.30	0.85	58

Tabla 22. Edad en los subgrupos de GB1.

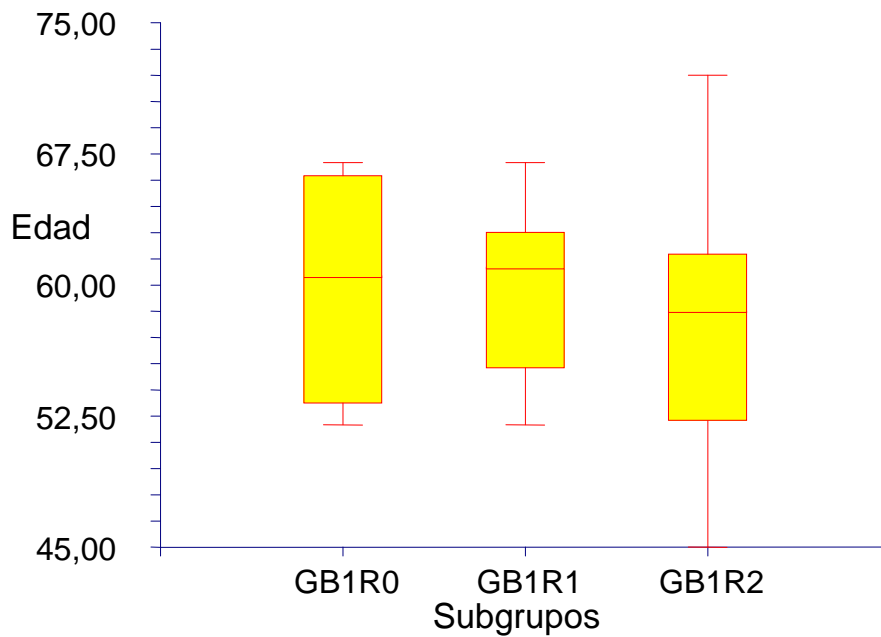


Figura 18. Distribución de la edad en los subgrupos de GB1.

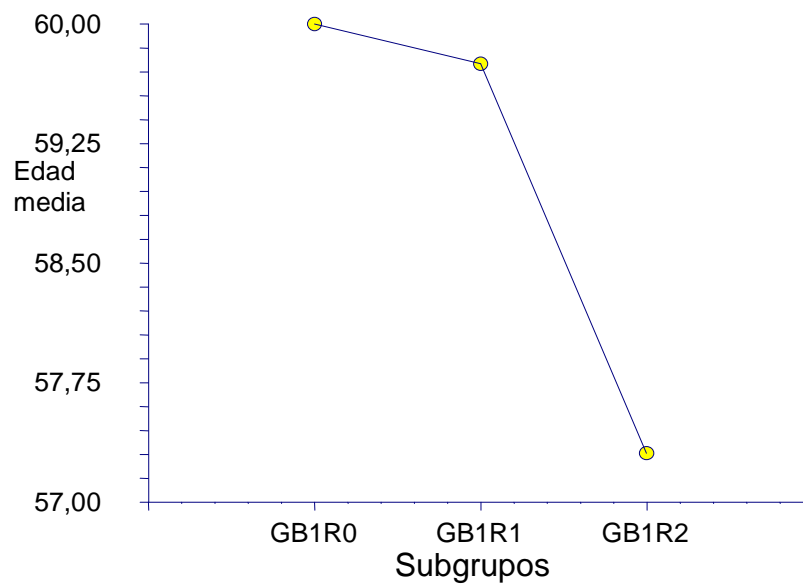


Figura 19. Distribución de la edad en los subgrupos de GB1.

La tabla 23 y las figuras 20 y 21 muestran la edad en los subgrupos de GB2:

GB2R0: Grupo B2 con respuesta nula al tratamiento.

GB2R1: Grupo B2 con respuesta parcial al tratamiento.

GB2R2: Grupo B2 con respuesta completa o exitosa al tratamiento.

No hubo diferencia en la edad entre los subgrupos de GB2 ($p=0.6724$).

Subgrupo	Media	SD	Mediana
GB2R0	64.66	2.31	64
GB2R1	63.25	1.73	66
GB2R2	62.75	1.55	62

Tabla 23. Edad en los subgrupos de GB2.

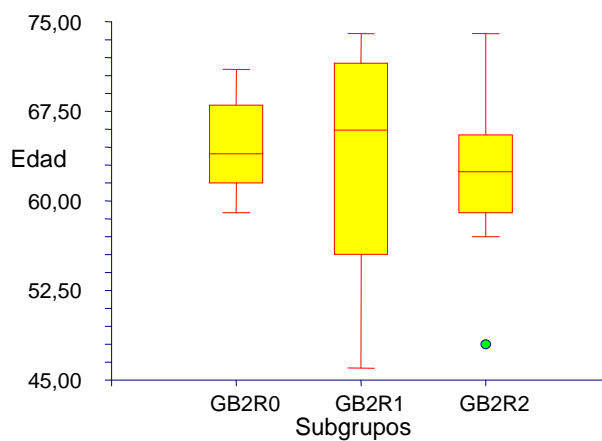


Figura 20. Edad en los subgrupos de GB2.

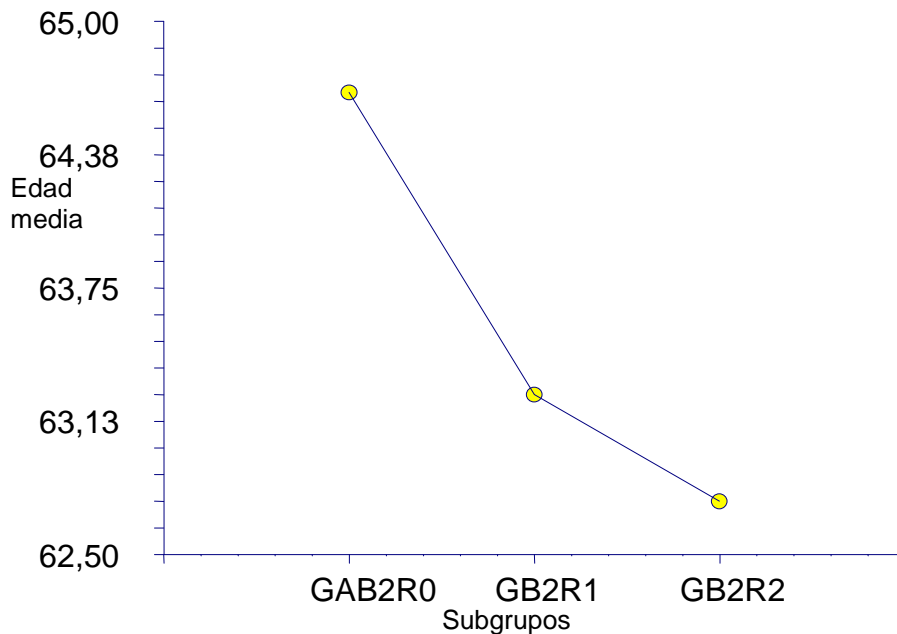


Figura 21. Media de edad en los subgrupos de GB2.

La tabla 24 y las figuras 22 y 23 muestran la edad en los subgrupos GAR0, GB1R0 y GB2R0.

No hubo diferencia en la edad entre los subgrupos de RO ($p=0.3442$).

Subgrupo	Media	SD	Mediana
General	61.36		
GAR0	60.58	1.25	62
GB1R0	60	3.49	60
GB2R0	64.66	2.33	64

Tabla 24. Edad en los subgrupos con respuesta RO.

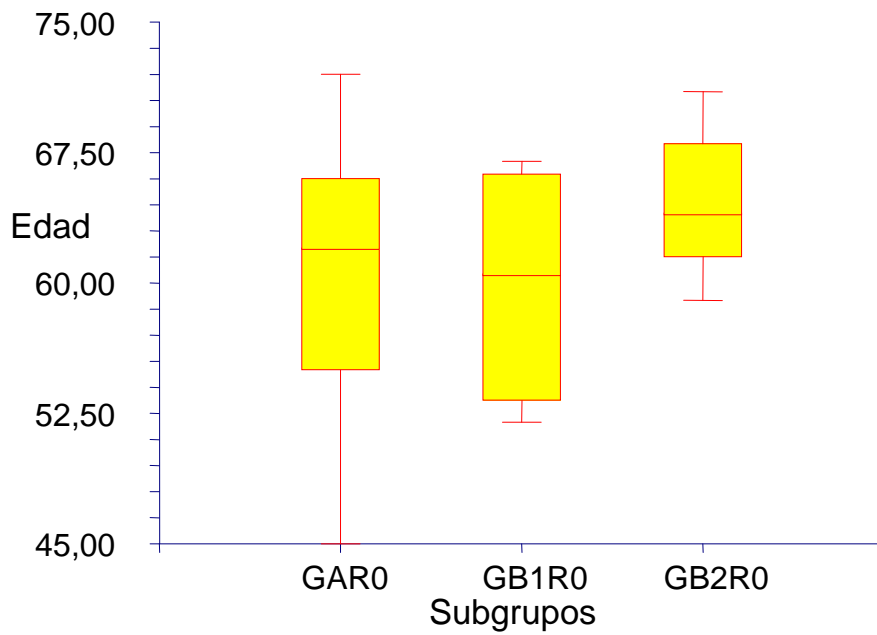


Figura 22. Edad en los subgrupos con respuesta RO.

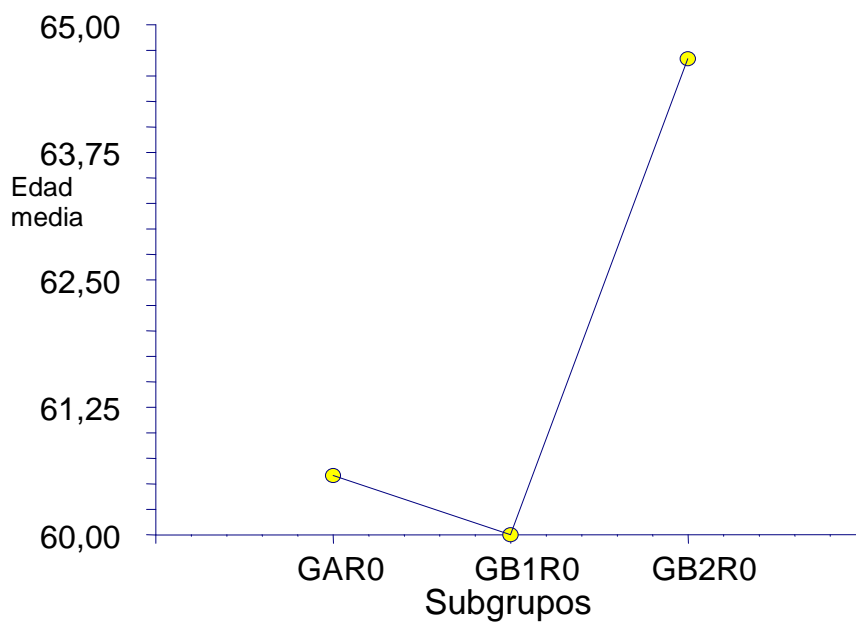


Figura 23. Media de edad en los subgrupos con respuesta RO.

La tabla 25 y las figuras 24 y 25 muestran la edad en los subgrupos GAR1, GB1R1 y GB2R1. La edad en GAR1 y GB1R1 fue inferior respecto a GB2R1 ($p=0.0476$).

Subgrupo	Media	SD	Mediana
General	59.06		
GAR1	57.29	1.26	60
GB1R1	59.75	2.85	61
GB2R1	63.25	2.02	66

Tabla 25. Edad en los subgrupos con respuesta R1.

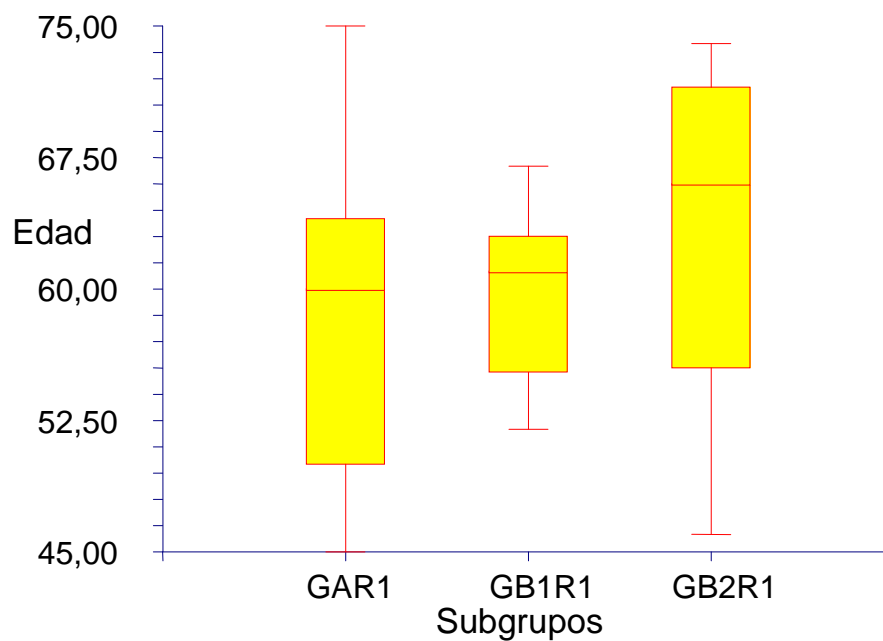


Figura 24. Edad en los subgrupos con respuesta R1.

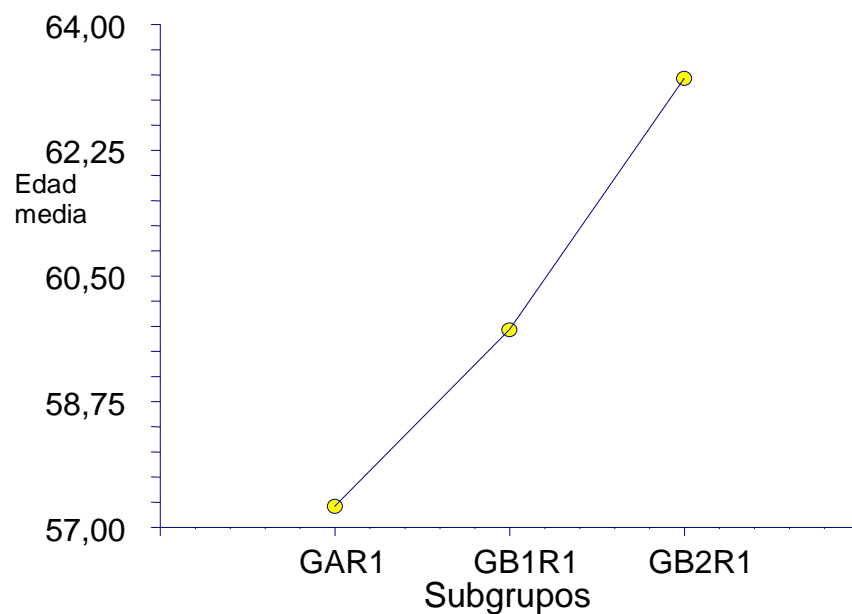


Figura 25. Media de edad en los subgrupos con respuesta R1.

La tabla 26 y las figuras 26 y 27 muestran la edad en los subgrupos GAR2, GB1R2 y GB2R2. La edad en GAR2 y GB1R2 fue inferior respecto a GB2R2 ($p=0.0011$).

Subgrupo	Media	SD	Mediana
General	57.03		
GAR2	56.41	0.46	56
GB1R2	57.30	0.92	58
GB2R2	62.75	1.48	62

Tabla 26. Edad en los subgrupos con respuesta R2.

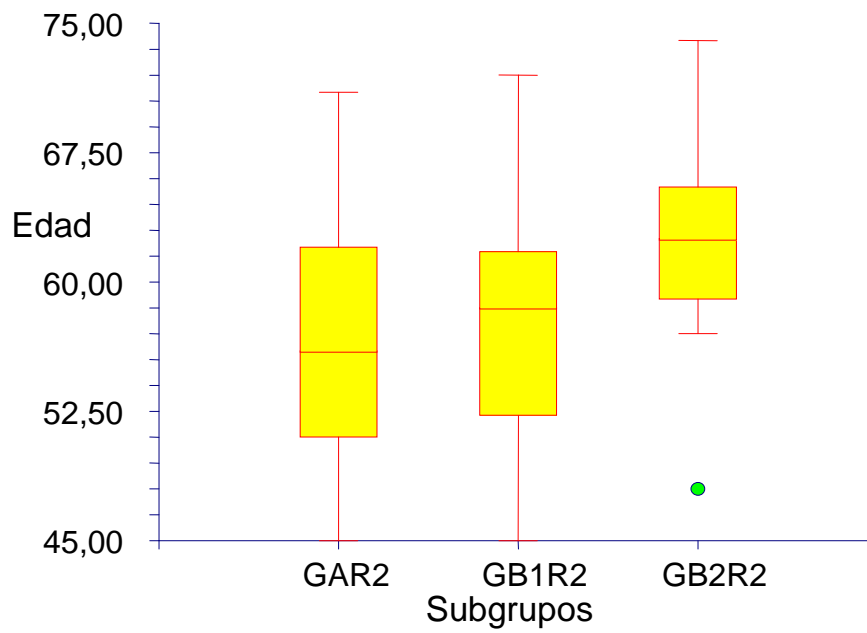


Figura 26. Edad en los subgrupos con respuesta R2.

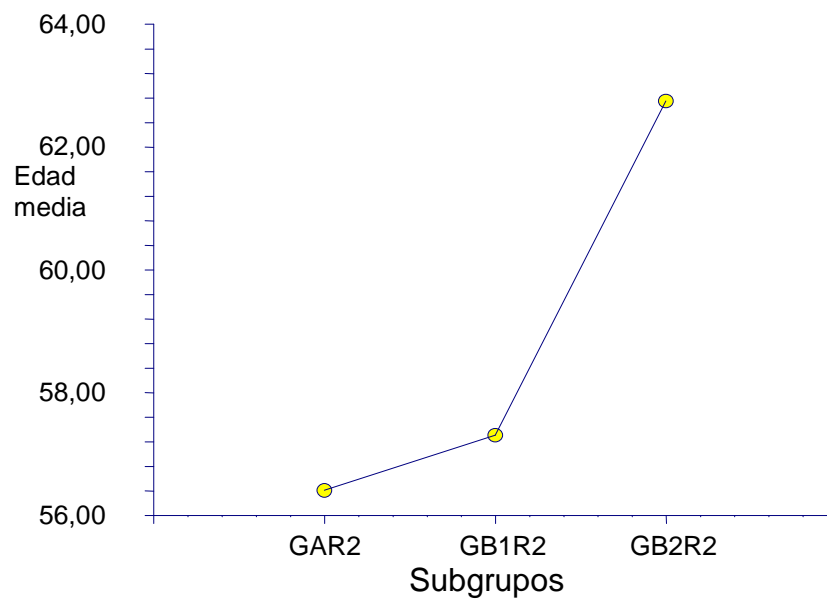


Figura 27. Media de edad en los subgrupos con respuesta R2.

2. ESTADO CIVIL

Se codificó el estado civil asignando un número:

0 – Soltero

1 – Casado

2 – Separado

3 – Viudo

4 – Divorciado

Las tabla 27 muestra la distribución del estatus civil entre los distintos grupos.

Estado civil		0	1	2	3	4	Subtotal	Total	
GAR0	n	4	57	3	3		67	597	
	%	5.97	85.07	4.47	4.47		11.22		
GAR1	n	8	77	3	2	3	93		
	%	8.60	82.79	3.22	2.15	3.22	15.57		
GAR2	n	42	341	18	21	15	437		
	%	9.61	78.03	4.11	4.80	3.43	73.19		
GB1R0	n		10	3			13		167
	%		76.92	23.07			7.78		
GB1R1	n	4	19				23		
	%	2.39	82.60				13.77		
GB1R2	n	10	98	16	3	4	131		
	%	7.63	74.80	12.21	2.29	3.05	78.44		
GB2R0	n		21				21	124	
	%		100				16.93		
GB2R1	n	5	42	6			53		
	%	9.43	79.27	11.32			42.74		
GB2R2	n		45		5		50		
	%		90		10		40.32		
Total	n	73	710	49	34	22			888
	%	8.22	79.95	5.51	3.82	2.47			

Tabla 27. Distribución del estatus civil en los diferentes grupos.

No hubo diferencia en la distribución de individuos casados entre GAR2 y GB1R2 ($p=0.7244$) (Tabla 28).

	R2	No R2	Total
CasadoGA	341	256	597
Casado GB1	98	69	167
Total	439	325	764

Tabla 28. Distribución casados GAR2 y GB1R2.

Hubo mayor proporción de individuos casados en GAR2 que en GB2R2 (p=0.0001). (Tabla 29)

	R2	No R2	Total
CasadoGA	341	256	597
Casado GB2	45	79	124
Total	386	335	721

Tabla 29. Distribución de individuos casados entre GA y GB1.

Hubo mayor proporción de respuesta satisfactoria entre viudos y divorciados (Tabla 30).

Respuesta	Soltero	Casado	Separado	Viudo	Divorciado
Nula	4	88	6	3	0
	54,79%	12,39%	12,24%	8,82%	
Parcial	17	138	9	2	3
	23,28%	19,43%	18,36%	5,88%	13,63%
Satisfactoria	52	484	34	29	19
	71,23%	68,16%	69,38%	85,29%	86,36%
Total	73	710	49	34	22

Tabla 30. Respuestas obtenidas según el estado civil.

3. PAREJA ESTABLE

La situación de mantener una pareja estable se codificó como no=0, sí=1.

La tabla 31 muestra la distribución de la pareja estable entre los distintos grupos.

Estado civil	No pareja estable		Sí pareja estable		Subtotal	Total	
	n	%	N	%			
GARO	13	19.40	54	80.59	67	597	
	%				11.22		
GAR1	20	21.50	73	78.49	93		
	%				15.57		
GAR2	104	23.79	333	76.20	437		
	%				73.19		
GB1R0	3	23.07	10	76.92	13		167
	%				7.78		
GB1R1	2	3.69	21	91.30	23		
	%				13.77		
GB1R2	34	25.95	97	74.04	131		
	%				78.44		
GB2R0	0	0	21	100	21	124	
	%				16.93		
GB2R1	7	13.20	46	86.79	53		
	%				42.74		
GB2R2	0		50	100	50		
	%				40.32		
Total	n=183		n=705			888	
	%	20.60		79.39			

Tabla 31. Distribución de pareja estable entre los distintos subgrupos.

La tabla 32 muestra que no hubo diferencias en la distribución de individuos con pareja estable entre GAR2 y GB1R2 ($p=0.6592$) y hubo mayor proporción de individuos con pareja estable en GAR2 que en GB2R2 ($p=0.0021$).

	R2	No R2	Total
Pareja estable GA	333	264	597
Pareja estable GB1	97	70	167
Pareja estable GB2	50	74	124
Total	480	408	888

Tabla 32. Distribución de pareja estable con buena respuesta en GA, GB1 y GB2.

La figura 28 muestra la relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR0: pendiente 0.0082, correlación 0.2299, coeficiente de variación 0.029.

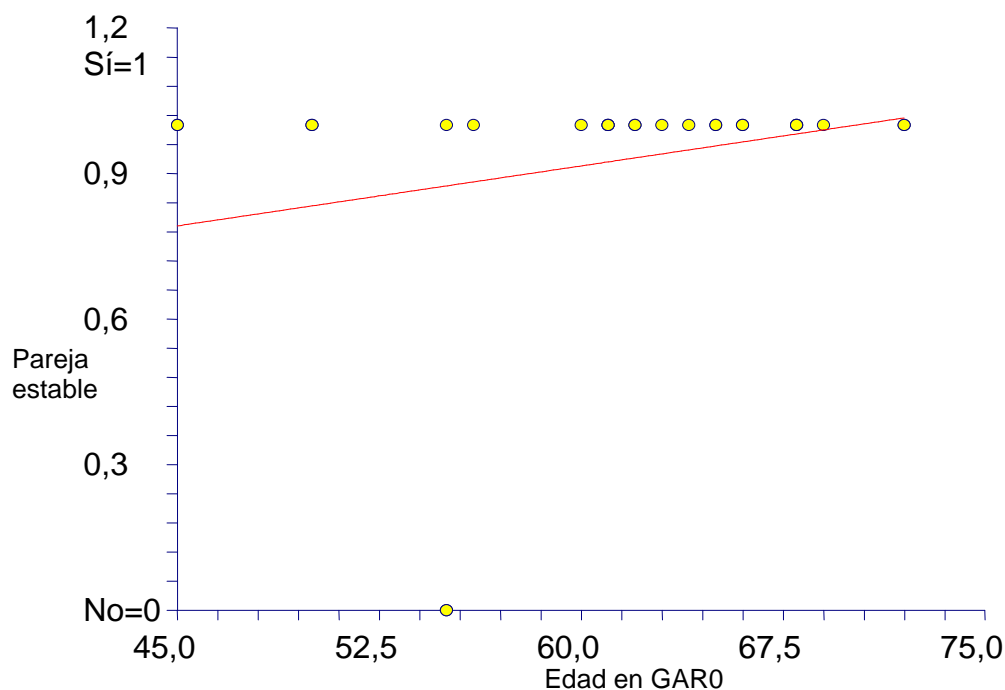


Figura 28. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR0.

La figura 29 muestra la relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR1: pendiente 0.0043, correlación 0.1124, coeficiente de variación 0.036.

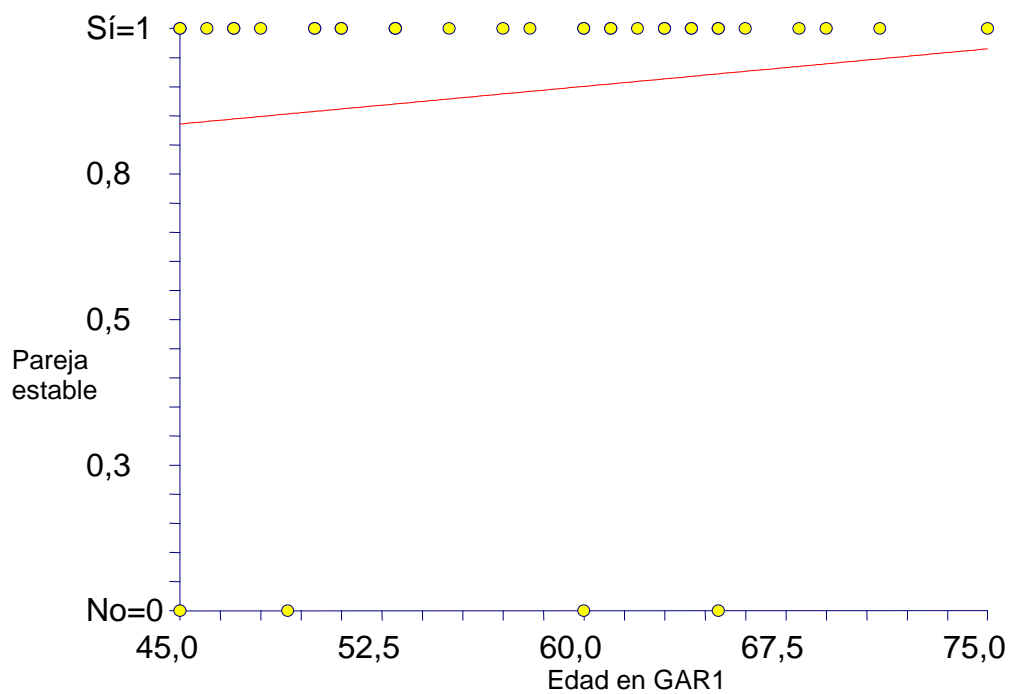


Figura 29. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR1.

La figura 30 muestra la relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR2: pendiente 0.0046, correlación 0.1123, coeficiente de variación 0.029.

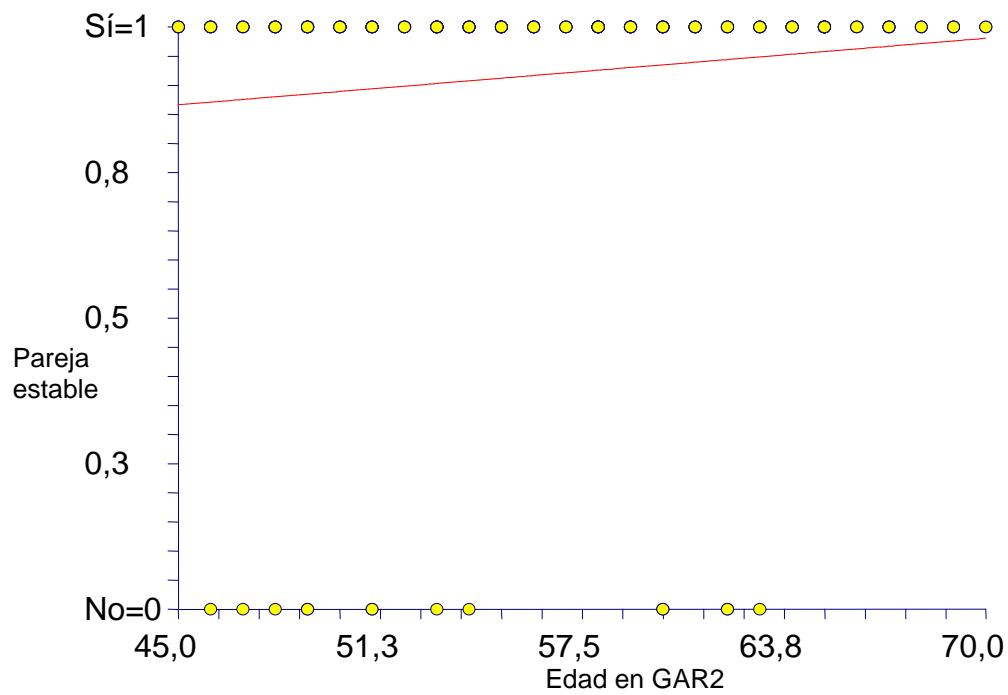


Figura 30. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR2.

La figura 31 muestra la relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB1R0: pendiente 0.0580, correlación 0.7864, coeficiente de variación 0.

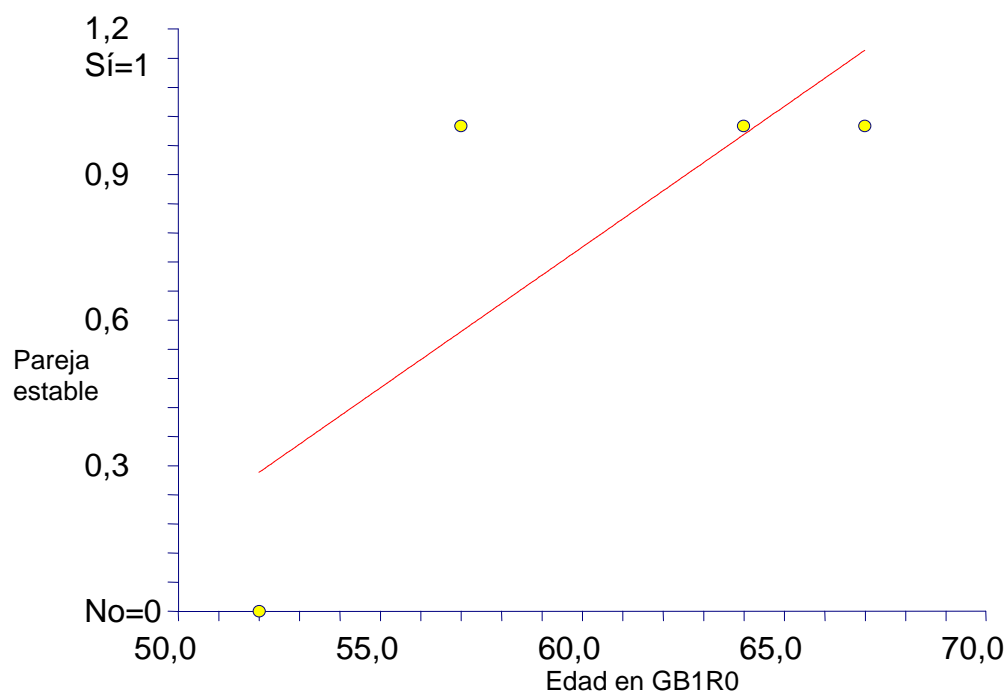


Figura 31. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB1R0.

En GB1R1 todos los individuos manifestaron tener pareja estable.

La figura 32 muestra la relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB1R2: pendiente -0.0016, correlación -0.0446, coeficiente de variación 0.023.

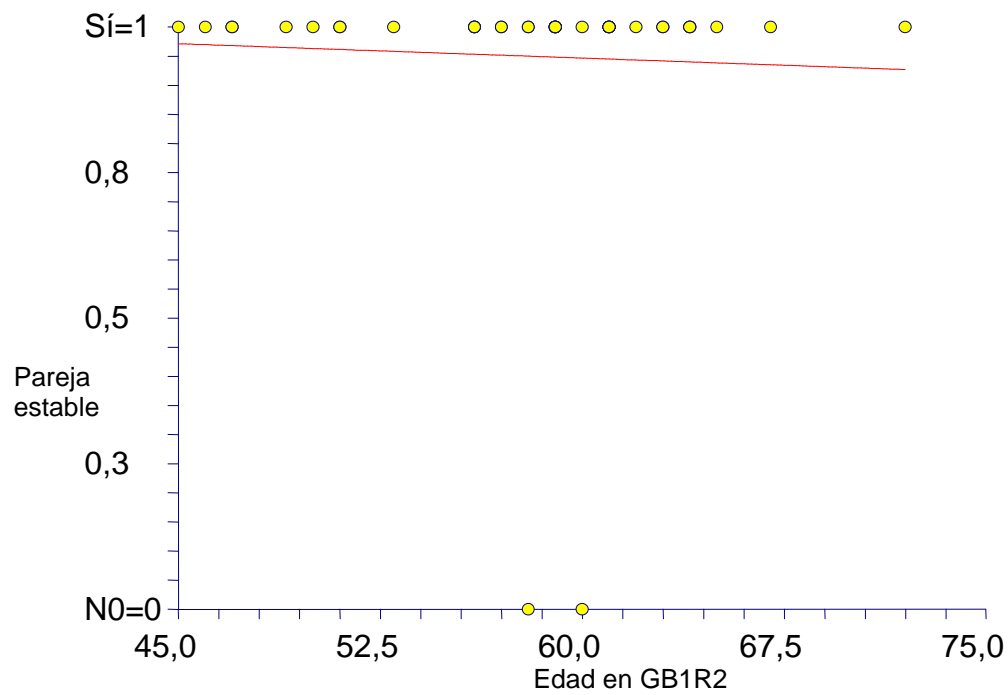


Figura 32. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB1R2.

Todos los individuos del subgrupo GB2R0 manifestaron tener pareja estable.

La figura 33 muestra la relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB2R1: pendiente -0.0077, correlación 0.2677, coeficiente de variación 0.027.

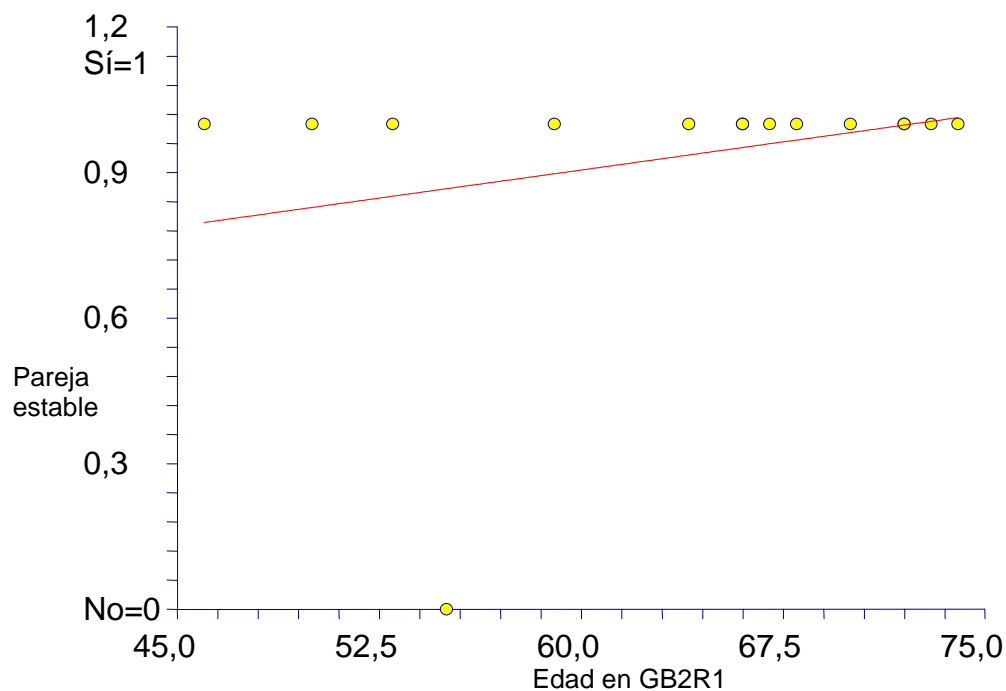


Figura 33. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB2R1.

Todos los individuos del subgrupo GB2R2 manifestaron tener pareja estable.

4. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL PREVIO A LA INSTAURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se registró el tiempo que los pacientes llevaban padeciendo la DE medido en meses.

La tabla 33 y las figuras 34 y 35 muestran el tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil previo a la instauración del tratamiento medido en meses. En GAR2, GB1R2 y GB2R2 los tiempos fueron menores ($p=0.004$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	26.40		
GAR0	36,75	4,673401	30
GAR1	33,19512	3,86207	24
GAR2	22,15	1,748627	12
GB1R0	29	12,36466	24
GB1R1	35	8,743134	18
GB1R2	24,23404	3,607141	18
GB2R0	43	9,346803	20
GB2R1	38,5625	6,182329	36
GB2R2	26,16667	5,828755	24

Tabla 33. Tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil.

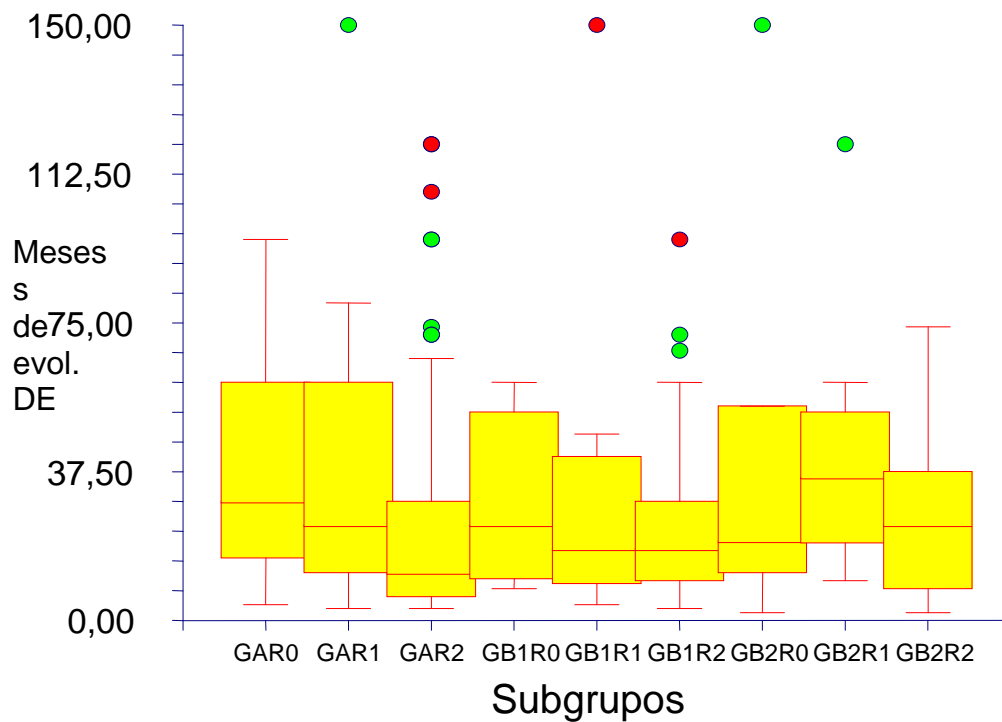


Figura 34. Tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil.

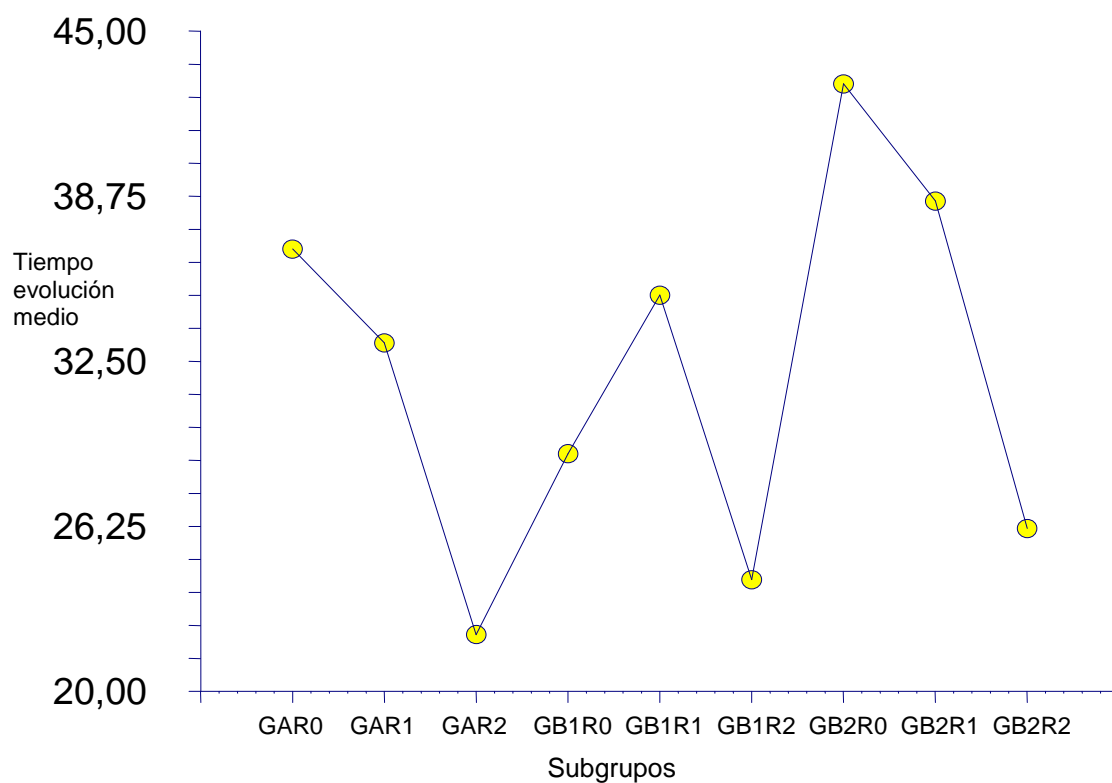


Figura 35. Media del tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil.

5. EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE ALTERACIÓN EYACULATORIA

Se codificó la alteración de la eyaculación como:

Normal o no relatan alteración=0

Precoz=1

Difícultosa=2

Aneyaculación=3

Hipospermia=4

Hemospermia=5

Retrógrada=6

La tabla 34 muestra la distribución de la presencia de alteraciones de la eyaculación en los diferentes grupos. Un total de 272 pacientes (el 30,63%) relataron alguna alteración de la eyaculación.

Eyaculación	0		1		2		3		4		5		6		Subtotal	Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
GARO	45	67.16	2		2		10	14.92	6				2		67	597
GAR1	68	73.11	4		6		7		8						93	
GAR2	319	72.99	40		23		21	4.80	24	5.49	4		6		437	
GB1R0	11	84.61			2										13	167
GB1R1	19	82.60							4						23	
GB1R2	85	64.88	5		19		10	7.63	7				5		131	
GB2R0	15	71.42	4				2								21	124
GB2R1	25	47.16	3				16	30.18	6		3				53	
GB2R2	29	58					17	34	2				2		50	
Total	616	69.36	58	6.53	52	5.85	83	9.34	57	6.41	7	0.78	15	1.68		888

Tabla 34. Distribución de alteraciones de la eyaculación en los grupos.

La tabla 35 muestra los resultados de la comparación de la alteración de la eyaculación entre los diferentes subgrupos. Se hallan diferencias significativas en la proporción de pacientes con alteraciones de la eyaculación entre GA y GB2 ($p=0,0004$) y entre GB2 y GB1 ($p=0,053$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con alteración de la eyaculación		Subgrupo	Individuos con alteración de la eyaculación		
	n	%		n	%	
GA	165	27.63	GB1	57	33.13	0.1812
GA	165	27.63	GB2	55	44.35	0.0004
GB1	57	33.13	GB2	55	44.35	0.0530
GAR0	22	32.83	GB1R0	2	15.38	0.3243
GAR0	22	32.83	GB2R0	6	2.85	0.7937
GAR1	25	26.88	GB1R1	4	17.39	0.4286
GAR1	25	26.88	GB2R1	28	52.83	0.0023
GAR2	118	27.00	GB1R2	46	35.11	0.0790
GAR2	118	27.00	GB2R2	21	42	0.0316

Tabla 35. Análisis de las alteraciones de la eyaculación entre los diferentes subgrupos.

6. EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE ALTERACIÓN DEL DESEO SEXUAL

Se codificó la presencia de alteración del deseo sexual como: no alteración=0, sí alteración=1.

La tabla 36 muestra los resultados de la distribución de la alteración del deseo sexual entre los distintos subgrupos. Un total de 275 pacientes (el 30,96%) relataron alguna alteración del deseo sexual.

EyacuaciónSubgrupo	0		1		Subtotal	Total
	n	%	n	%		
GARO	47	70.14	20	29.85	67	597
GAR1	65	69.89	28	30.10	93	
GAR2	338	77.34	99	22.66	437	
GB1R0	10	76.92	3	23.07	13	167
GB1R1	14	70.86	9	39.13	23	
GB1R2	62	47.32	69	52.67	131	
GB2R0	7	33.33	14	66.66	21	124
GB2R1	36	67.92	17	32.07	53	
GB2R2	34	68	16	32	50	
Total	613	69.03	275	30.96		888

Tabla 36. Distribución de la alteración del deseo sexual entre los distintos subgrupos.

La tabla 37 muestra los resultados de la comparación de la distribución de la alteración del deseo sexual entre los distintos subgrupos (test exacto de Fisher). Se hallan diferencias significativas en la proporción de pacientes con alteraciones de la eyacuación entre GB2R0 y GAR0 ($p=0,0042$), GB2R0 y GB1R0 ($p=0,0324$) y entre GB1R2 Y GAR2 ($p=0,0001$), GB1R2 y GB2R2 ($p=0,0192$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con alteración del deseo sexual		Subgrupo	Individuos con alteración del deseo sexual		
	n	%		n	%	
GAR0	20	29.85	GB1R0	3	23.07	0.7472
GAR0	20	29.85	GB2R0	14	66.66	0.0042
GB1R0	3	23.07	GB2R0	14	66.66	0.0324
GAR1	28	30.10	GB1R1	9	39.13	0.4571
GAR1	28	30.10	GB2R1	17	32.07	0.8531
GB1R1	9	39.13	GB2R1	17	32.07	0.6041
GAR2	99	22.65	GB1R2	69	52.67	0.0001
GAR2	99	22.65	GB2R2	16	32	0.1594
GB1R2	69	52.67	GB2R2	16	32	0.0192

Tabla 37. Análisis de las diferencias en la alteración del deseo sexual entre los distintos subgrupos.

7. DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS Y COMORBILIDADES

Fueron codificados como: no presencia=0, sí presencia=1.

Se analizan HTA, DMID, DMNID, Dislipemia, Obesidad, Cardiopatía isquémica, EPOC y Psicopatología.

Se muestra en la tabla 38 la distribución de la respuesta obtenida con el tratamiento en los grupos de diagnósticos secundarios. Existe una elevada proporción de respuesta satisfactoria (R2) en toda la muestra: el 69,59% y un 11,37% tuvo una respuesta nula (R0) al tratamiento. Se halla una satisfacción con el tratamiento inferior a

la global en los subgrupos de pacientes con comorbilidades excepto en los que tenían alguna psicopatología.

	Nula	Parcial	Satisfactoria	Total	% Satisfactoria
HTA	60	67	225	352	63,92
DM tipo 1	2	9	6	17	35,29
DM tipo 2	39	46	97	182	53,30
Dislipemia	58	83	272	413	65,86
Obesidad	45	52	182	279	65,23
Cardiopatía isquémica	10	29	60	109	55,05
Psicopatología	9	7	48	64	75,00
EPOC	15	19	63	97	64,94
Toda la muestra	101	169	618	888	69,59

Tabla 38. Respuesta satisfactoria global y en los diagnósticos secundarios.

La tabla 39 muestra la distribución de diagnósticos secundarios de HTA, DMID, DMNID. Las comorbilidades más extendidas fueron la dislipemia (46,5%) y la HTA (39,63%).

Grupo	N	HTA			DMID			DMNID		
		No (n)	Sí		No (n)	Sí		No (n)	Sí	
			n	%		n	%		n	%
GAR0	67	27	40	59.70	65	2	2.98	44	23	34.32
GAR1	93	53	40	43.01	91	2	2.15	70	23	24.73
GAR2	437	280	157	35.92	431	6	1.37	372	65	14.87
GB1R0	13	3	10	76.92	13	0	0	5	8	61.53
GB1R1	23	18	5	21.73	23	0	0	17	6	26.08
GB1R2	131	82	49	37.40	131	0	0	106	25	19.08
GB2R0	21	11	10	47.61	21	0	0	13	8	38.09
GB2R1	53	31	22	41.50	46	7	13.20	36	17	32.07
GB2R2	50	31	19	38	50	0	0	43	7	14

Tabla 39. Distribución de diagnósticos secundarios de HTA, DMID, DMNID.

7.1. HTA

Las tablas 40 y 41 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario HTA entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con HTA		Subgrupo	Individuos con HTA		
	n	%		n		%
R0	60	59.40	R1	67	39.64	0.0024
R0	60	59.40	R2	225	36.40	0.0001
R1	67	39.64	R2	225	36.40	0.4725

Tabla 40. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario HTA entre los grupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con HTA		Subgrupo	Individuos con HTA		
	n	%		n		%
GAR0	40	59.70	GB1R0	10	76.92	0.3511
GAR0	40	59.70	GB2R0	10	47.61	0.4495
GB1R0	10	76.92	GB2R0	10	47.61	0.1529
GAR1	40	43.01	GB1R1	5	21.73	0.0930
GAR1	40	43.01	GB2R1	22	41.50	1.0000
GB1R1	5	21.73	GB2R1	22	41.50	0.1221
GAR2	157	35.92	GB1R2	49	37.40	0.7570
GAR2	157	35.92	GB2R2	19	38	0.7586
GB1R2	49	37.40	GB2R2	19	38	1.0000

Tabla 41. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario HTA entre los subgrupos.

7.2. DMID

Las tablas 42 y 43 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario DMID entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con DMID		Subgrupo	Individuos con DMID		
	n	%		n	%	
R0	2	1.98	R1	9	5.32	0.2187
R0	2	1.98	R2	6	0.97	0.3126
R1	9	5.32	R2	6	0.97	0.0012

Tabla 42. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMID entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con DMID		Subgrupo	Individuos con DMID		
	n	%		n	%	
GAR0	2	2.98	GB1R0	0	0	1.0000
GAR0	2	2.98	GB2R0	0	0	1.0000
GB1R0	0	0	GB2R0	0	0	1.0000
GAR1	2	2.15	GB1R1	0	0	1.0000
GAR1	2	2.15	GB2R1	7	13.20	0.0116
GB1R1	0	0	GB2R1	7	13.20	0.0943
GAR2	6	1.37	GB1R2	0	0	0.3447
GAR2	6	1.37	GB2R2	0	0	1.0000
GB1R2	0	0	GB2R2	0	0	1.0000

Tabla 43. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMID entre los subgrupos.

7.3. DMNID

Las tablas 44 y 45 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario DMNID entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con DMNID		Subgrupo	Individuos con DMNID		
	n	%		n	%	
R0	39	38.61	R1	46	27.21	0.0585
R0	39	38.61	R2	97	15.69	0.0001
R1	46	27.21	R2	97	15.69	0.0010

Tabla 44. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMNID entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con DMNID		Subgrupo	Individuos con DMNID		
	n	%		n	%	
GAR0	23	34.32	GB1R0	8	61.53	0.1171
GAR0	23	34.32	GB2R0	8	38.09	0.7967
GB1R0	8	61.53	GB2R0	8	38.09	0.2906
GAR1	23	24.73	GB1R1	6	26.08	1.0000
GAR1	23	24.73	GB2R1	17	32.07	0.3428
GB1R1	6	26.08	GB2R1	17	32.07	0.7867
GAR2	65	14.87	GB1R2	25	19.08	0.2750
GAR2	65	14.87	GB2R2	7	14	1.0000
GB1R2	25	19.08	GB2R2	7	14	0.5166

Tabla 45. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMNID entre los subgrupos.

7.4. DISLIPEMIA

Las tablas 46 y 47 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario Dislipemia entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Dislipemia		Subgrupo	Individuos con dislipemia		
	n	%		n	%	
R0	58	57.42	R1	83	49.11	0.2088
R0	58	57.42	R2	272	44.01	0.0133
R1	83	49.11	R2	272	44.01	0.2571

Tabla 46. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Dislipemia entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con dislipemia		Subgrupo	Individuos con dislipemia		
	n	%		n	%	
GAR0	36	53.73	GB1R0	10	76.92	0.1402
GAR0	36	53.73	GB2R0	12	57.14	0.8076
GB1R0	10	76.92	GB2R0	12	57.14	0.2919
GAR1	46	49.46	GB1R1	10	43.47	0.6477
GAR1	46	49.46	GB2R1	27	50.94	1.0000
GB1R1	10	43.47	GB2R1	27	50.94	0.6220
GAR2	182	41.64	GB1R2	77	58.77	0.0007
GAR2	182	41.64	GB2R2	13	26	0.0336
GB1R2	77	58.77	GB2R2	13	26	0.0001

Tabla 47. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Dislipemia entre los subgrupos.

7.5. OBESIDAD

Las tablas 48 y 49 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario Obesidad entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Obesidad		Subgrupo	Individuos con obesidad		
	n	%		n	%	
R0	45	44.55	R1	52	30.76	0.0261
R0	45	44.55	R2	182	29.44	0.0037
R1	52	30.76	R2	182	29.44	0.7759

Tabla 48. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Obesidad entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con obesidad		Subgrupo	Individuos con obesidad		
	n	%		n	%	
GAR0	31	46.26	GB1R0	10	76.92	0.0674
GAR0	31	46.26	GB2R0	4	19.04	0.0396
GB1R0	10	76.92	GB2R0	4	19.04	0.0014
GAR1	29	31.18	GB1R1	6	26.08	0.8009
GAR1	29	31.18	GB2R1	17	32.07	1.0000
GB1R1	6	26.08	GB2R1	17	32.07	0.7867
GAR2	100	22.88	GB1R2	59	45.03	0.0001
GAR2	100	22.88	GB2R2	23	46	0.0009
GB1R2	59	45.03	GB2R2	23	46	1.0000

Tabla 49. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Obesidad entre los subgrupos.

7.6. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las tablas 50 y 51 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario Cardiopatía Isquémica entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con Cardiopatía		Subgrupo	Individuos con cardiopatía		
	n	%		n		%
R0	10	9.90	R1	29	17.15	0.1104
R0	10	9.90	R2	60	9.70	1.000
R1	29	17.15	R2	60	9.70	0.0091

Tabla 50. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Cardiopatía Isquémica entre los grupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con cardiopatía		Subgrupo	Individuos con cardiopatía		
	n	%		n		%
GAR0	8	11.94	GB1R0	0	0	0.3415
GAR0	8	11.94	GB2R0	2	0.10	1.0000
GB1R0	0	0	GB2R0	2	0.10	0.5134
GAR1	16	17.20	GB1R1	0	0	0.0389
GAR1	16	17.20	GB2R1	13	24.52	0.2905
GB1R1	0	0	GB2R1	13	24.52	0.0073
GAR2	38	8.69	GB1R2	17	12.99	0.1766
GAR2	38	8.69	GB2R2	5	10	0.7913
GB1R2	17	12.99	GB2R2	5	10	0.7996

Tabla 51. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Cardiopatía Isquémica entre los subgrupos.

7.7. EPOC

Las tablas 52 y 53 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario de EPOC entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con EPOC		Subgrupo	Individuos con EPOC		
	n	%		n	%	
R0	15	14.85	R1	19	11.24	0.4492
R0	15	14.85	R2	63	10.19	0.1683
R1	19	11.24	R2	63	10.19	0.6717

Tabla 52. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario EPOC entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con EPOC		Subgrupo	Individuos con EPOC		
	n	%		n	%	
GAR0	7	10.44	GB1R0	3	23.07	0.3534
GAR0	7	10.44	GB2R0	5	23.80	0.1480
GB1R0	3	23.07	GB2R0	5	23.80	1.0000
GAR1	9	9.67	GB1R1	3	13.04	0.7028
GAR1	9	9.67	GB2R1	7	13.20	0.5850
GB1R1	3	13.04	GB2R1	7	13.20	1.0000
GAR2	47	10.75	GB1R2	12	9.16	0.7441
GAR2	47	10.75	GB2R2	4	8	0.8066
GB1R2	12	9.16	GB2R2	4	8	1.0000

Tabla 53. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario EPOC entre los subgrupos.

7.8. PSICOPATOLOGÍA

Las tablas 54 y 55 muestran los resultados de la comparación de la distribución del diagnóstico secundario de Psicopatología entre los diferentes grupos y subgrupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con Psicopatología		Subgrupo	Individuos con psicopatología		
	n	%		n		%
R0	9	8.91	R1	7	4.14	0.1180
R0	9	8.91	R2	48	7.76	0.6913
R1	7	4.14	R2	48	7.76	0.1248

Tabla 54. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Psicopatología entre los grupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con Psicopatología		Subgrupo	Individuos con psicopatología		
	n	%		n		%
GAR0	9	13.43	GB1R0	0	0	0.3419
GAR0	9	13.43	GB2R0	0	0	0.1072
GB1R0	0	0	GB2R0	0	0	1.0000
GAR1	4	4.30	GB1R1	3	13.04	0.1388
GAR1	4	4.30	GB2R1	0	0	0.2968
GB1R1	3	13.04	GB2R1	0	0	0.0252
GAR2	36	8.23	GB1R2	10	7.63	1.0000
GAR2	36	8.23	GB2R2	2	4	0.4081
GB1R2	10	7.63	GB2R2	2	4	0.5154

Tabla 55. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Psicopatología entre los subgrupos.

8. HÁBITOS TÓXICOS

Se codificaron como sigue:

Tabaquismo: 0-Nunca fumador 1-Exfumador 2-Tabaquismo leve 3-Tabaquismo moderado 4-Tabaquismo intenso.

Alcohol: 0-No bebedor 1-Exbebedor 2-Bebedor ocasional 3-Bebedor moderado 4-Bebedor severo.

8.1. TABACO

La tabla 56 muestra la distribución del hábito tabáquico y del consumo de alcohol entre los subgrupos de respuesta al tratamiento. Los exfumadores son el grupo más numeroso (n=398) y un 28% mantenían activo su hábito tabáquico (n=249). La ausencia de hábito tabáquico se registró en 241 pacientes.

Subgrupo	Hábito tóxico	0	1	2	3	4
GAR0 n=67	Tabaco	19	27	7	6	8
	Alcohol	12	7	19	23	6
GAR1 n=93	Tabaco	13	49	4	18	9
	Alcohol	22	4	31	29	7
GAR2 n=437	Tabaco	139	158	61	38	41
	Alcohol	120	13	152	137	15
GB1R0 n=13	Tabaco	10	3			
	Alcohol	3			10	
GB1R1 n=23	Tabaco	3	20			
	Alcohol	9		9	5	
GB1R2 n=131	Tabaco	40	64	8	7	12
	Alcohol	30	7	42	46	6
GB2R0 n=21	Tabaco	2	14	2		3
	Alcohol	7	2	3	9	
GB2R1 n=53	Tabaco	3	33	10	4	3
	Alcohol	9	3	19	18	4
GB2R2 n=50	Tabaco	12	30	5		3
	Alcohol	15		16	19	

Tabla 56. Distribución del hábito tabáquico y del consumo de alcohol en los grupos y subgrupos.

Las tablas 57 y 58 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la ausencia del hábito tabáquico entre los diferentes grupos y subgrupos. De forma significativa hay una menor proporción de nunca fumadores en R1 respecto a R0 ($p=0,003$) y a R2 ($p=0,0001$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Tabaco 0		Subgrupo	Individuos con Tabaco 0		
	n	%		n	%	
R0	31	30.69	R1	19	11.24	0.003
R0	31	30.69	R2	191	30.90	0.9074
R1	19	11.24	R2	191	30.90	0.0001

Tabla 57. Análisis de las diferencias de la ausencia de hábito tabáquico entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos sin tabaquismo		Subgrupo	Individuos sin tabaquismo		
	n	%		n	%	
GAR0	19	28.35	GB1R0	10	76.92	0.0015
GAR0	19	28.35	GB2R0	2	9.52	0.1878
GB1R0	10	76.92	GB2R0	2	9.52	0.0001
GAR1	13	13.97	GB1R1	3	13.04	1.0000
GAR1	13	13.97	GB2R1	3	5.66	0.1698
GB1R1	3	13.04	GB2R1	3	5.66	0.3592
GAR2	139	31.80	GB1R2	40	30.53	0.5971
GAR2	139	31.80	GB2R2	12	24	0.2048
GB1R2	40	30.53	GB2R2	12	24	0.4640

Tabla 58. Análisis de las diferencias de la ausencia de hábito tabáquico entre los subgrupos.

Las tablas 59 y 60 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de exfumador entre los diferentes grupos y subgrupos. De forma significativa hay una mayor proporción de exfumadores en R1 frente a R0 ($p=0,0082$) y también frente a R2 ($p=0,0001$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Tabaco 1		Subgrupo	Individuos con Tabaco 1		
	n	%		n	%	
R0	44	43.56	R1	102	60.35	0.0082
R0	44	43.56	R2	252	40.77	0.6629
R1	102	60.35	R2	252	40.77	0.0001

Tabla 59. Análisis de las diferencias de exfumadores entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos exfumadores		Subgrupo	Individuos exfumadores		
	n	%		n	%	
GAR0	27	40.29	GB1R0	3	23.07	0.3511
GAR0	27	40.29	GB2R0	14	66.66	0.0457
GB1R0	3	23.07	GB2R0	14	66.66	0.0324
GAR1	49	52.68	GB1R1	20	86.95	0.0037
GAR1	49	52.68	GB2R1	33	62.26	0.3003
GB1R1	20	86.95	GB2R1	33	62.26	0.0340
GAR2	158	36.15	GB1R2	64	48.85	0.0106
GAR2	158	36.15	GB2R2	30	60	0.0019
GB1R2	64	48.85	GB2R2	30	60	0.1883

Tabla 60. Análisis de las diferencias de exfumadores entre los subgrupos.

Las tablas 61 y 62 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de tabaquismo leve entre los diferentes grupos y subgrupos. De forma significativa se halla una mayor proporción de tabaquismo leve en GB2R1 frente a GAR1 y GAB1R1 ($p=0,0069$ y $p=0,0272$ respectivamente) y en GAR2 frente a GB1R2 ($p=0,0145$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Tabaco 2		Subgrupo	Individuos con Tabaco 2		
	n	%		n	%	
R0	9	8.91	R1	14	8.28	1.0000
R0	9	8.91	R2	74	11.97	0.5009
R1	14	8.28	R2	74	11.97	0.2150

Tabla 61. Análisis de las diferencias de tabaquismo leve entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con tabaquismo leve		Subgrupo	Individuos con Tabaquismo leve		
	n	%		n	%	
GAR0	7	10.44	GB1R0	0	0	0.5916
GAR0	7	10.44	GB2R0	2	9.52	1.0000
GB1R0	0	0	GB2R0	2	9.52	0.5134
GAR1	4	4.30	GB1R1	0	0	0.5832
GAR1	4	4.30	GB2R1	10	18.86	0.0069
GB1R1	0	0	GB2R1	10	18.86	0.0272
GAR2	61	13.95	GB1R2	8	6.10	0.0145
GAR2	61	13.95	GB2R2	5	10	0.5202
GB1R2	8	6.10	GB2R2	5	10	0.3518

Tabla 62. Análisis de las diferencias de tabaquismo leve entre los subgrupos.

Las tablas 63 y 64 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de tabaquismo moderado entre los diferentes grupos y subgrupos. Se halla una mayor proporción de tabaquismo moderado en R1 respecto a R2 de forma significativa ($p=0,0001$).

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con Tabaco 3		Subgrupo	Individuos con Tabaco 3		
	n	%		n		%
R0	6	5.94	R1	22	13.01	0.0972
R0	6	5.94	R2	45	7.28	0.8341
R1	22	13.01	R2	45	7.28	0.0001

Tabla 63. Análisis de las diferencias de tabaquismo moderado entre los grupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con tabaquismo moderado		Subgrupo	Individuos con tabaquismo moderado		
	n	%		n		%
GAR0	6	8.97	GB1R0	0	0	0.5822
GAR0	6	8.97	GB2R0	0	0	0.3287
GB1R0	0	0	GB2R0	0	0	1.0000
GAR1	18	19.35	GB1R1	0	0	0.0216
GAR1	18	19.35	GB2R1	4	7.54	0.0591
GB1R1	0	0	GB2R1	4	7.54	0.3083
GAR2	38	8.69	GB1R2	7	5.34	0.2692
GAR2	38	8.69	GB2R2	0	0	0.0235
GB1R2	7	5.34	GB2R2	0	0	0.1925

Tabla 64. Análisis de las diferencias de tabaquismo moderado entre los subgrupos.

Las tablas 65 y 66 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de tabaquismo intenso entre los diferentes grupos y subgrupos: no se hallan diferencias.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Tabaco 4		Subgrupo	Individuos con Tabaco 4		
	n	%		n	%	
R0	11	10.89	R1	12	7.10	0.3676
R0	11	10.89	R2	56	9.06	0.5791
R1	12	7.10	R2	56	9.06	0.5364

Tabla 65. Análisis de las diferencias de tabaquismo intenso entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con tabaquismo intenso		Subgrupo	Individuos con tabaquismo intenso		
	n	%		n	%	
GAR0	8	11.94	GB1R0	0	0	0.3415
GAR0	8	11.94	GB2R0	3	14.28	0.7195
GB1R0	0	0	GB2R0	3	14.28	0.2701
GAR1	9	9.67	GB1R1	0	0	0.2013
GAR1	9	9.67	GB2R1	3	5.66	0.5368
GB1R1	0	0	GB2R1	3	5.66	0.5492
GAR2	41	9.38	GB1R2	12	9.16	1.0000
GAR2	41	9.38	GB2R2	3	6	0.6039
GB1R2	12	9.16	GB2R2	3	6	0.7634

Tabla 66. Análisis de las diferencias de tabaquismo intenso entre los subgrupos.

8.2. ALCOHOL

La tabla 67 y 68 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de nunca bebedor de alcohol entre los diferentes grupos y subgrupos. La mayor proporción de no bebedores se halla en GB1R1 y la menor en GB2R1, siendo la diferencia entre estos dos subgrupos significativa ($p=0,0454$).

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos con Alcohol 0		Subgrupo	Individuos con Alcohol 0		
	n	%		n		%
R0	22	21.78	R1	40	23.66	0.7665
R0	22	21.78	R2	165	26.69	0.3292
R1	40	23.66	R2	165	26.69	0.4889

Tabla 67. Análisis de las diferencias de ausencia de hábito alcohólico entre los grupos.

Subgrupos comparados					p	
Subgrupo	Individuos no bebedores		Subgrupo	Individuos no bebedores		
	n	%		n		%
GAR0	12	17.91	GB1R0	3	23.07	0.7018
GAR0	12	17.91	GB2R0	7	33.33	0.1426
GB1R0	3	23.07	GB2R0	7	33.33	0.7041
GAR1	22	23.65	GB1R1	9	39.13	0.1867
GAR1	22	23.65	GB2R1	9	16.98	0.4040
GB1R1	9	39.13	GB2R1	9	16.98	0.0454
GAR2	120	27.45	GB1R2	30	22.90	0.3120
GAR2	120	27.45	GB2R2	15	30	0.7393
GB1R2	30	22.90	GB2R2	15	30	0.3404

Tabla 68. Análisis de las diferencias de ausencia de hábito alcohólico entre los subgrupos.

Las tablas 69 y 70 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de exbebedor de alcohol entre los diferentes grupos y subgrupos. Se encuentra una mayor proporción de exbebedores en R0 frente a R2 ($p=0,0131$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Alcohol 1		Subgrupo	Individuos con Alcohol 1		
	n	%		n	%	
R0	9	8.91	R1	7	4.14	0.1180
R0	9	8.91	R2	20	3.23	0.0131
R1	7	4.14	R2	20	3.23	0.6325

Tabla 69. Análisis de las diferencias de exbebedores entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos exbebedores		Subgrupo	Individuos exbebedores		
	n	%		n	%	
GAR0	7	10.44	GB1R0	0	0	0.5916
GAR0	7	10.44	GB2R0	2	9.52	1.0000
GB1R0	0	0	GB2R0	2	9.52	0.5134
GAR1	4	4.30	GB1R1	0	0	1.0000
GAR1	4	4.30	GB2R1	3	5.66	0.7012
GB1R1	0	0	GB2R1	3	5.66	0.5492
GAR2	13	2.97	GB1R2	7	5.34	0.2761
GAR2	13	2.97	GB2R2	0	0	0.3795
GB1R2	7	5.34	GB2R2	0	0	0.1925

Tabla 70. Análisis de las diferencias de exbebedores entre los subgrupos.

Las tablas 71 y 72 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de bebedor ocasional entre los diferentes grupos y subgrupos. De forma significativa se halla una mayor proporción de bebedores ocasionales en R2 frente a R0 de forma significativa ($p=0,0158$) y en R1 respecto a R0 ($p=0,0279$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Alcohol 2		Subgrupo	Individuos con Alcohol 2		
	n	%		n	%	
R0	22	21.78	R1	59	34.91	0.0279
R0	22	21.78	R2	210	33.98	0.0158
R1	59	34.91	R2	210	33.98	0.8549

Tabla 71. Análisis de las diferencias de bebedor ocasional entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos bebedor Ocasional		Subgrupo	Individuos bebedor ocasional		
	n	%		n	%	
GAR0	19	28.35	GB1R0	0	0	0.0313
GAR0	19	28.35	GB2R0	3	14.28	0.2550
GB1R0	0	0	GB2R0	3	14.28	0.2701
GAR1	31	33.33	GB1R1	9	39.13	0.6295
GAR1	31	33.33	GB2R1	19	35.84	0.8563
GB1R1	9	39.13	GB2R1	19	35.84	0.8008
GAR2	152	34.78	GB1R2	42	32.06	0.6005
GAR2	152	34.78	GB2R2	16	32	0.7553
GB1R2	42	32.06	GB2R2	16	32	1.0000

Tabla 72. Análisis de las diferencias de bebedor ocasional entre los subgrupos.

Las tablas 73 y 74 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de bebedor moderado entre los diferentes grupos y subgrupos. No se hallan diferencias entre los grupos y en los subgrupos se encuentra de forma significativa una mayor proporción de bebedores moderados en GB1R0 frente a GAR0 ($p=0,0059$).

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Alcohol 3		Subgrupo	Individuos con Alcohol 3		
	n	%		n	%	
R0	42	41.58	R1	52	30.76	0.0861
R0	42	41.58	R2	202	32.68	0.0892
R1	52	30.76	R2	202	32.68	0.7105

Tabla 73. Análisis de las diferencias de bebedor moderado entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos bebedor Moderado		Subgrupo	Individuos bebedor moderado		
	n	%		n	%	
GAR0	23	34.32	GB1R0	10	76.92	0.0059
GAR0	23	34.32	GB2R0	9	42.85	0.6040
GB1R0	10	76.92	GB2R0	9	42.85	0.0790
GAR1	29	31.18	GB1R1	5	21.73	0.4505
GAR1	29	31.18	GB2R1	18	33.96	0.8540
GB1R1	5	21.73	GB2R1	18	33.96	0.4159
GAR2	137	31.35	GB1R2	46	35.11	0.4558
GAR2	137	31.35	GB2R2	19	38	0.3411
GB1R2	46	35.11	GB2R2	19	38	0.7316

Tabla 74. Análisis de las diferencias de bebedor moderado entre los subgrupos.

Las tablas 75 y 76 muestran los resultados de la comparación de la distribución de la condición de bebedor severo entre los diferentes grupos y subgrupos: no se hallan diferencias.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con Alcohol 4		Subgrupo	Individuos con Alcohol 4		
	n	%		n	%	
R0	6	5.94	R1	11	6.50	1.0000
R0	6	5.94	R2	21	3.39	0.2520
R1	11	6.50	R2	21	3.39	0.0792

Tabla 75. Análisis de las diferencias de bebedor severo entre los grupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos bebedor Severo		Subgrupo	Individuos bebedor severo		
	n	%		n	%	
GAR0	6	8.95	GB1R0	0	0	0.5832
GAR0	6	8.95	GB2R0	0	0	0.3287
GB1R0	0	0	GB2R0	0	0	1.0000
GAR1	7	7.52	GB1R1	0	0	0.3420
GAR1	7	7.52	GB2R1	4	7.54	1.0000
GB1R1	0	0	GB2R1	4	7.54	0.3083
GAR2	15	3.43	GB1R2	6	4.58	0.5971
GAR2	15	3.43	GB2R2	0	0	0.3841
GB1R2	6	4.58	GB2R2	0	0	0.1893

Tabla 76. Análisis de las diferencias de bebedor severo entre los subgrupos.

9. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

9.1. SHBG

La tabla 77 y las figuras 36 y 37 muestran los resultados de la determinación de SHBG en los distintos subgrupos. Los valores en GB1R2 fueron inferiores ($p=0,0074$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	40,17526		
GAR0	38,76451	3,058382	39,7
GAR1	41,00732	2,659382	36,1
GAR2	41,52753	1,183552	37,5
GB1R0	47,45	8,514175	45,95
GB1R1	38,025	6,020431	36,7
GB1R2	31,49039	2,361407	30,05
GB2R0	41,3	5,676117	41,1
GB2R1	47,50625	4,257088	48,25
GB2R2	42,275	3,807655	38,25

Tabla 77. Resultados de la SHBG en los subgrupos.

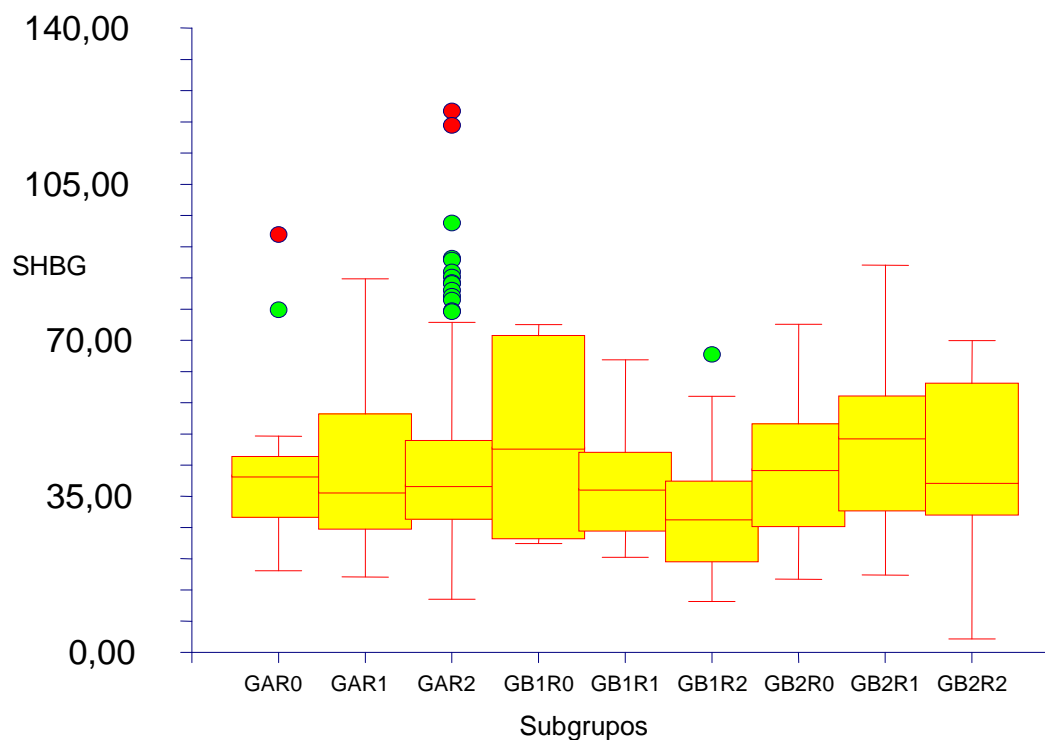


Figura 36. Resultados de la SHBG en los subgrupos.

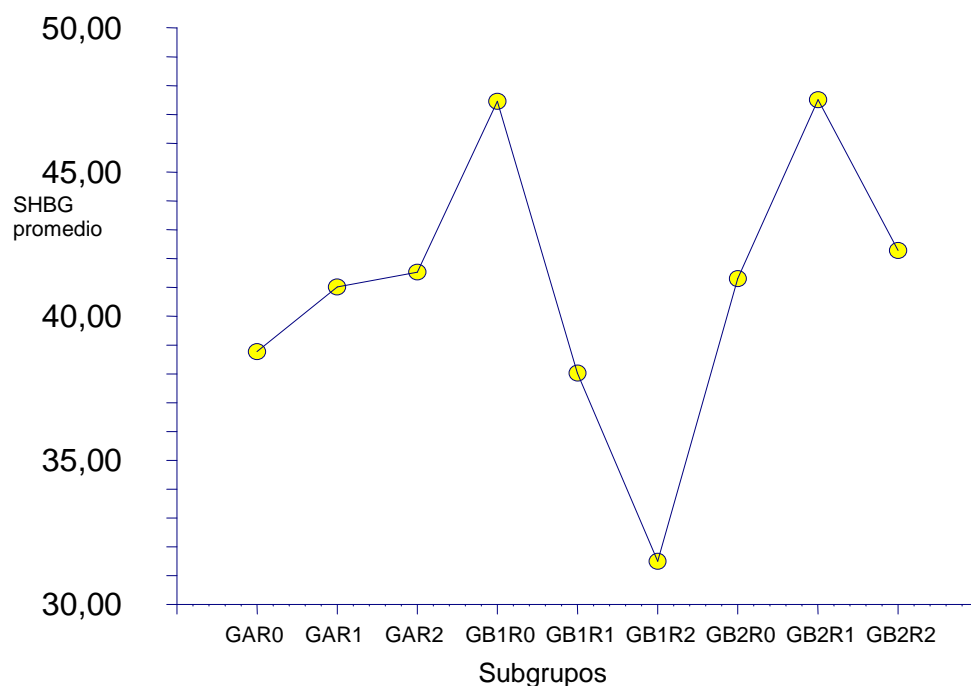


Figura 37. Valores medios de la SHBG en los subgrupos.

9.2.FSH

La tabla 78 y las figuras 38 y 39 muestran los valores de FSH en los distintos grupos.

Los grupos GB1R1, GB2R1 y GB2R2 presentaron menores valores de FSH ($p=0.0207$). El resultado de GB2R2 no resultó significativo probablemente por el elevado SE.

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	8,28		
GAR0	7,071	2,502681	6,79
GAR1	6,424615	2,194996	6,08
GAR2	8,894728	1,067147	5,9
GB1R0	5,574	3,539325	4,95
GB1R1	1,71	7,914171	1,71
GB1R2	14,33333	4,569249	5
GB2R0	6	4,569249	6
GB2R1	4,4	7,914171	4,4
GB2R2	3	13,53667	13,6

Tabla 78. Resultados de la FSH en los subgrupos.

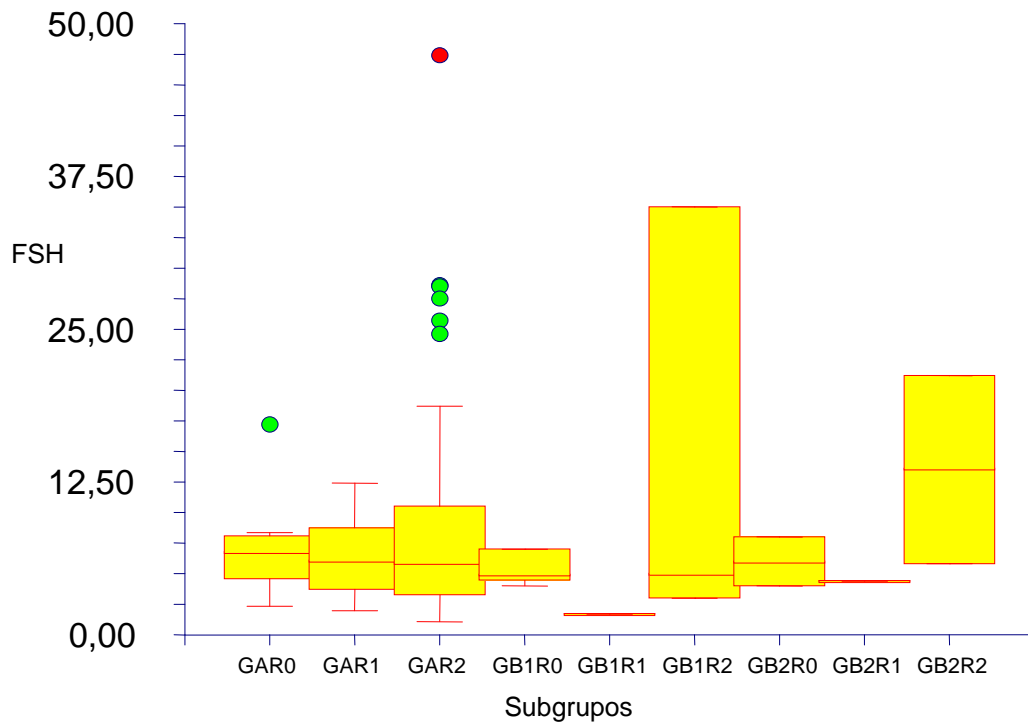


Figura 38. Resultados de la FSH en los subgrupos.

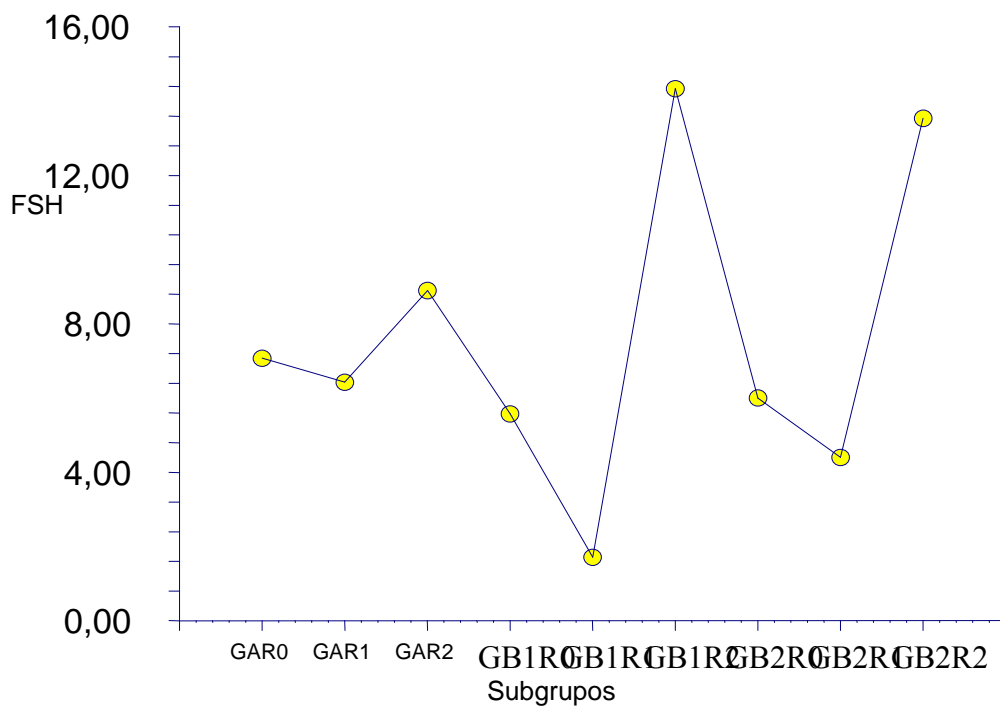


Figura 39. Valores medios de la FSH en los subgrupos.

9.3.LH

La tabla 79 y las figuras 40 y 41 muestran los resultados de la determinación de LH en los distintos subgrupos. Los valores en GB1R1 fueron inferiores ($p=0,01330$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	4,384362		
GAR0	4,385	1,050518	4,595
GAR1	4,029231	0,9213656	3,65
GAR2	4,420741	0,4520711	3,325
GB1R0	2,666667	1,917975	2
GB1R1	1,23	3,322031	1,23
GB1R2	5,43	1,356213	3,995
GB2R0	3,666667	1,917975	4
GB2R1	5,18	3,322031	5,18
GB2R2	6,396667	1,917975	8,41

Tabla 79. Resultados de la LH en los subgrupos.

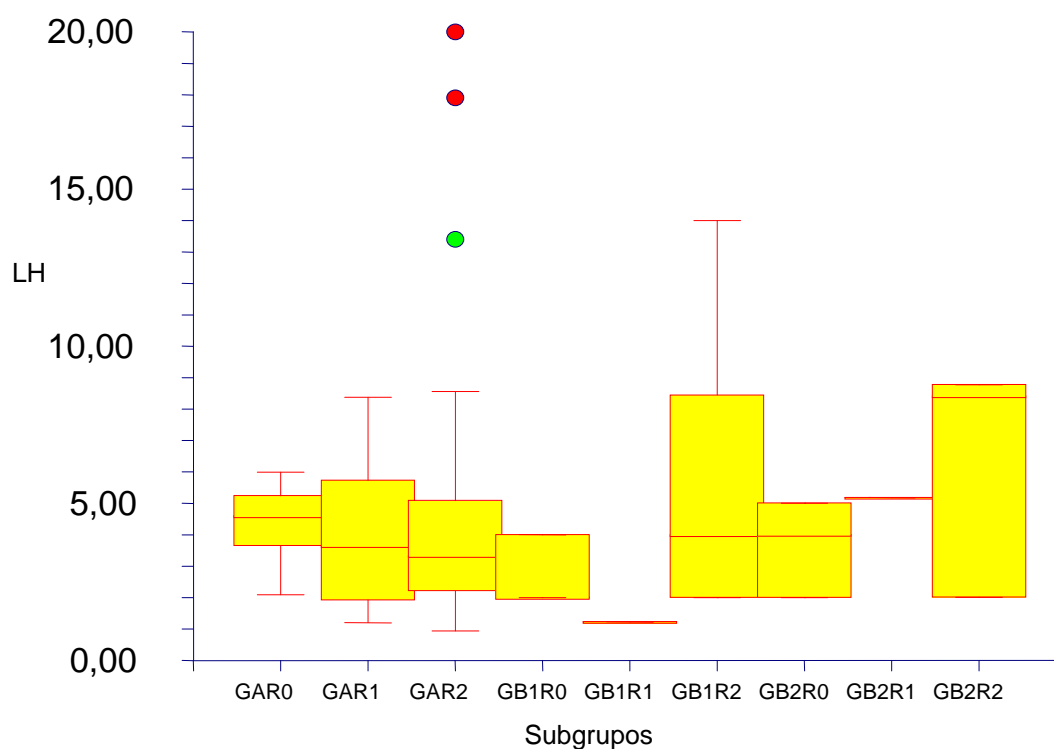


Figura 40. Resultados de la LH en los subgrupos.

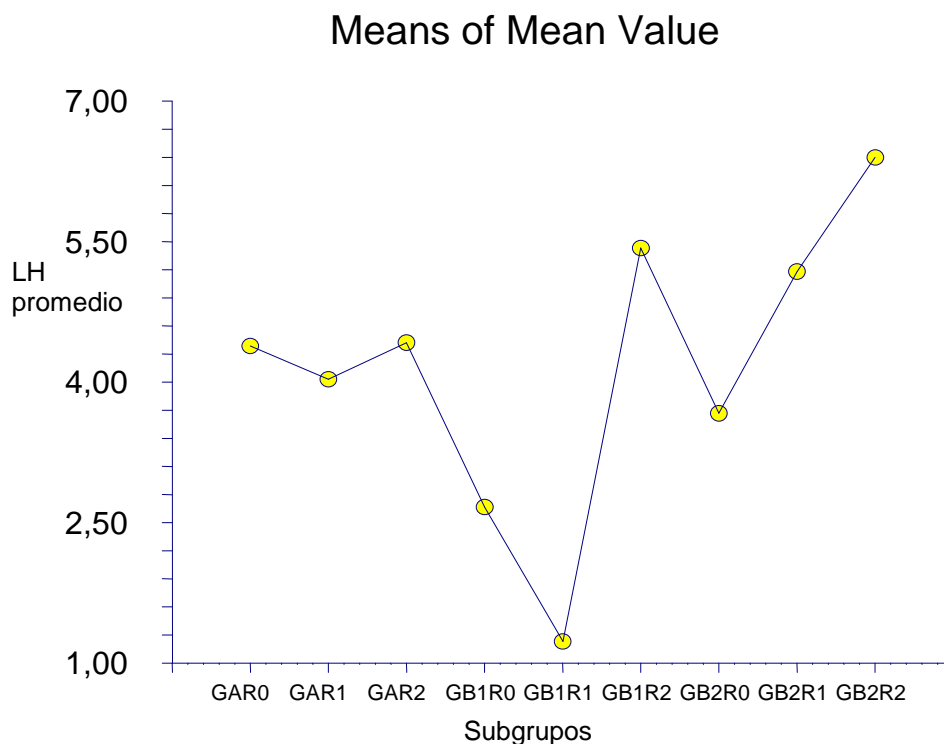


Figura 41. Valores medios de la LH en los subgrupos.

9.4. ESTRADIOL

La tabla80 y las figuras 42 y 43 muestran los resultados de la determinación de estradiol en los distintos subgrupos. No hubo diferencias en los niveles de estradiol entre los distintos subgrupos ($p=0.8300$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	35,89223		
GAR0	33,87742	2,539926	33,5
GAR1	37,02195	2,208564	32,6
GAR2	35,54585	0,9876997	32,8
GB1R0	32,375	7,070854	34,45
GB1R1	35,85	4,999849	37,35
GB1R2	36,01923	1,961102	32,55
GB2R0	34,54445	4,713903	32,4
GB2R1	37,725	3,535427	33
GB2R2	39,78	3,162182	36,5

Tabla 80. Resultados del estradiol en los subgrupos.

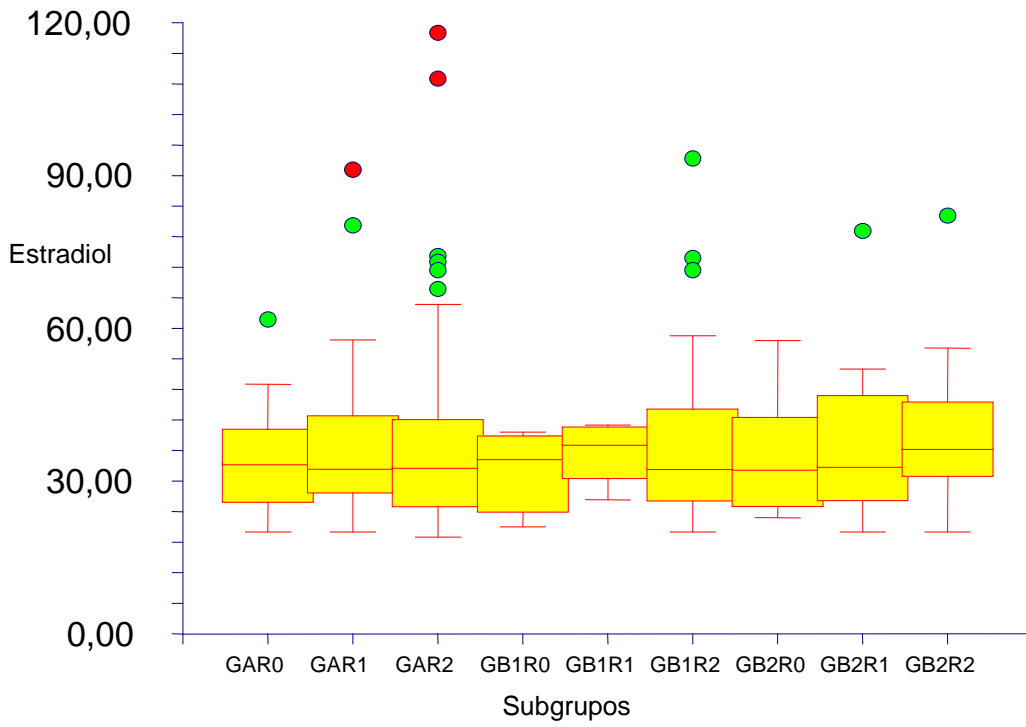


Figura 42. Resultados del estradiol en los subgrupos.

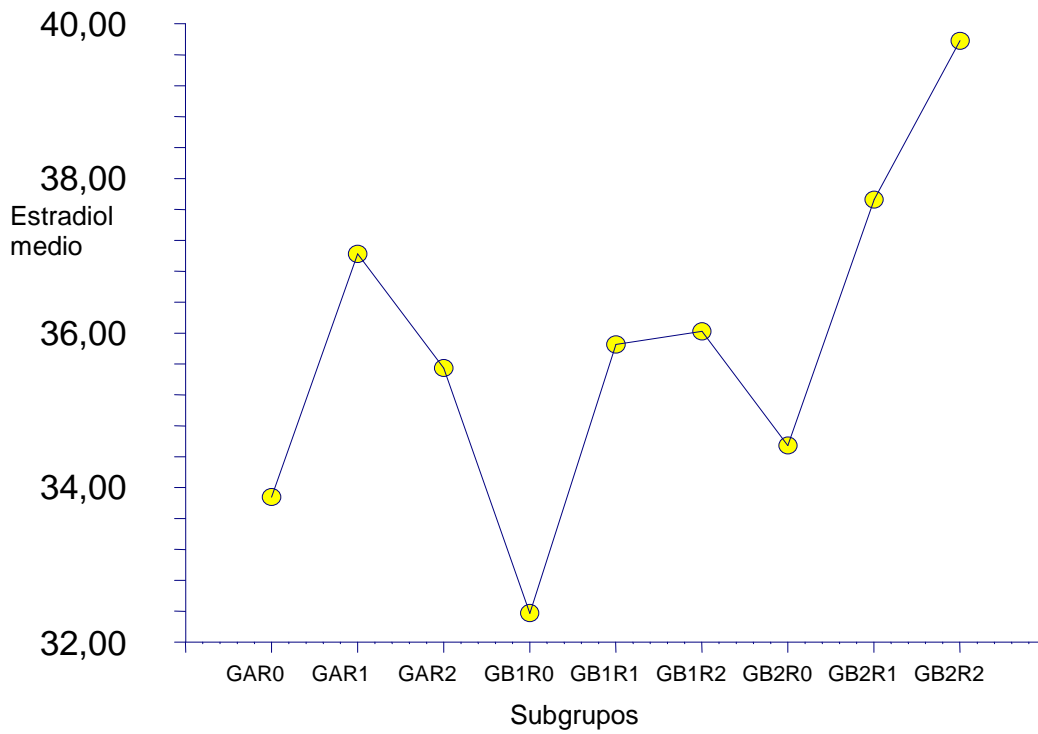


Figura 43. Valores medios del estradiol en los subgrupos.

9.5. DEHIDROEPIANDROSTERONA

La tabla 81 y las figuras 44 y 45 muestran los resultados de la determinación de dehidroepiandrosterona en los distintos subgrupos. Los valores en GB2R0 fueron inferiores ($p=0,04598$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	124,7791		
GAR0	101,4032	14,82753	95,6
GAR1	134,0756	12,89311	103
GAR2	136,5189	5,751962	117
GB1R0	96,425	41,2781	75,15
GB1R1	114,6125	29,18802	110,5
GB1R2	104,0423	11,44848	96,15
GB2R0	77,28889	27,51873	58,2
GB2R1	108,125	20,63905	62,55
GB2R2	119,38	18,46012	102,9

Tabla 81. Resultados de la DHEA en los subgrupos.

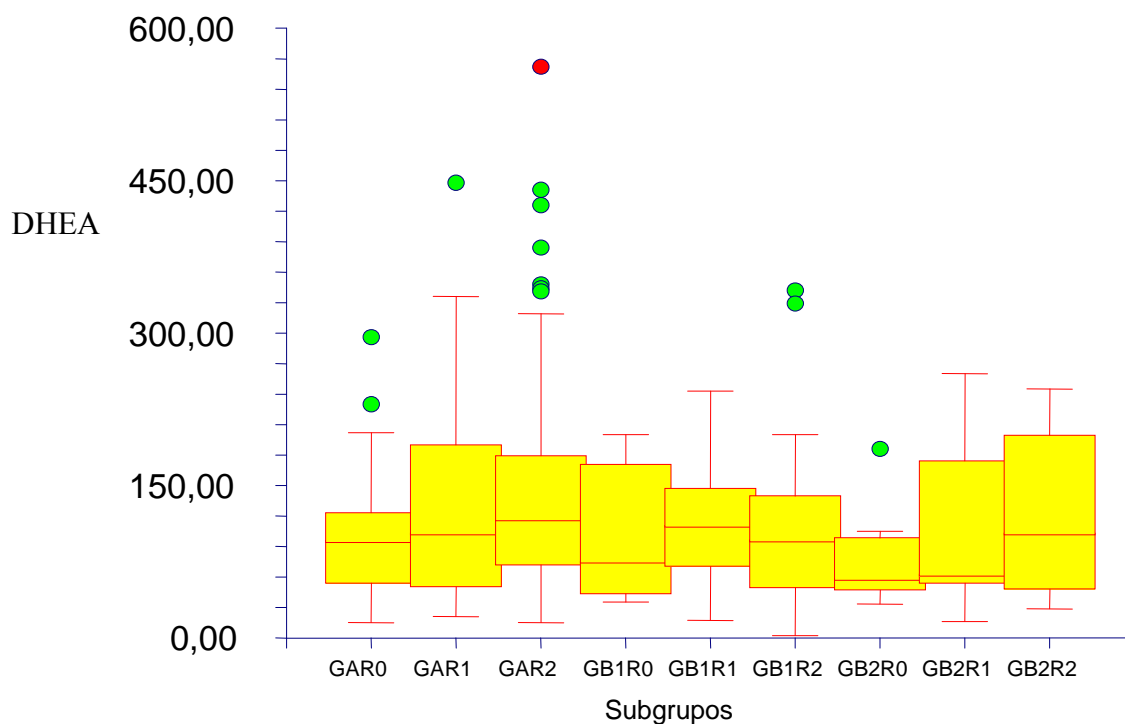


Figura 44. Resultados de la DHEA en los subgrupos.

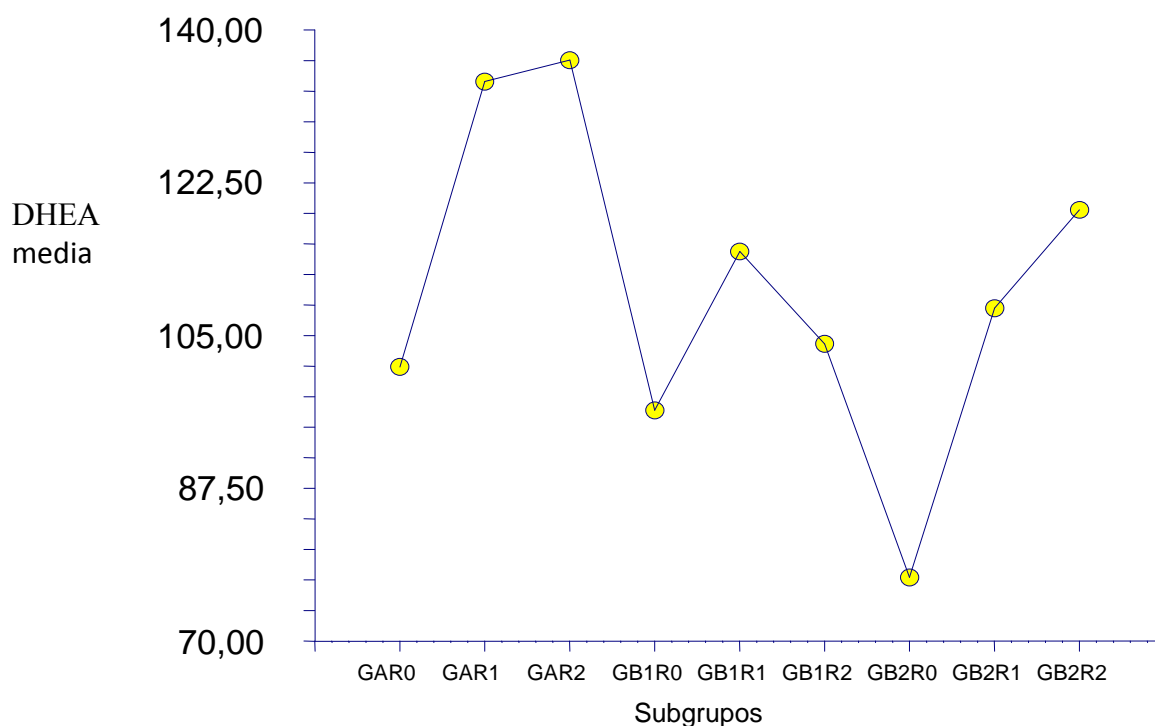


Figura 45. Valores medios de la DHEA en los subgrupos.

9.6. PROLACTINA

La tabla 82 y las figuras 46 y 47 muestran los resultados de la determinación de prolactina en los distintos subgrupos. No hubo diferencias en los niveles de prolactina entre los distintos subgrupos ($p=0.999$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	8,028974		
GAR0	7,870667	0,9740505	7,11
GAR1	7,882	0,8435524	7,28
GAR2	8,235616	0,3744502	6,82
GB1R0	7,8	2,667547	8,01
GB1R1	7,08375	1,886241	7,425
GB1R2	8,050769	0,7398444	6,61
GB2R0	7,677778	1,778365	5,93
GB2R1	7,6225	1,333773	7,155
GB2R2	7,233889	1,257494	6,88

Tabla 82. Resultados de la prolactina en los subgrupos.

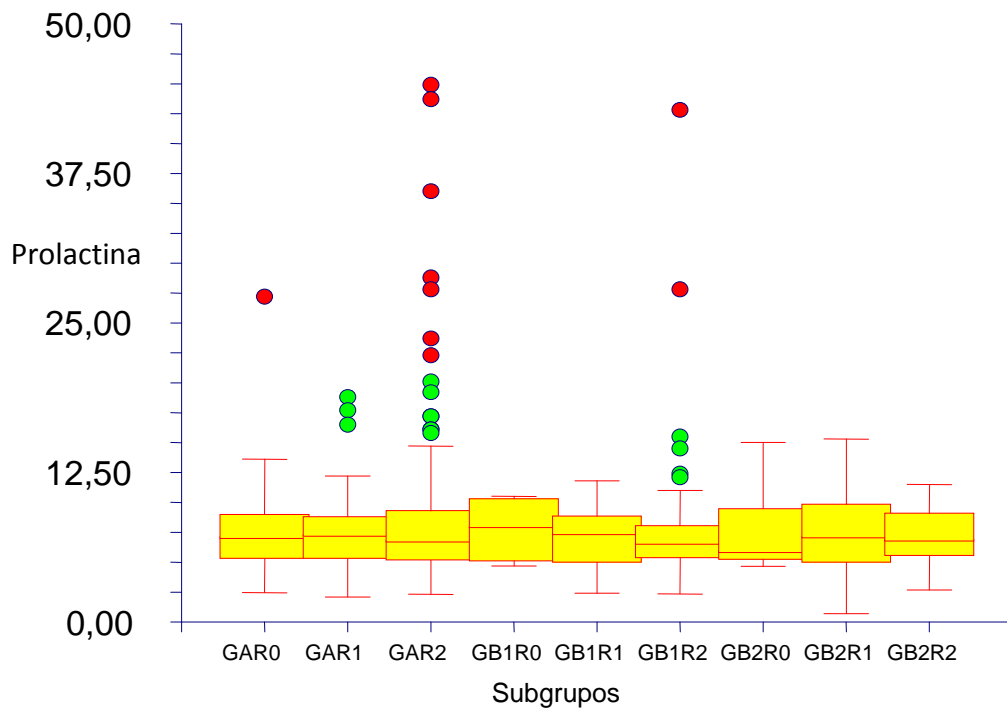


Figura 46. Resultados de la prolactina en los subgrupos.

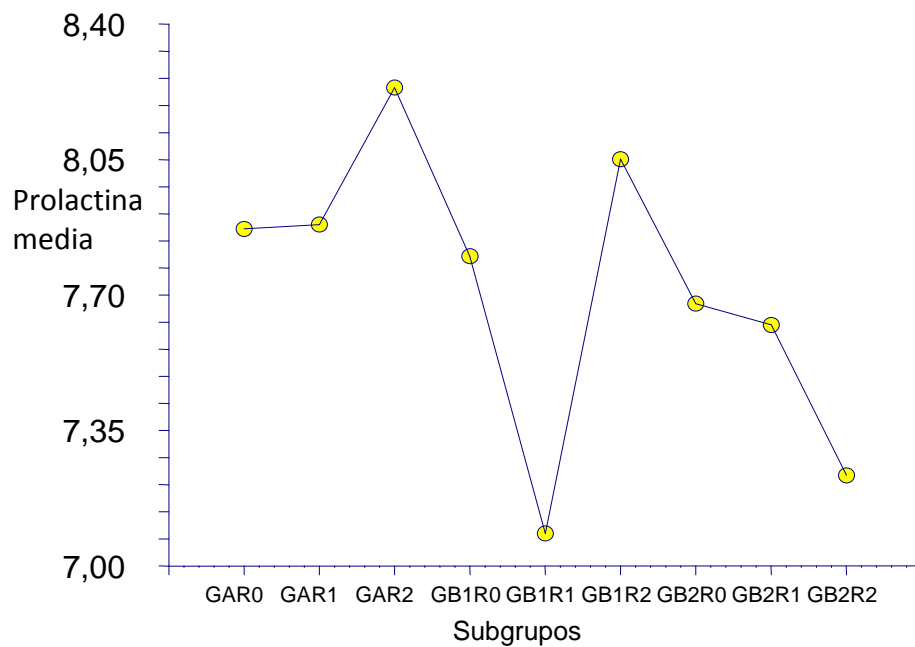


Figura 47. Valores medios de la prolactina en los subgrupos.

9.7. HEMATOCRITO

La tabla 83 y las figuras 48 y 49 muestran los resultados de la determinación del hematocrito en los distintos subgrupos. No hubo diferencias en los niveles del hematocrito entre los distintos subgrupos ($p=0.1890$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	45,53376		
GAR0	45,65807	0,5713786	46,4
GAR1	44,99756	0,4968358	44,8
GAR2	45,83817	0,2211158	45,6
GB1R0	44,3	1,590651	43,8
GB1R1	47,2875	1,12476	46,7
GB1R2	44,79039	0,4411671	45,45
GB2R0	44,36666	1,060434	44,9
GB2R1	44,275	0,7953254	42,7
GB2R2	46,3	0,7113607	46,55

Tabla 83. Resultados del hematocrito en los subgrupos.

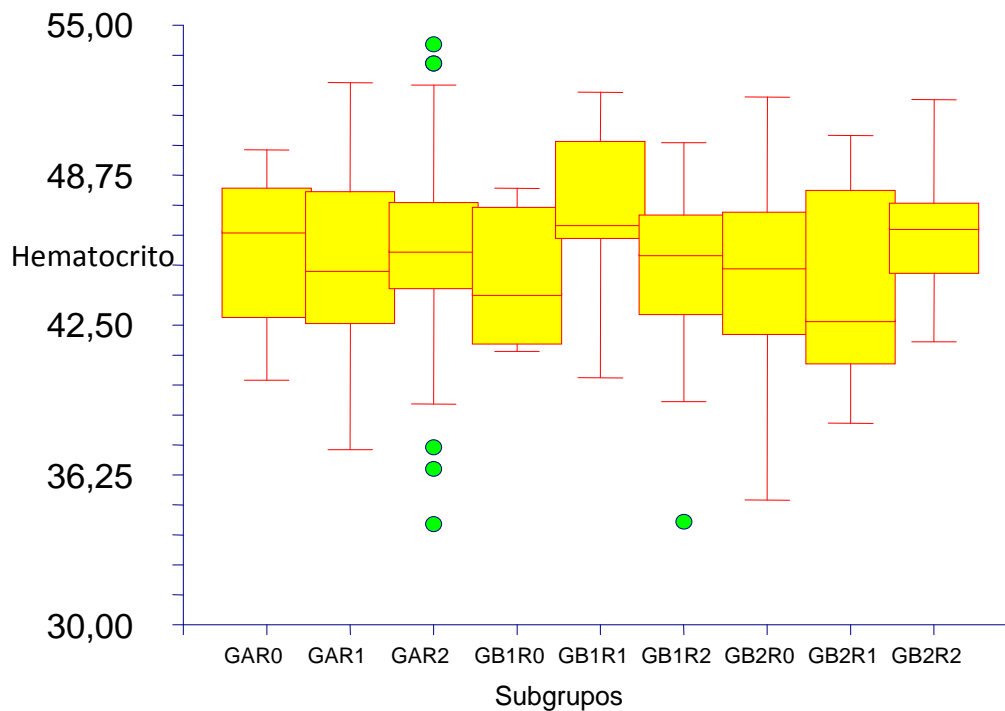


Figura 48. Resultados del hematocrito en los subgrupos.

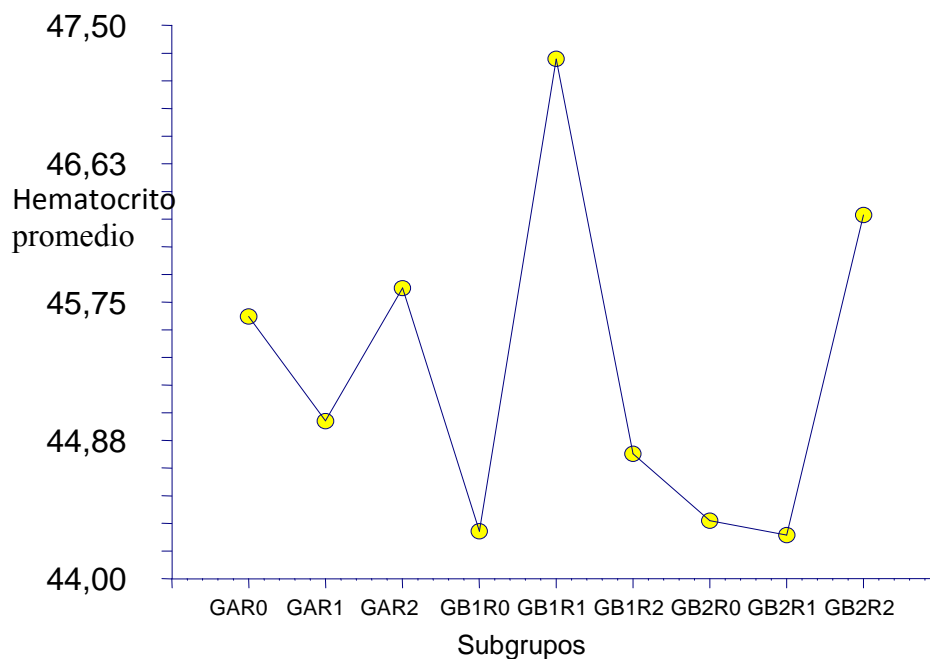


Figura 49. Valores medios del hematocrito en los subgrupos.

9.8. HEMOGLOBINA

La tabla 84 y las figuras 50 y 51 muestran los resultados de la determinación de la hemoglobina (Hb) en los distintos subgrupos. No hubo diferencias en los niveles de Hb entre los distintos subgrupos ($p=0.1986$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	15,39485		
GAR0	15,36774	0,2003147	15,6
GAR1	15,16098	0,1741814	15
GAR2	15,53092	7,751904	15,4
GB1R0	15,1	0,5576524	14,85
GB1R1	15,875	0,3943198	15,9
GB1R2	15,19808	0,1546649	15,35
GB2R0	14,75556	0,3717683	14,8
GB2R1	14,9375	0,2788262	14,85
GB2R2	15,54	0,2493898	15,6

Tabla 84. Resultados de la hemoglobina en los subgrupos.

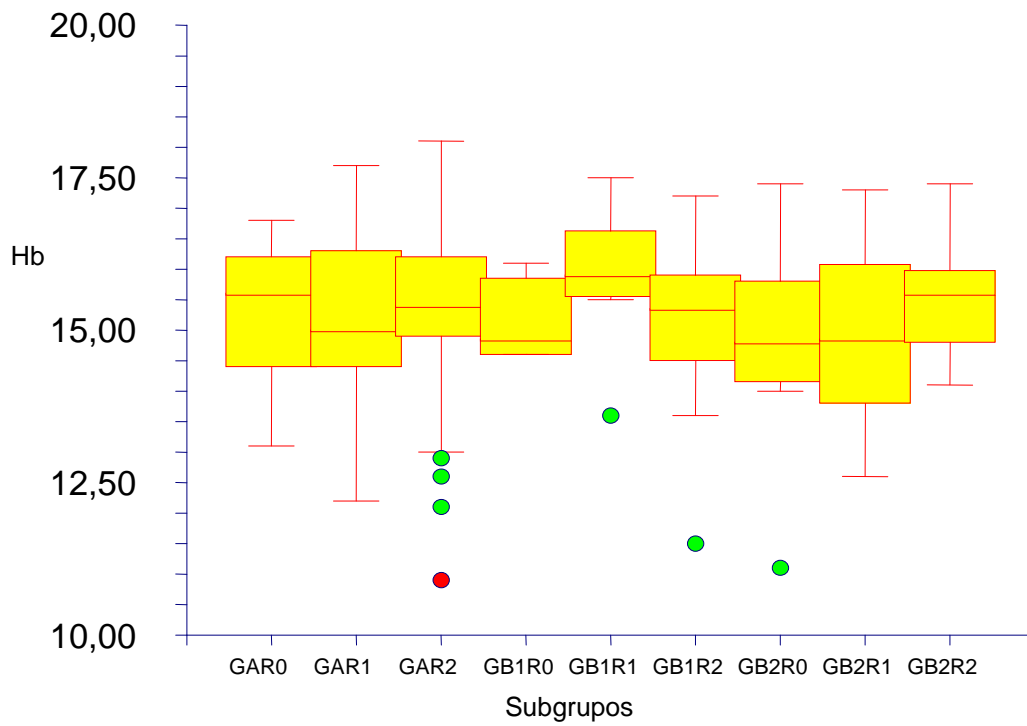


Figura 50. Resultados de la hemoglobina en los subgrupos.

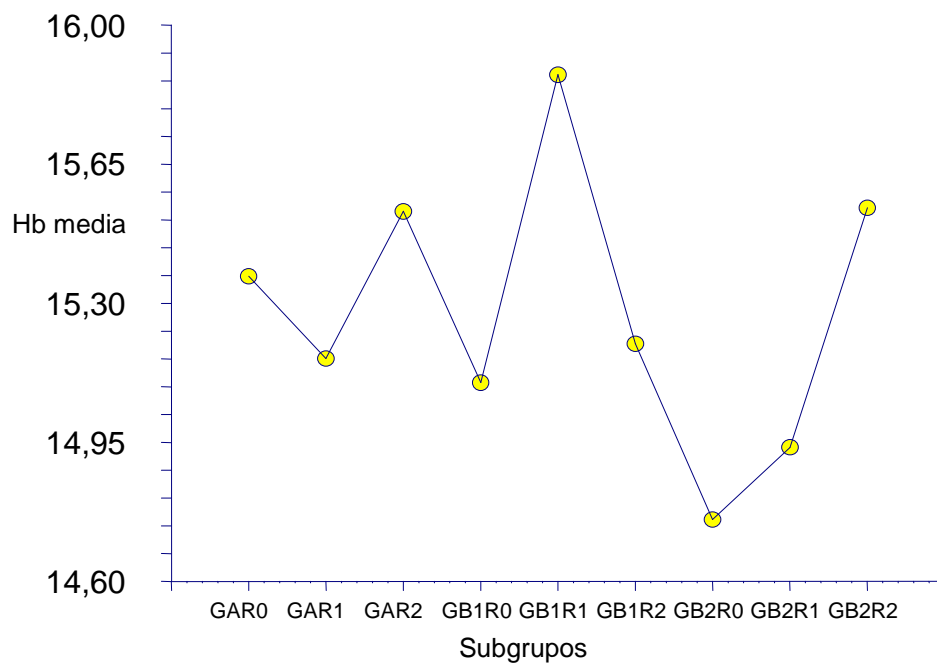


Figura 51. Valores medios de la hemoglobina en los subgrupos.

9.9. PSA TOTAL

La tabla 85 y la figura 52 muestran los resultados de la determinación de la PSA total en los distintos subgrupos. No hubo diferencias en los niveles de PSA total entre los distintos subgrupos ($p=0.3749$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,970065		
GAR0	2,68229	6,782968	1,21
GAR1	2,358785	5,898053	0,972
GAR2	1,589189	2,631279	1,095
GB1R0	1,98125	18,88298	1,2825
GB1R1	1,08225	13,35229	1,048
GB1R2	1,339788	5,237197	0,8575
GB2R0	2,395667	12,58866	2,37
GB2R1	1,3885	9,441491	0,818
GB2R2	1,438	8,444727	0,743

Tabla 85. Resultados del PSA total en los subgrupos.

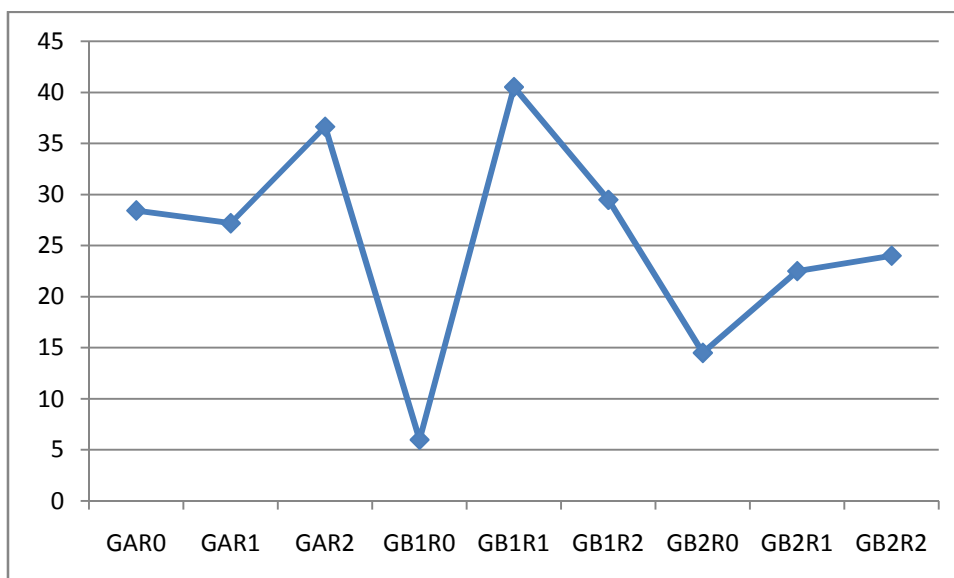


Figura 52. Valores medios del PSA en los subgrupos.

9.10. TESTOSTERONA TOTAL

La tabla 86 y las figuras 53 y 54 muestran los resultados de la determinación de testosterona total en los distintos subgrupos. Los valores en GB1R0, GB1R1 y GB1R2 fueron inferiores ($p=0,0001$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	4,503608		
GAR0	4,384193	0,2878576	3,93
GAR1	4,824146	0,2503033	4,74
GAR2	4,914155	0,111397	4,65
GB1R0	3,3025	0,8013616	2,79
GB1R1	3,38	0,5666482	3,305
GB1R2	2,817115	0,2222577	2,69
GB2R0	4,306667	0,534241	4,12
GB2R1	4,6575	0,4006808	4,335
GB2R2	4,8225	0,3583798	4,745

Tabla 86. Resultados de la testosterona total en los subgrupos.

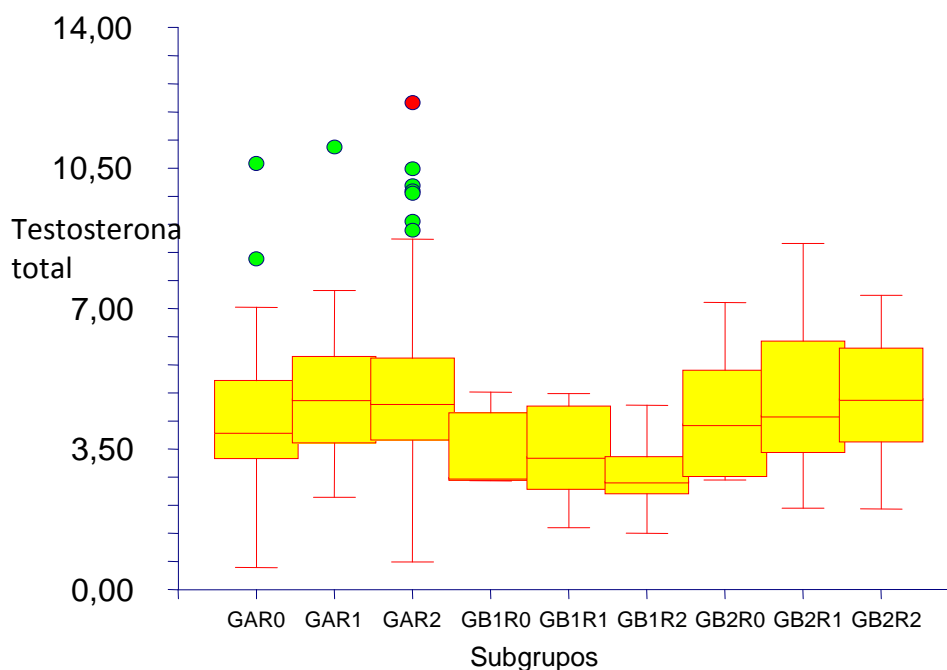


Figura 53. Resultados de la testosterona total en los subgrupos.

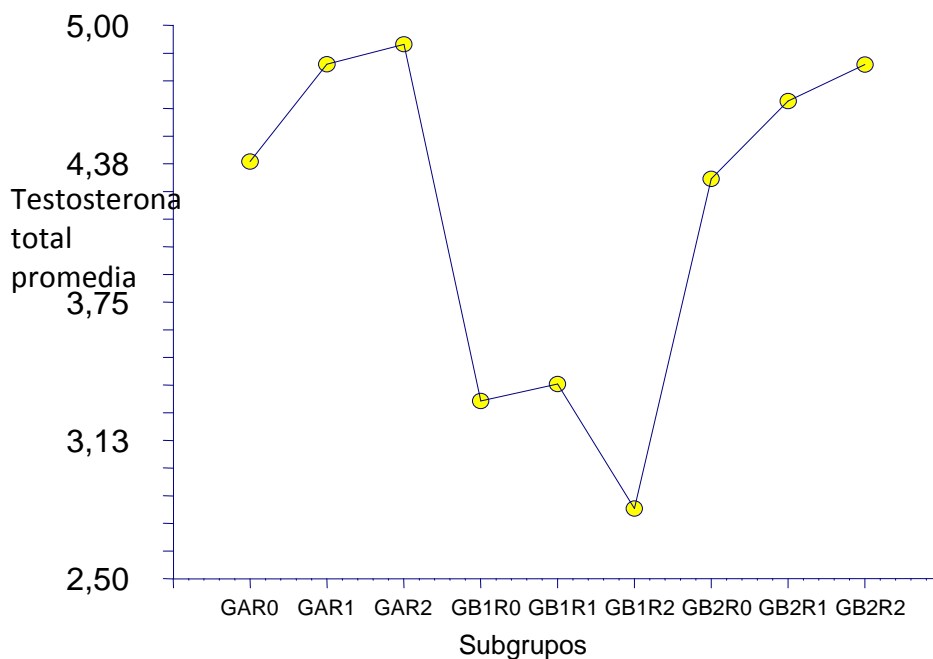


Figura 54. Valores medios de la testosterona total en los subgrupos.

10.11. TESTOSTERONA LIBRE CALCULADA

La tabla 87 y las figuras 55 y 56 muestran los resultados de la determinación de testosterona libre calculada en los distintos subgrupos. Los valores en GB1 fueron inferiores ($p=0,0001$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	8,041443		
GAR0	7,809032	0,4343392	7,74
GAR1	8,596829	0,3776748	8,38
GAR2	8,74628	0,1680834	8,57
GB1R0	5,35	1,209149	6,02
GB1R1	5,98125	0,8549976	6,3
GB1R2	5,4775	0,3353577	5,475
GB2R0	7,34	0,8060995	6,99
GB2R1	7,501875	0,6045746	7,925
GB2R2	8,744	0,5407479	8,595

Tabla 87. Resultados de la testosterona libre calculada en los subgrupos.

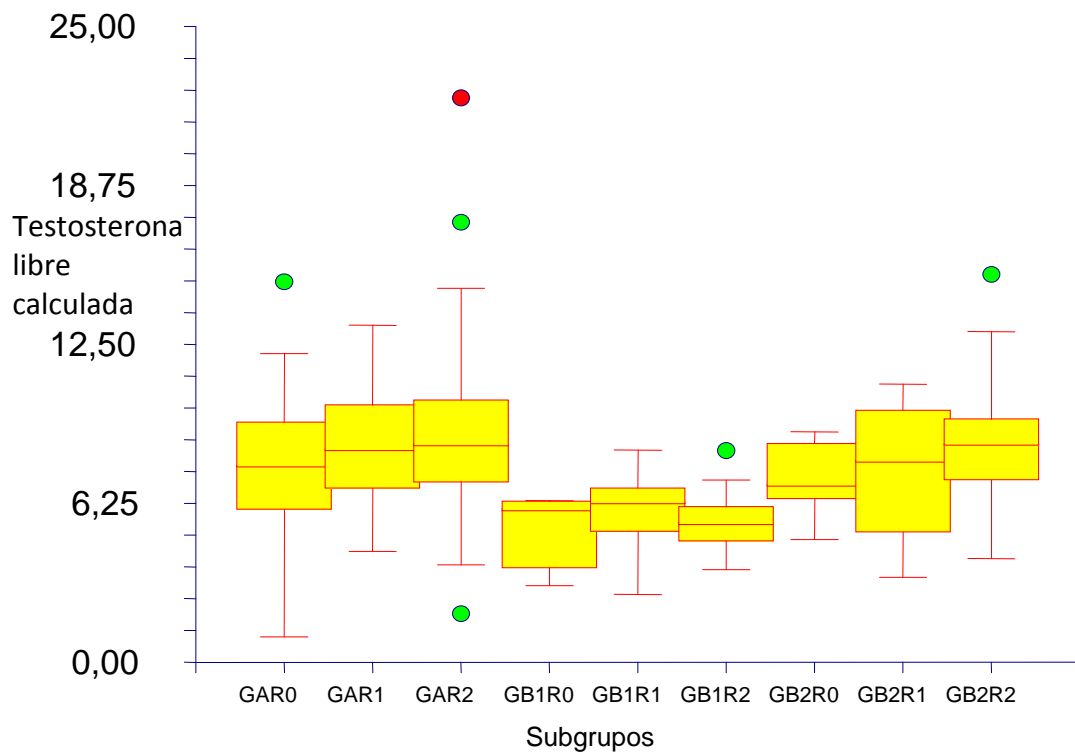


Figura 55. Resultados de la testosterona libre calculada en los subgrupos.

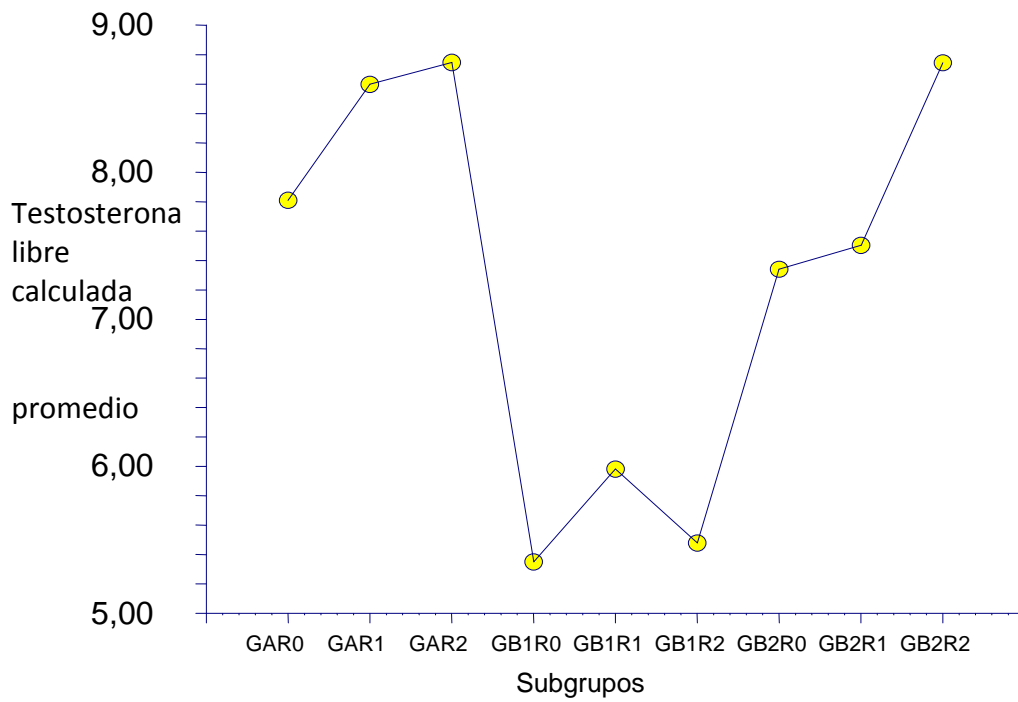


Figura 56. Valores medios de la testosterona libre calculada en los subgrupos.

10. CUESTIONARIOS

10.1. TEST AMS

Se registró el mes en que fue relleno, la puntuación total, la categoría y si era positivo. Se codificó el test AMS categorías: 0=No (<26), 1=Leve (27 a 36), 2=Moderado (37 a 49) y 3=Severo (50 o más). Se codificó test AMS positivo (puntuación total > 26): 0= No 1= Si.

La tabla 88 y las figuras 57 y 58 muestran los resultados del test AMS en los distintos subgrupos. Los valores en GAR2 y GB2R1 fueron inferiores ($p=0,000157$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	36,30882		
GAR0	40,96429	1,671364	40
GAR1	35,75676	1,453949	33
GAR2	34,60989	0,6555628	34
GB1R0	40,33333	5,106101	43
GB1R1	37	3,126835	34,5
GB1R2	40,28261	1,30398	40,5
GB2R0	46,2	3,955168	46
GB2R1	32,21429	2,363665	30,5
GB2R2	36,70588	2,144991	35

Tabla 88. Resultados del test AMS (puntuación total) en los subgrupos.

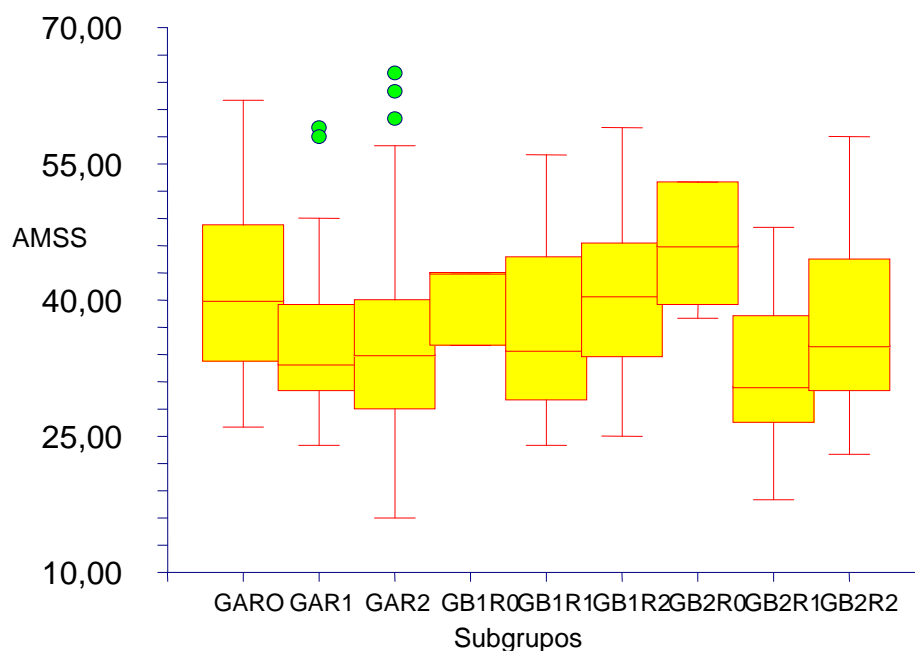


Figura 57. Resultados del test AMS (puntuación total) en los subgrupos.

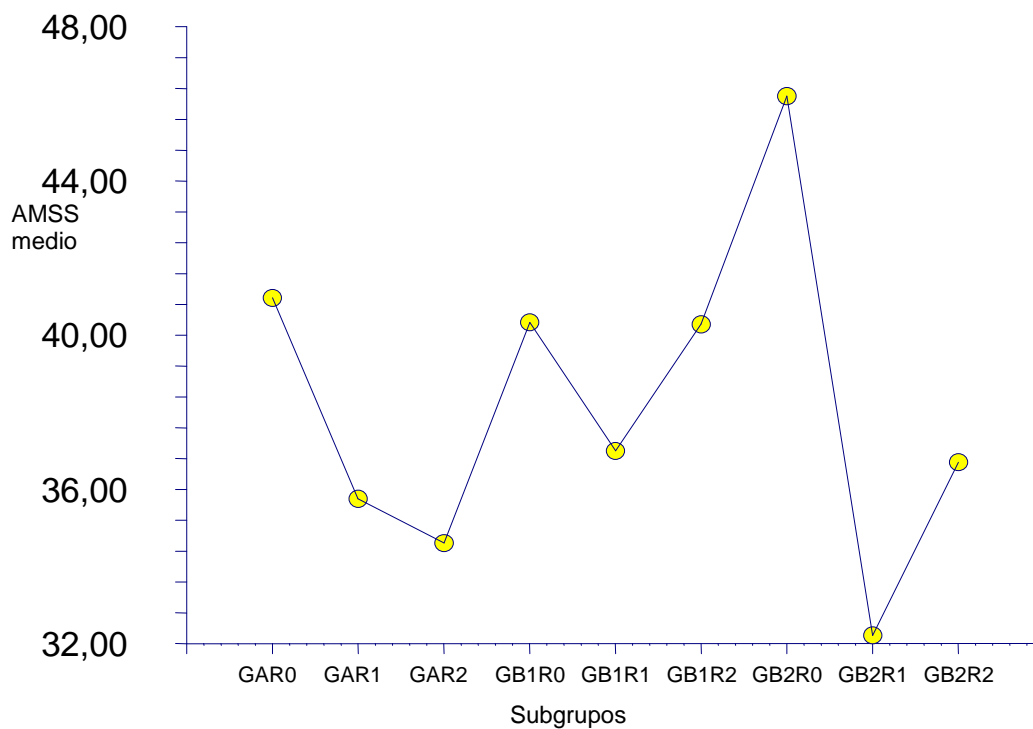


Figura 58. Valores medios del test AMS (puntuación total) en los subgrupos.

La tabla 89 y las figuras 59 y 60 muestran los resultados del test AMS por categorías en los distintos subgrupos. Los valores en GAR2 y GB2R1 fueron inferiores ($p=0,0056$ y $0,0019$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1.40		
GAR0	1.82	0.014	2
GAR1	1.34	0.02	1
GAR2	1.25	0.055	1
GB1R0	2	0.046	2
GB1R1	1.5	0.028	1,5
GB1R2	1.71	0.011	2
GB2R0	1.88	0.026	2
GB2R1	1.25	0.019	1
GB2R2	1.35	0.017	1

Tabla 89. Resultados del test AMS (categorías) en los subgrupos

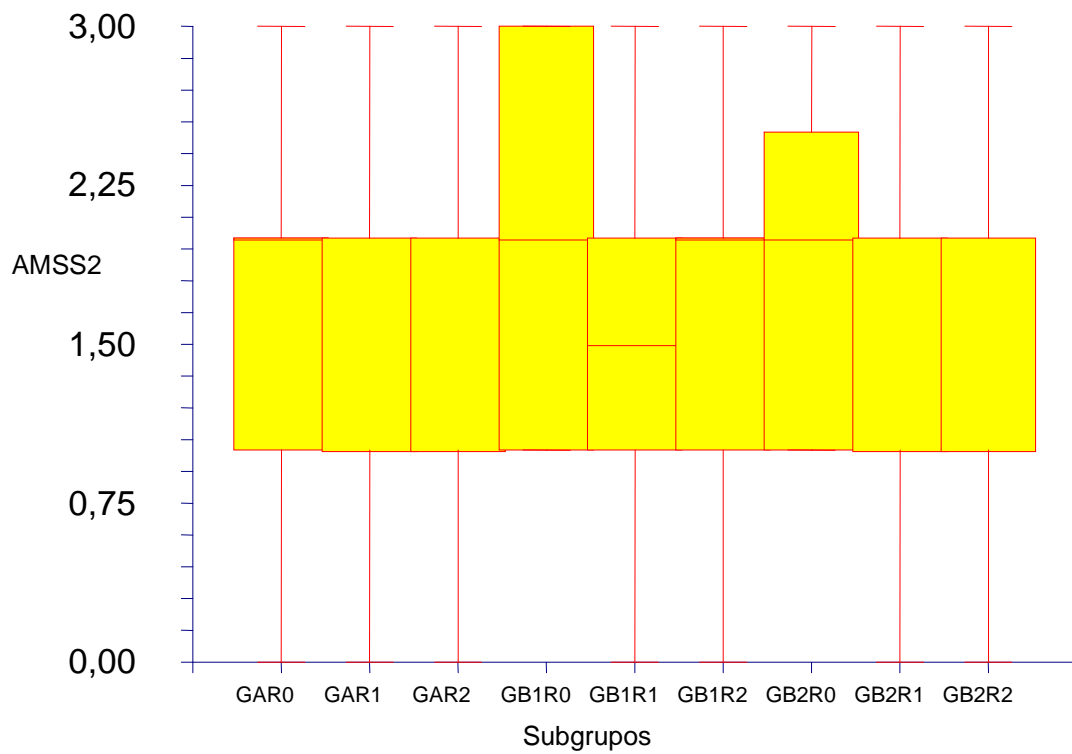


Figura 59. Resultados del test AMS (categorías) en los subgrupos.

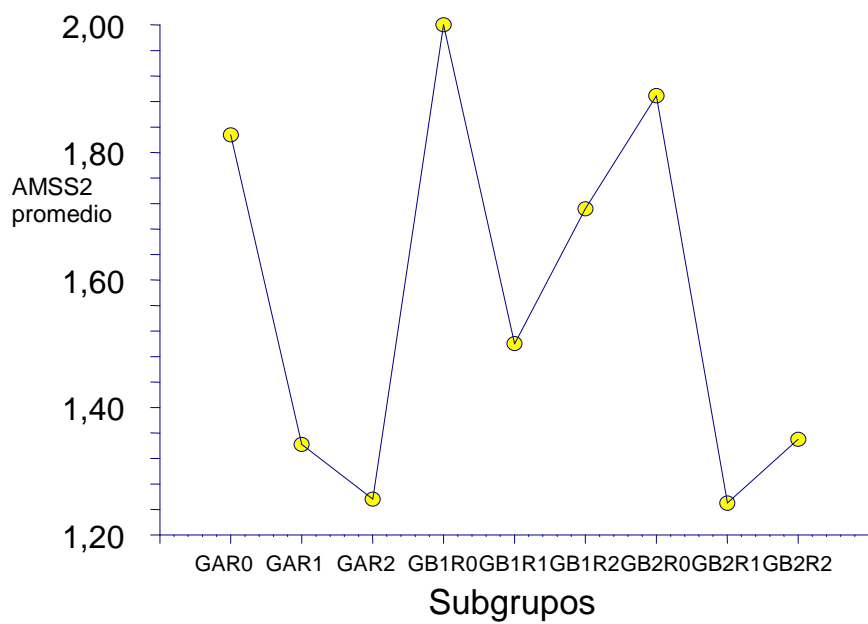


Figura 60. Resultados promedio del test AMS (categorías) en los subgrupos.

Las tablas 90 y 91 muestran los resultados y el análisis de la distribución del resultado del test AMS positivo entre los diferentes subgrupos.

Grupo	Test AMSS			
	Negativo		Positivo	
	n	%	n	%
GAR0	5	7.46	62	92.53
GAR1	7	7.52	86	92.47
GAR2	74	16.93	363	83.06
GB1R0	0	0	13	100
GB1R1	3	13.04	20	86.95
GB1R2	4	3.05	127	96.94
GB2R0	0	0	21	100
GB2R1	10	18.86	43	81.13
GB2R2	8	16	42	84

Tabla 90. Resultados del test AMS (positivo o >26) en los subgrupos.

Subgrupos comparados						p
Subgrupo	Individuos con test AMSS positivo		Subgrupo	Individuos con test AMSS positivo		
	n	%		n	%	
GAR0	62	92.53	GB1R0	13	100	0.5855
GAR0	62	92.53	GB2R0	21	100	0.3323
GB1R0	13	100	GB2R0	21	100	1.0000
GAR1	86	92.47	GB1R1	20	86.95	0.4129
GAR1	86	92.47	GB2R1	43	81.13	0.0586
GB1R1	20	86.95	GB2R1	43	81.13	0.7431
GAR2	363	83.06	GB1R2	127	96.94	0.0001
GAR2	363	83.06	GB2R2	42	84	1.0000
GB1R2	127	96.94	GB2R2	42	84	0.0041

Tabla 91. Análisis del test AMS (positivo o >26) en los subgrupos.

La figura 61 muestra la relación entre la edad y el resultado en el test AMS: pendiente $-0,0628$, correlación $-0,0814$, coeficiente de variación $0,01269$. A mayor edad se encontró un valor más bajo de AMS, pero de forma no significativa ($p=0,0539$).

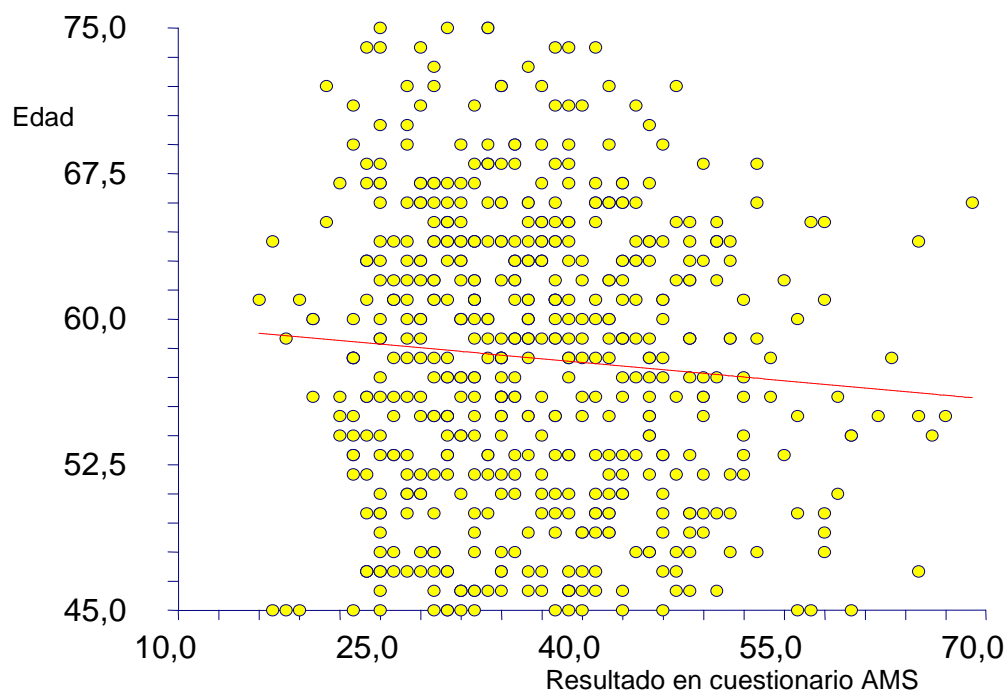


Figura 61. Relación entre la edad y el resultado del test AMS (puntuación total).

10.2. CUESTIONARIO IIEF15

10.2.1. IIEF1

La tabla 92 y las figuras 62 y 63 muestran los resultados de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.1031$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	2,118182		
GAR0	2	0,6137524	1
GAR1	1,454545	0,489605	1
GAR2	2,392857	0,2169942	2
GB1R0	0	1,623836	0
GB1R1	2,75	0,8119181	2
GB1R2	2,473684	0,3725336	3
GB2R0	1	1,148226	1
GB2R1	0,75	0,8119181	0,5
GB2R2	1	0,6629283	1

Tabla 92. Resultados de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

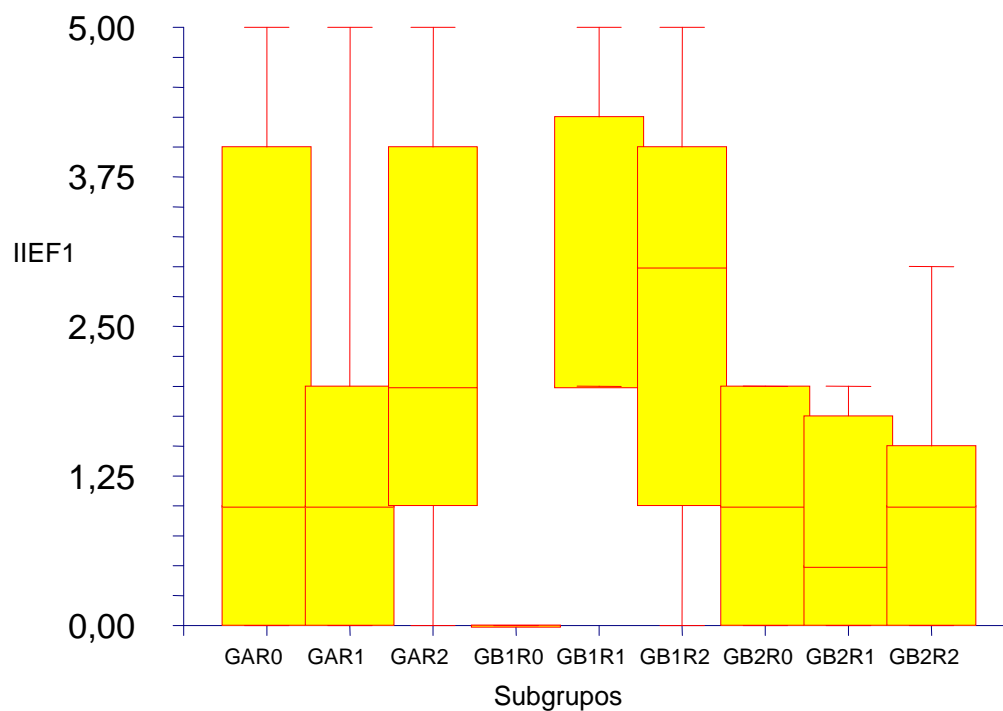


Figura 62. Resultados de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

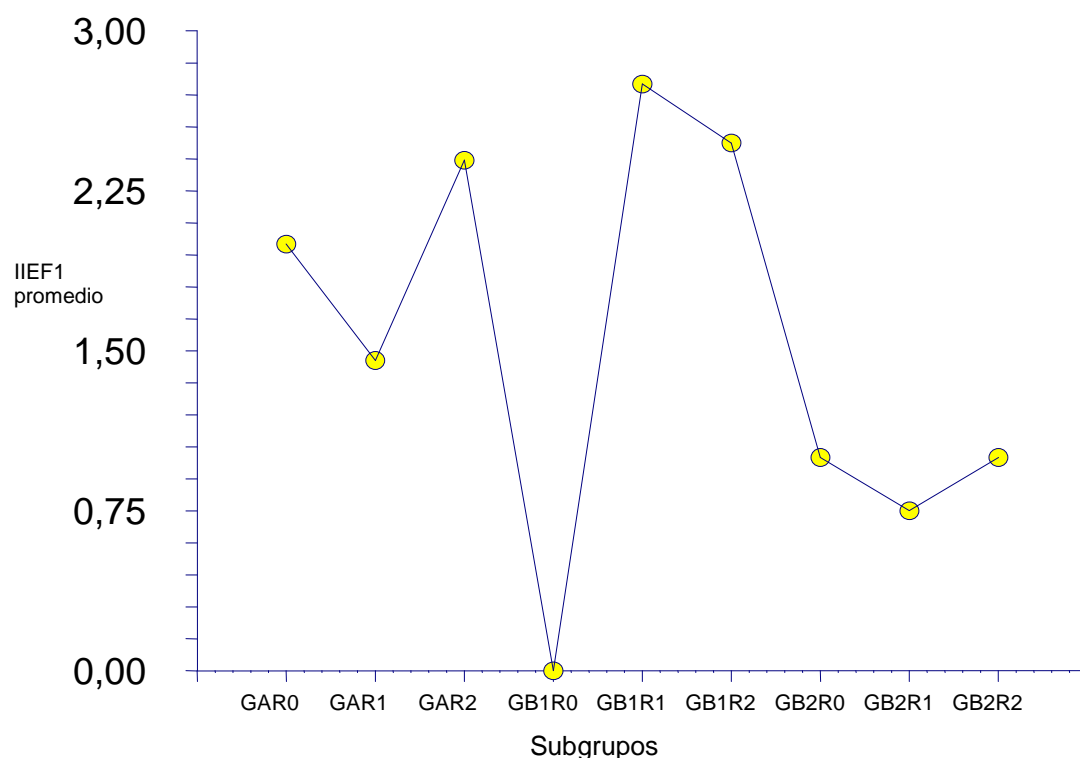


Figura 63. Valores medios de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.2. IIEF2

La tabla 93 y las figuras 64 y 65 muestran los resultados de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.0881$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,790909		
GAR0	1,714286	0,5637386	1
GAR1	1,363636	0,4497079	1
GAR2	2,160714	0,1993117	2
GB1R0	0	1,491512	0
GB1R1	1,75	0,7457561	2
GB1R2	1,789474	0,3421764	2
GB2R0	0,5	1,054658	0,5
GB2R1	0,25	0,7457561	0
GB2R2	1	0,6089073	1

Tabla 93. Resultados de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

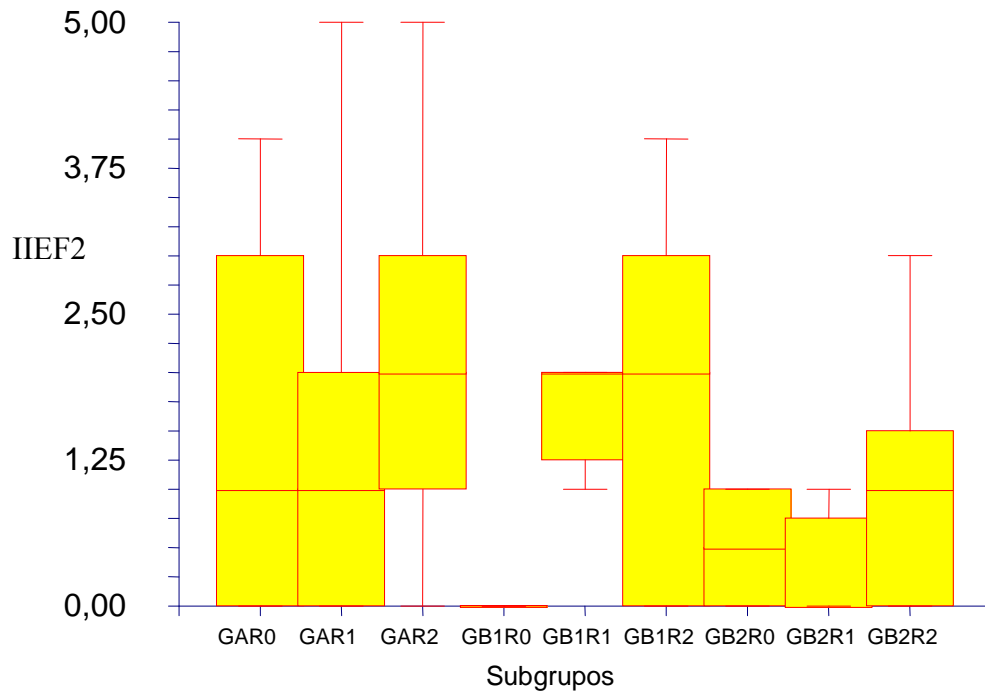


Figura 64. Resultados de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

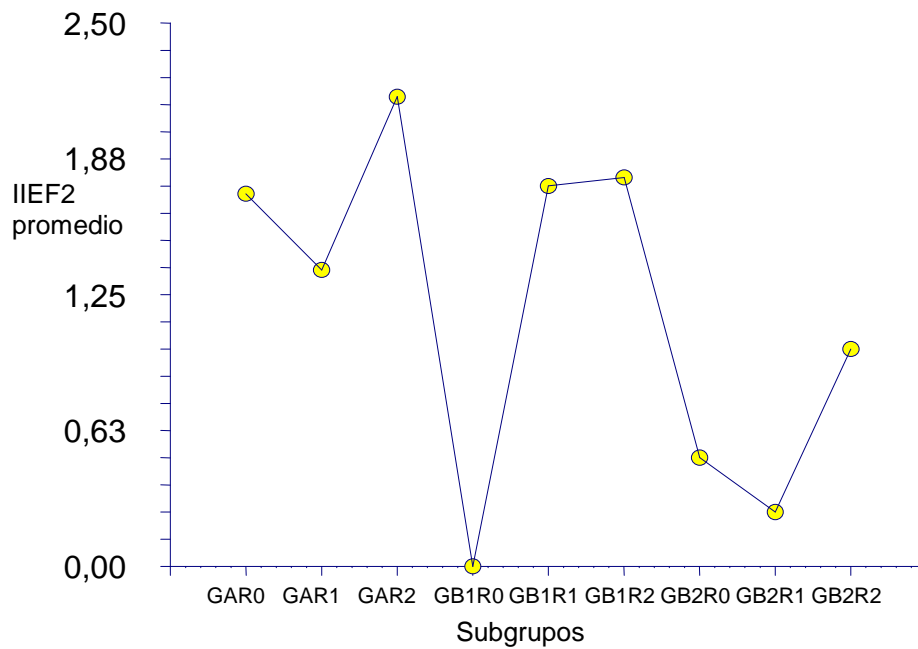


Figura 65. Valores medios de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.3. IIEF3

La tabla 94 y las figuras 66 y 67 muestran los resultados de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. Los valores en GB1R0, GB2R0 y GB2R1 fueron inferiores ($p=0,04960$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,890909		
GAR0	1,714286	0,6028949	1
GAR1	1,454545	0,4809438	1
GAR2	2,303571	0,2131555	2
GB1R0	0	1,59511	0
GB1R1	4	3,25	3
GB1R2	19	1,526316	1
GB2R0	0,5	1,127913	0,5
GB2R1	0,5	0,797555	0,5
GB2R2	1	0,651201	1

Tabla 94. Resultados de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

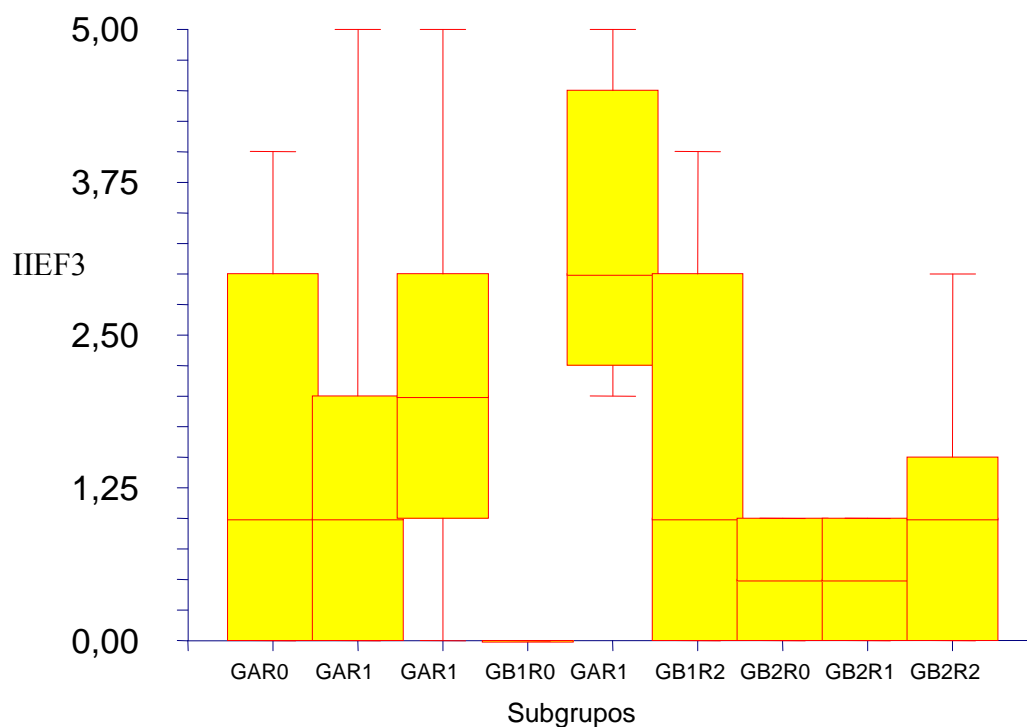


Figura 66. Resultados de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

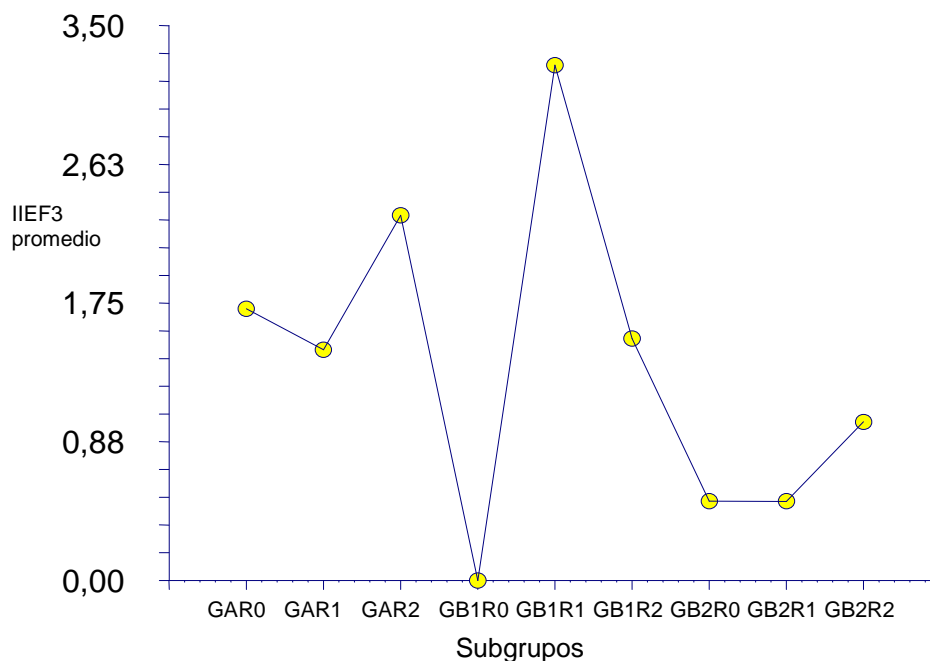


Figura 67. Valores medios de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.4. IIEF4

La tabla 95 y las figuras 68 y 69 muestran los resultados de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.3530$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,472727		
GAR0	1,285714	0,5301448	1
GAR1	1,090909	0,4229093	1
GAR2	1,785714	0,1874345	1
GB1R0	0	1,402631	0
GB1R1	1,75	0,7013156	2
GB1R2	1,315789	0,3217857	1
GB2R0	0,5	0,9918101	0,5
GB2R1	0,75	0,7013156	0,5
GB2R2	0,8333333	0,5726218	1

Tabla 95. Resultados de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

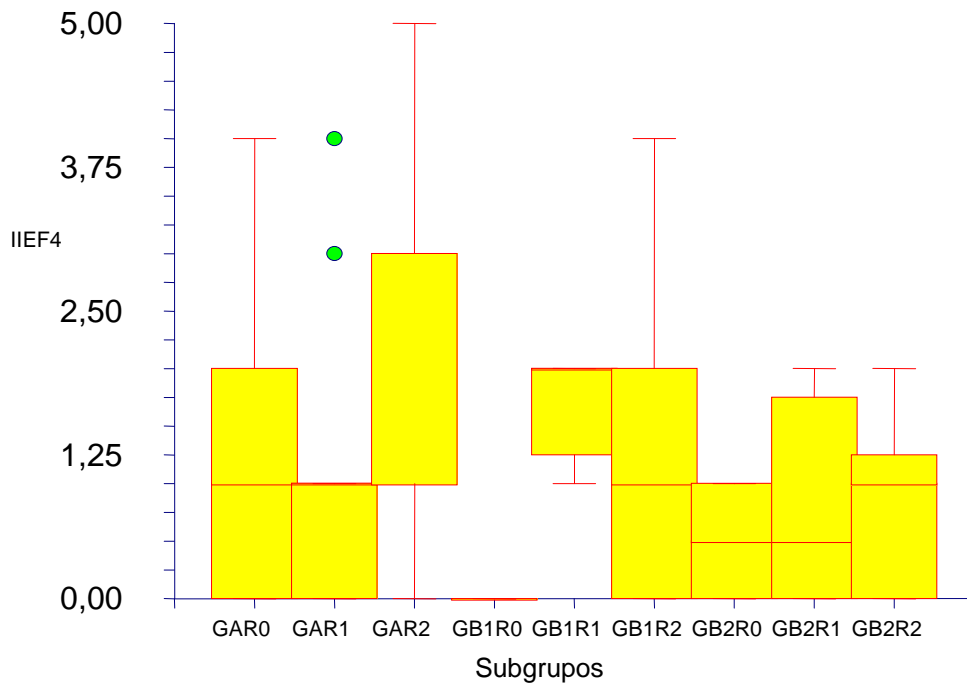


Figura 68. Resultados de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

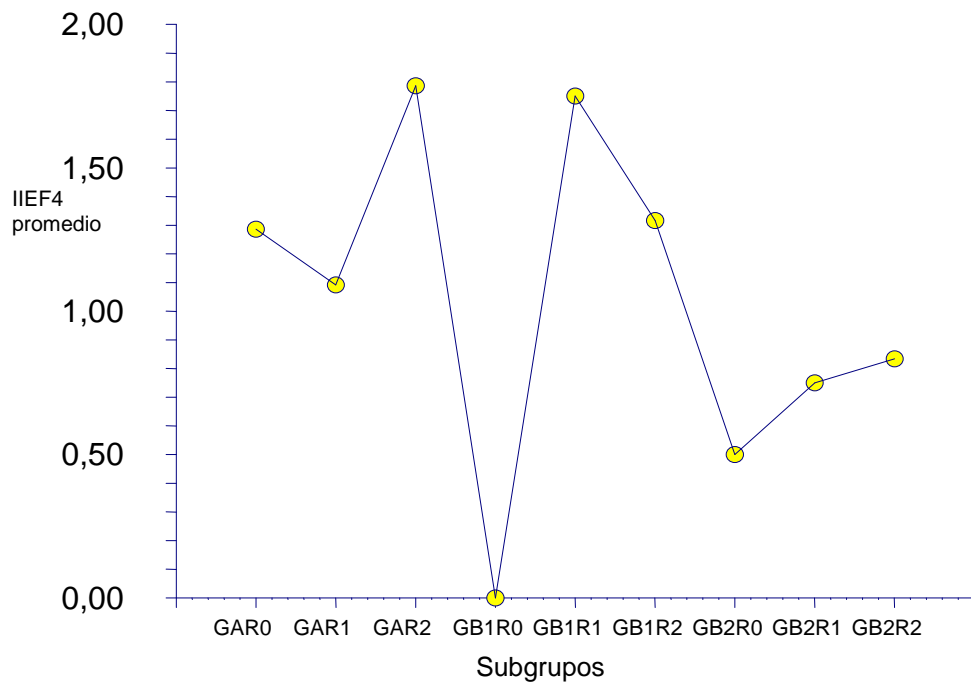


Figura 69. Valores medios de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.5. IIEF5

La tabla 96 y las figuras 70 y 71 muestran los resultados de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.2364$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,790909		
GAR0	1,428571	0,6462212	1
GAR1	1,272727	0,5155061	1
GAR2	2,107143	0,2284737	2
GB1R0	0	1,709741	0
GB1R1	2,25	0,8548703	2,5
GB1R2	1,210526	0,3922414	1
GB2R0	2	1,208969	2
GB2R1	0,75	0,8548703	0,5
GB2R2	2,666667	0,6979986	1

Tabla 96. Resultados de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

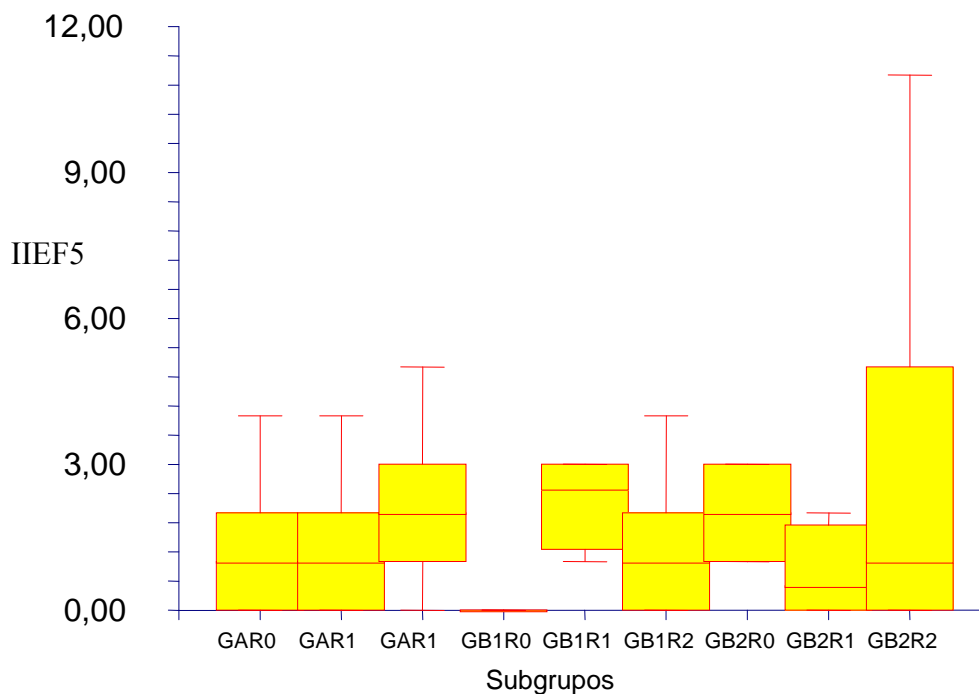


Figura 70. Resultados de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

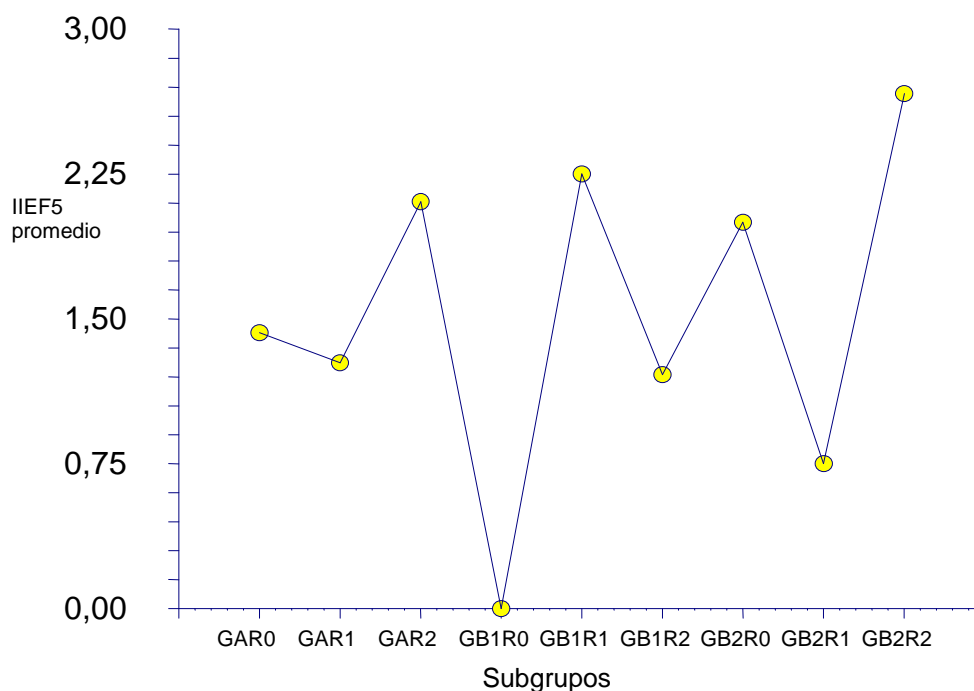


Figura 71. Valores medios de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.6. IIEF6

La tabla 97 y las figuras 72 y 73 muestran los resultados de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.3610$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,53211		
GAR0	1,428571	0,4658091	1
GAR1	1,272727	0,3715871	1
GAR2	1,8	0,1661788	2
GB1R0	0	1,232415	0
GB1R1	1,5	0,6162075	1,5
GB1R2	1,315789	0,2827354	1
GB2R0	0,5	0,8714491	0,5
GB2R1	1,75	0,6162075	1,5
GB2R2	0,8333333	0,5031314	0,5

Tabla 97. Resultados de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

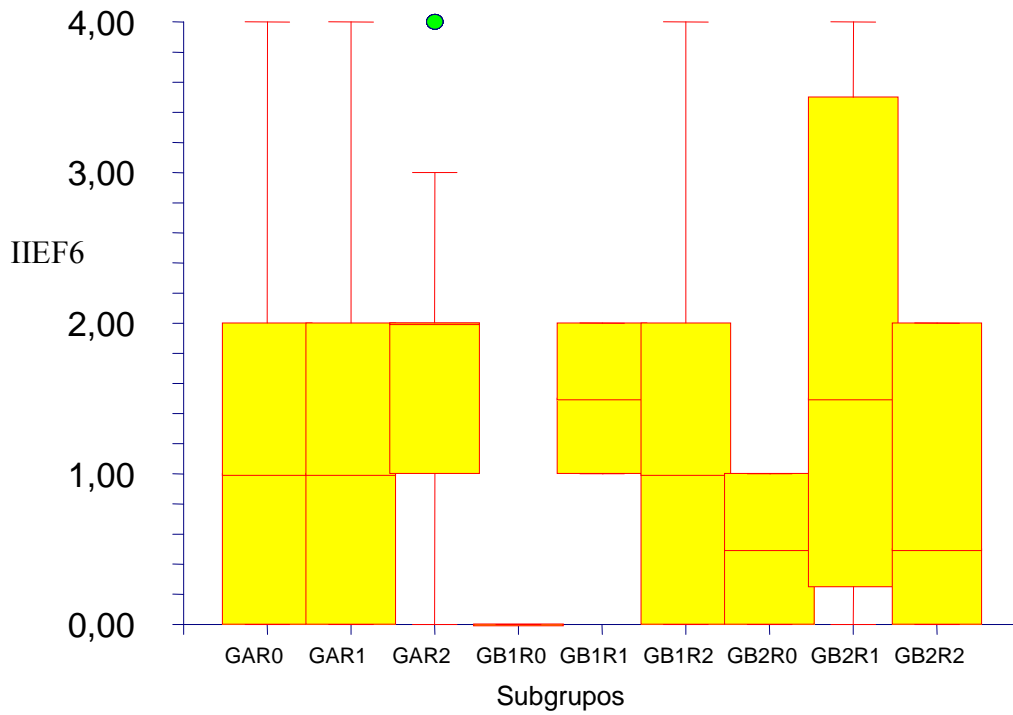


Figura 72. Resultados de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

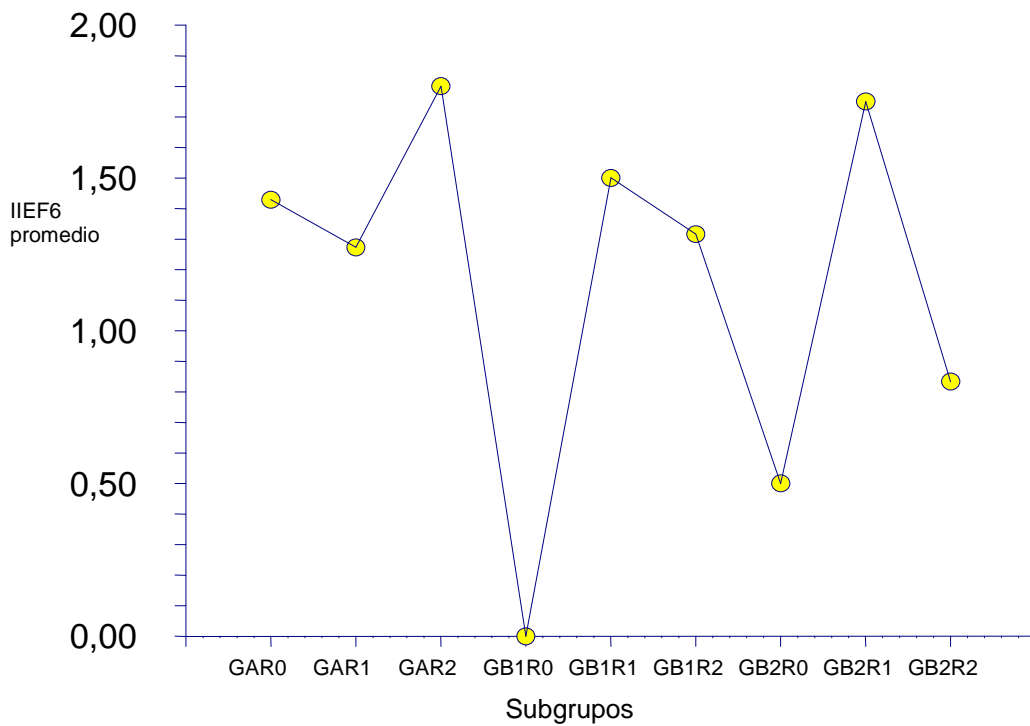


Figura 73. Valores medios de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.7. IIEF7

La tabla 98 y las figuras 74 y 75 muestran los resultados de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. Los valores en GB1R1 fueron superiores ($p=0,01348$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,899083		
GAR0	1,714286	0,5845031	2
GAR1	1,545455	0,4662721	1
GAR2	2,363636	0,2085232	2
GB1R0	0	1,54645	0
GB1R1	3,75	0,7732248	4
GB1R2	1,263158	0,3547799	1
GB2R0	0,5	1,093505	0,5
GB2R1	1	0,7732248	1
GB2R2	0,6666667	0,6313354	0,5

Tabla 98. Resultados de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

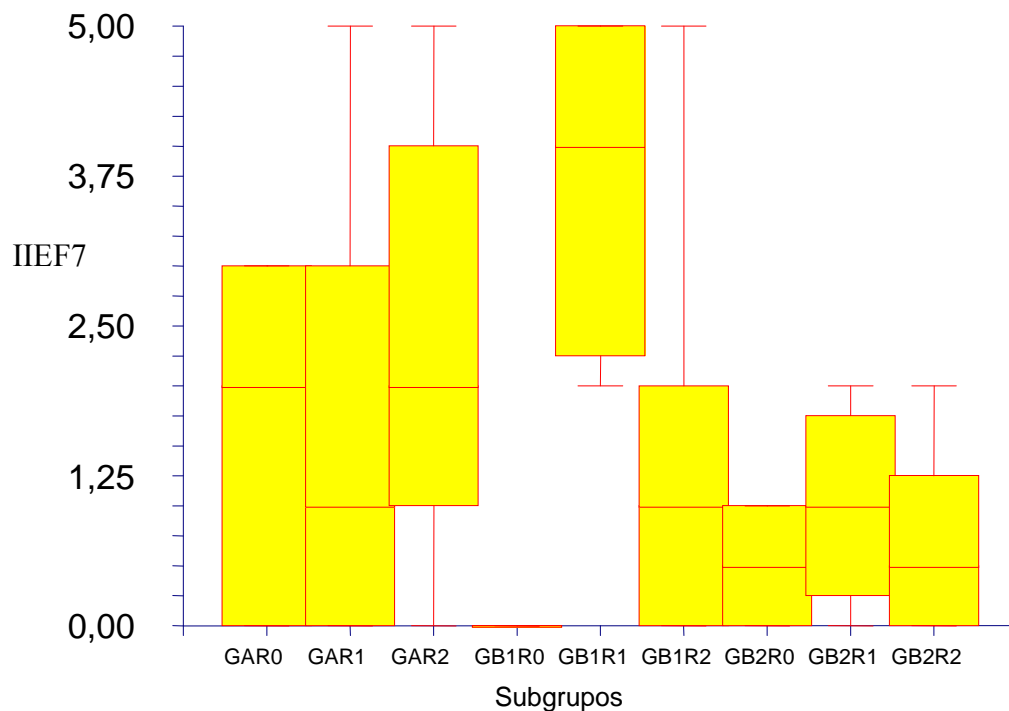


Figura 74. Resultados de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

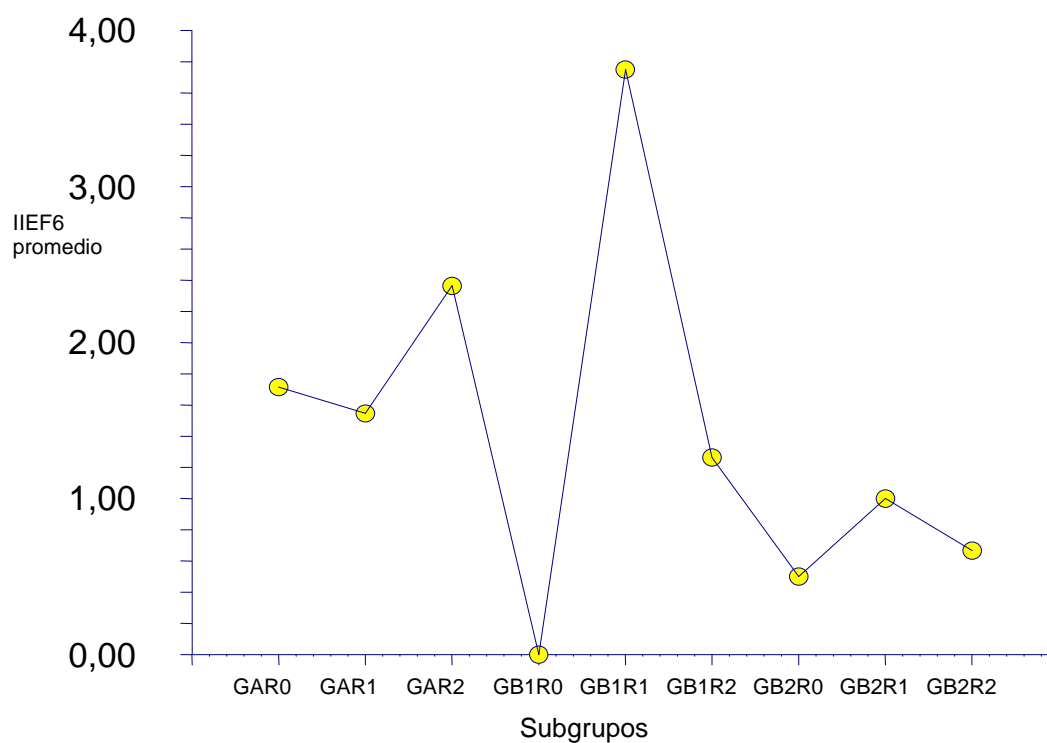


Figura 75. Valores medios de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.8. IIEF8

La tabla 99 y las figuras 76 y 77 muestran los resultados de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.4469$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,889908		
GAR0	1,714286	0,5368785	2
GAR1	1,909091	0,4282808	2
GAR2	2,127273	0,191533	2
GB1R0	0	1,420447	0
GB1R1	2,5	0,7102234	2,5
GB1R2	1,473684	0,3258729	2
GB2R0	1	1,004408	1
GB2R1	2,25	0,7102234	2,5
GB2R2	1,166667	0,579895	1

Tabla 99. Resultados de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

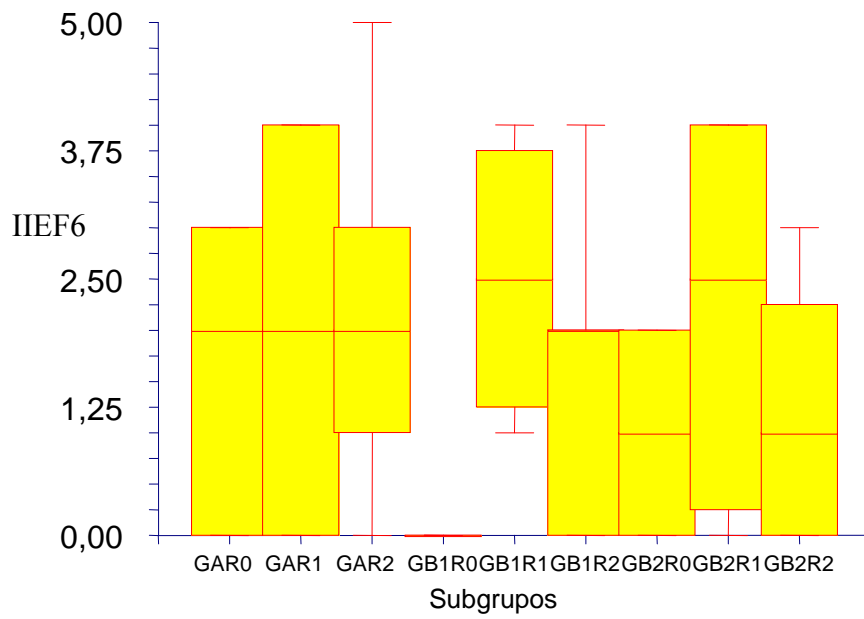


Figura 76. Resultados de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

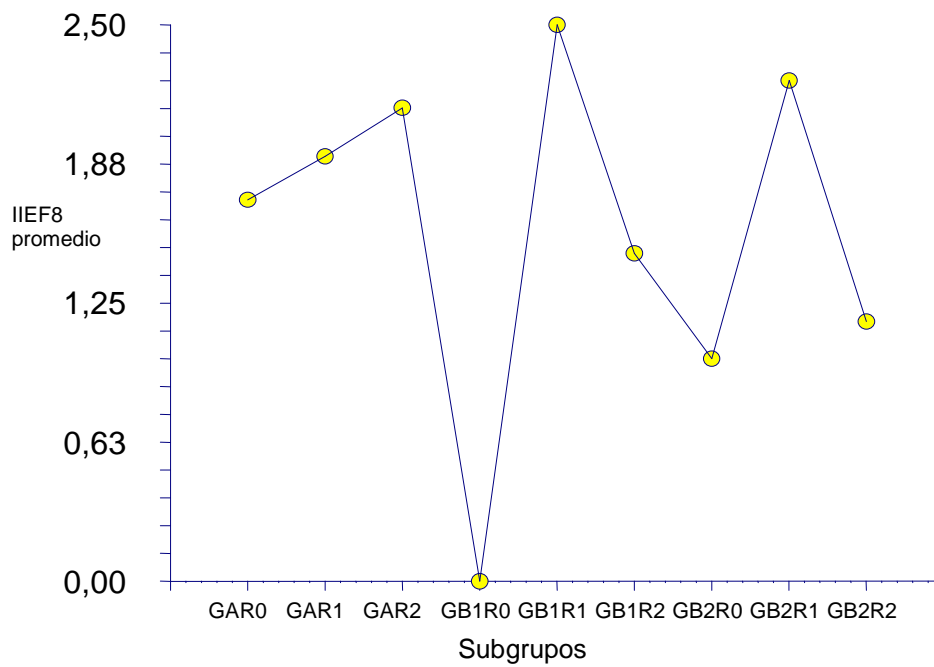


Figura 77. Valores medios de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.9. IIEF9

La tabla 100 y las figuras 78 y 79 muestran los resultados de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.4163$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	2,853211		
GAR0	2,857143	0,743022	3
GAR1	2,272727	0,5927265	1
GAR2	3,090909	0,2650754	3
GB1R0	0	1,965852	0
GB1R1	3,5	0,9829258	3,5
GB1R2	3,105263	0,4509973	4
GB2R0	1	1,390067	1
GB2R1	1,25	0,9829258	0
GB2R2	2,666667	0,8025555	3

Tabla 100. Resultados de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

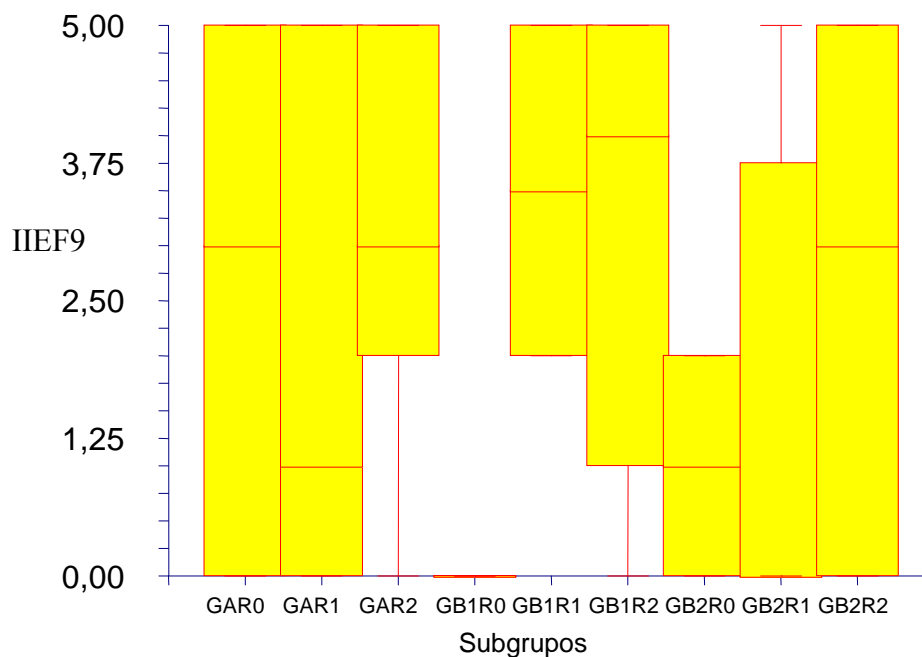


Figura 78. Resultados de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

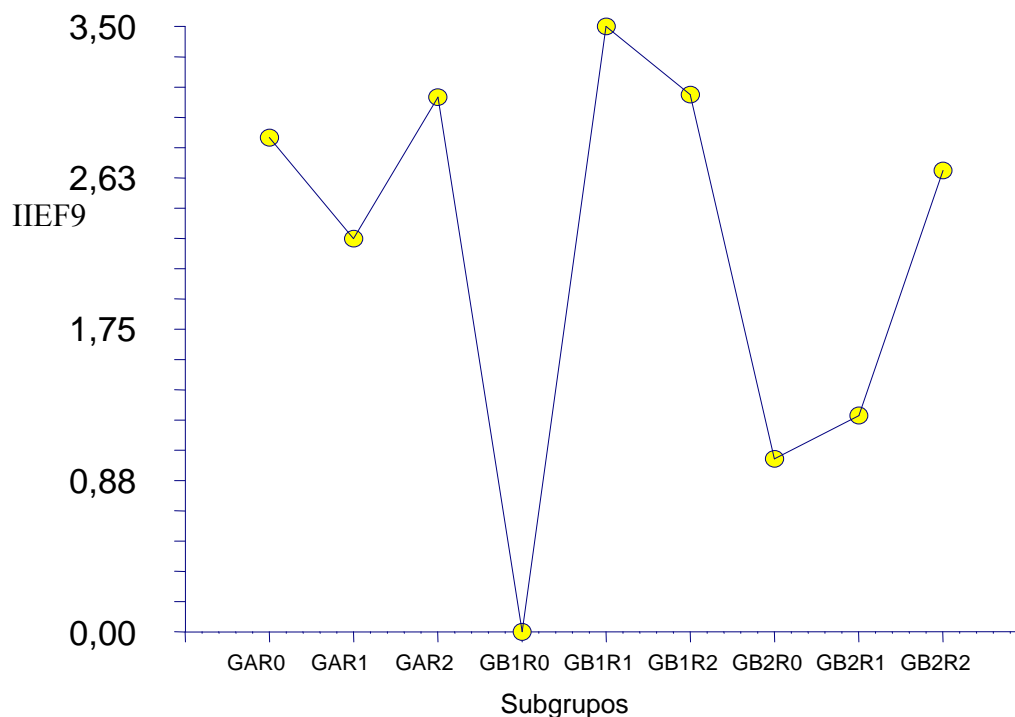


Figura 79. Valores medios de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.10. IIEF10

La tabla 101 y las figuras 80 y 81 muestran los resultados de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.6009$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	2,770642		
GAR0	2,571429	0,7334042	3
GAR1	2,363636	0,5850541	1
GAR2	2,945455	0,2616442	3
GB1R0	0	1,940405	0
GB1R1	4	0,9702025	4,5
GB1R2	2,631579	0,4451594	2
GB2R0	1	1,372074	1
GB2R1	2,5	0,9702025	2,5
GB2R2	3	0,792167	4

Tabla 101. Resultados de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

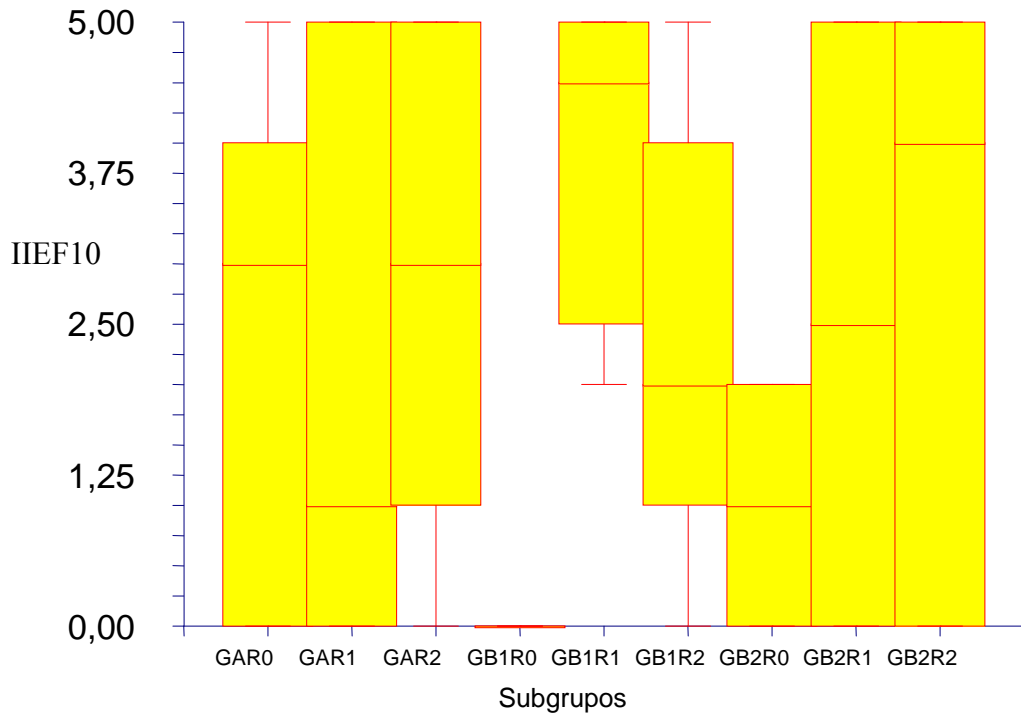


Figura 80. Resultados de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

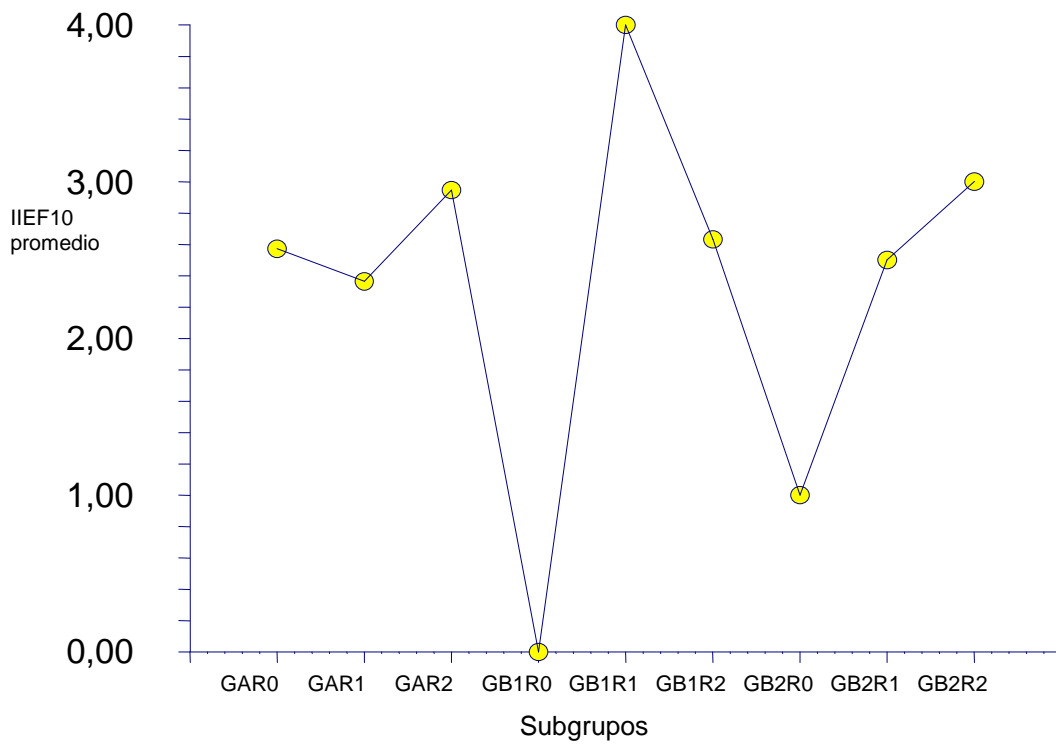


Figura 81. Valores medios de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.11. IIEF11

La tabla 102 y las figuras 82 y 83 muestran los resultados de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.5478$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	3,284404		
GAR0	2,428571	1,210761	2
GAR1	3	0,9658529	3
GAR2	3,763636	0,4319426	3
GB1R0	2	3,203372	2
GB1R1	3	1,601686	3
GB1R2	2,736842	0,7349039	3
GB2R0	2	2,265126	2
GB2R1	3	1,601686	3
GB2R2	3,166667	1,307771	4

Tabla 102. Resultados de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

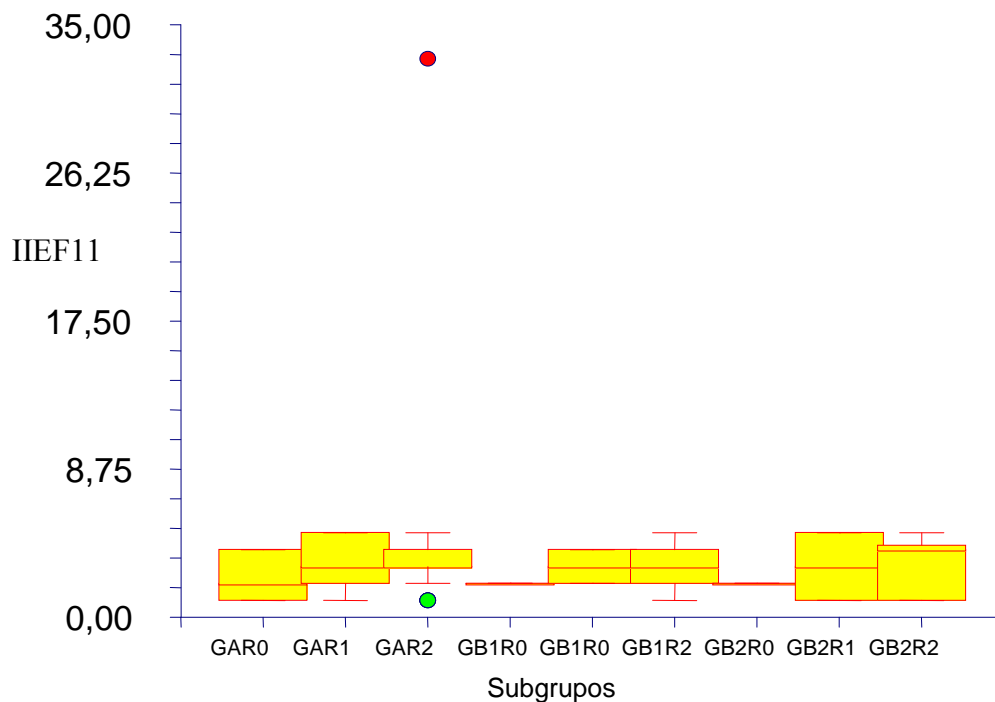


Figura 82. Resultados de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

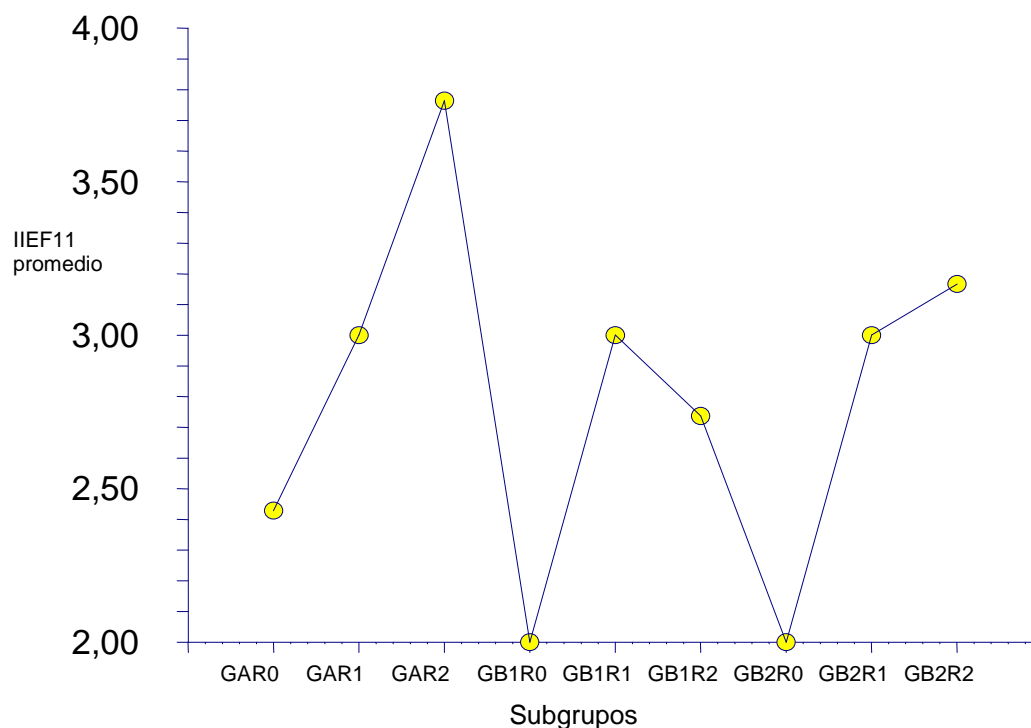


Figura 83. Valores medios de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.12. IIEF12

La tabla 103 y las figuras 84 y 85 muestran los resultados de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.2508$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	2,926605		
GAR0	2,142857	0,8233013	2
GAR1	4,272727	0,6567672	3
GAR2	3	0,2937152	3
GB1R0	1	2,178251	1
GB1R1	3	1,089125	3
GB1R2	2,684211	0,499725	2
GB2R0	1,5	1,540256	1,5
GB2R1	2	1,089125	1,5
GB2R2	2,833333	0,8892671	3,5

Tabla 103. Resultados de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

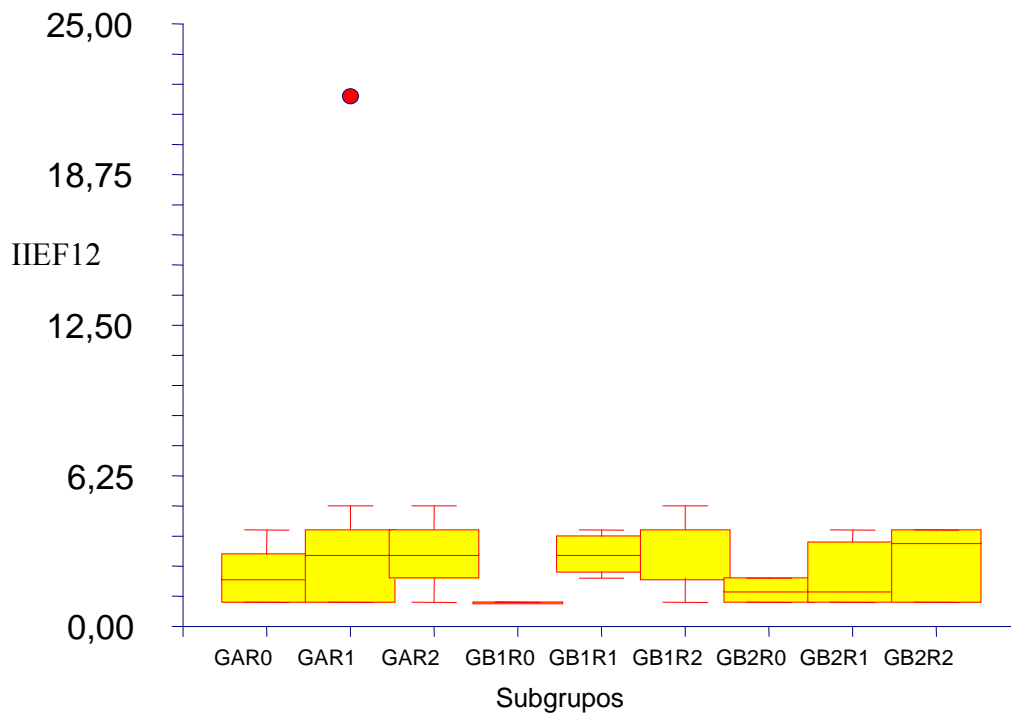


Figura 84. Resultados de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

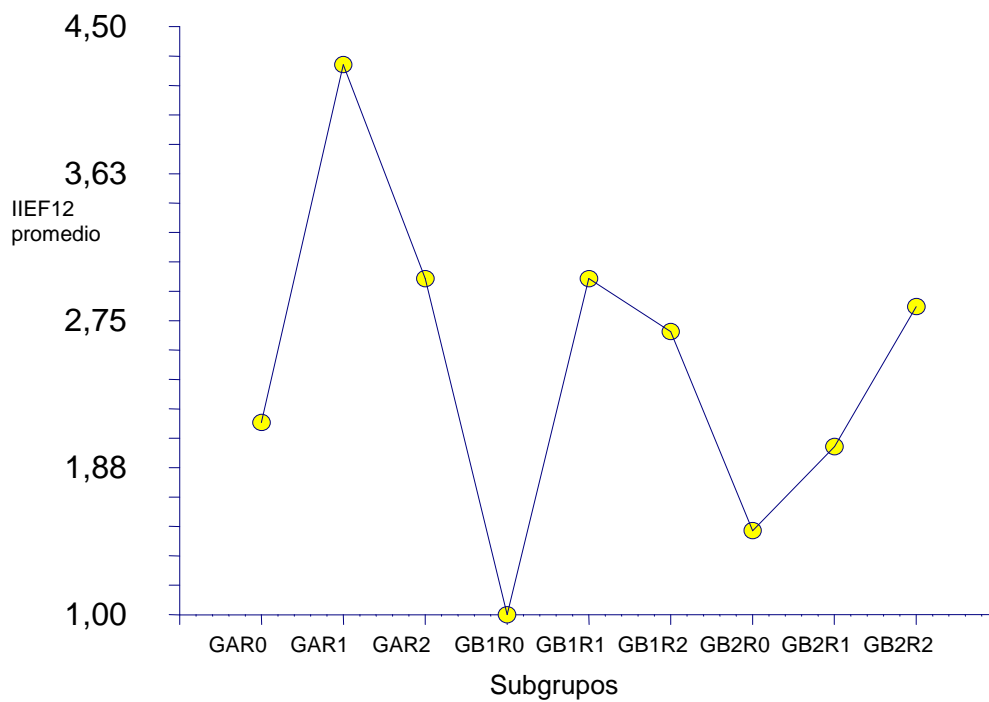


Figura 85. Valores medios de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.13. IIEF13

La tabla 104 y las figuras 86 y 87 muestran los resultados de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. Los valores en GAR2 y GB1R1 fueron superiores ($p=0,000157$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	2,449541		
GAR0	1,428571	1,606985	1
GAR1	2	1,28193	2
GAR2	3,163636	0,5732967	2
GB1R0	1	4,251682	1
GB1R1	3	2,125841	3
GB1R2	1,684211	0,9754028	1
GB2R0	1	3,006393	1
GB2R1	1,5	2,125841	1,5
GB2R2	1,333333	1,735742	1

Tabla 104. Resultados de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

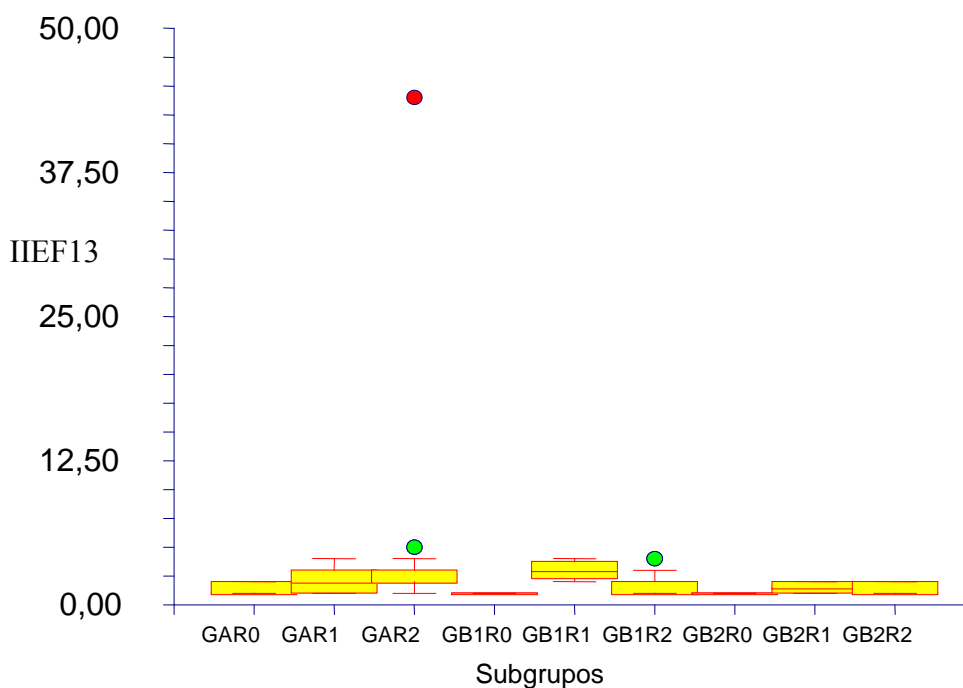


Figura 86. Resultados de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

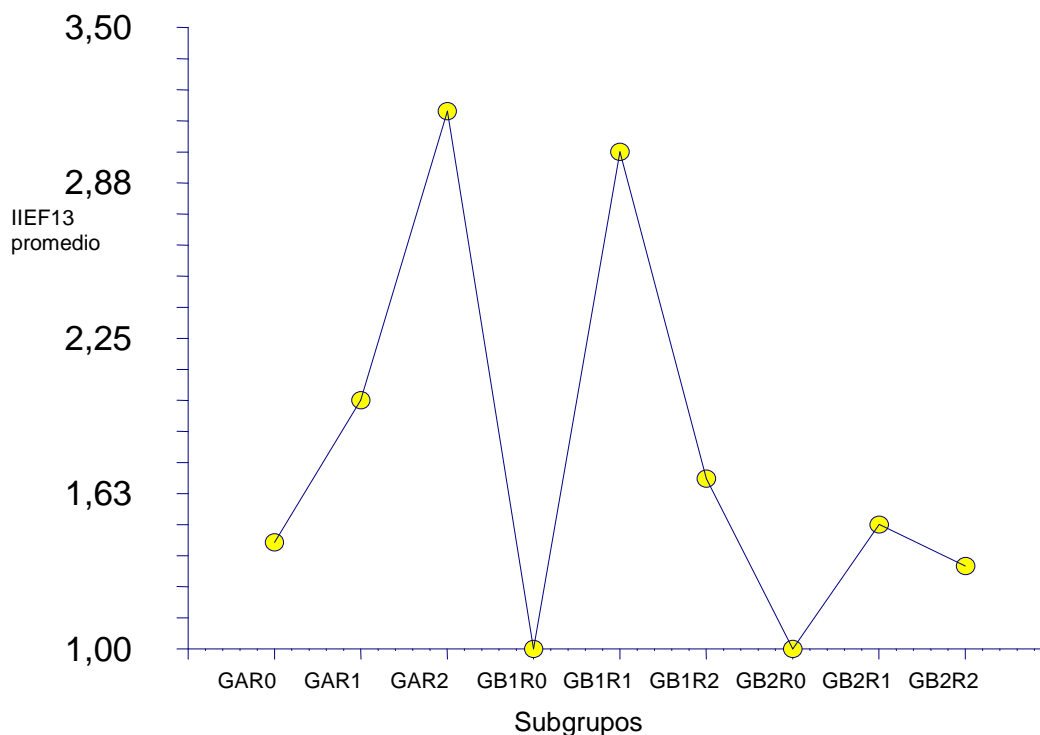


Figura 87. Valores medios de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.14. IIEF14

La tabla 105 y las figuras 88 y 89 muestran los resultados de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.2342$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	2,311927		
GAR0	2,285714	0,4762205	3
GAR1	2,090909	0,3798926	1
GAR2	2,581818	0,1698931	2
GB1R0	1	1,259961	1
GB1R1	2,75	0,6299805	2,5
GB1R2	1,947368	0,2890549	2
GB2R0	0,5	0,890927	0,5
GB2R1	2	0,6299805	2
GB2R2	2,166667	0,5143769	1,5

Tabla 105. Resultados de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

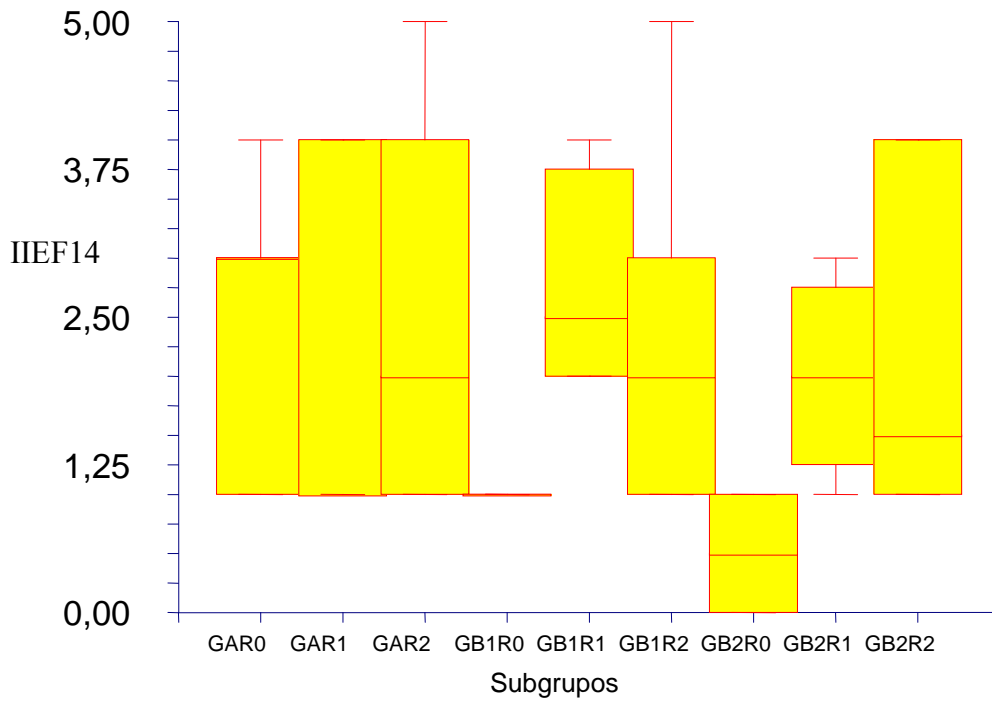


Figura 88. Resultados de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

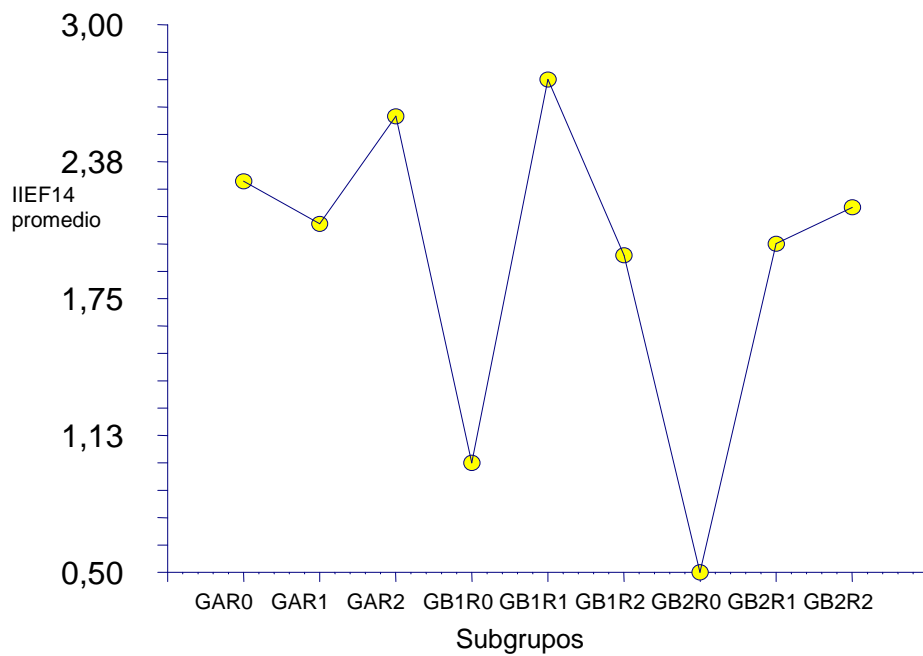


Figura 89. Valores medios de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.15. IIEF15

La tabla 106 y las figuras 90 y 91 muestran los resultados de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. No hubo diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.4167$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	1,844037		
GAR0	1,571429	0,3519417	1
GAR1	1,454545	0,2807524	1
GAR2	2,018182	0,1255563	2
GB1R0	1	0,9311503	1
GB1R1	1,75	0,4655751	2
GB1R2	1,947368	0,2136205	2
GB2R0	2	0,6584226	2
GB2R1	1,75	0,4655751	2
GB2R2	1,166667	0,3801405	1

Tabla 106. Resultados de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

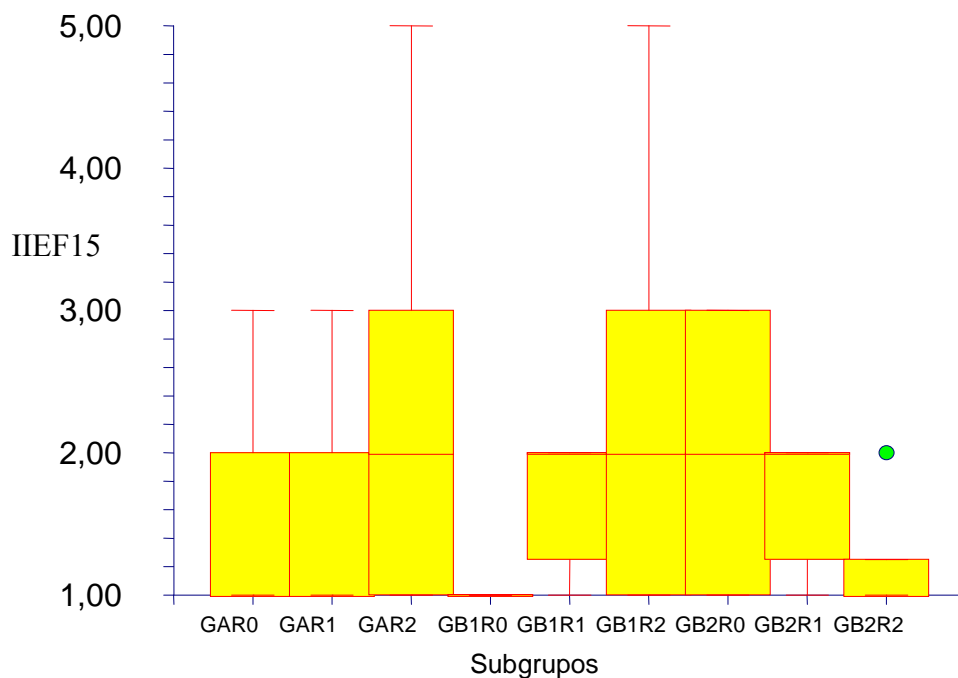


Figura 90. Resultados de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

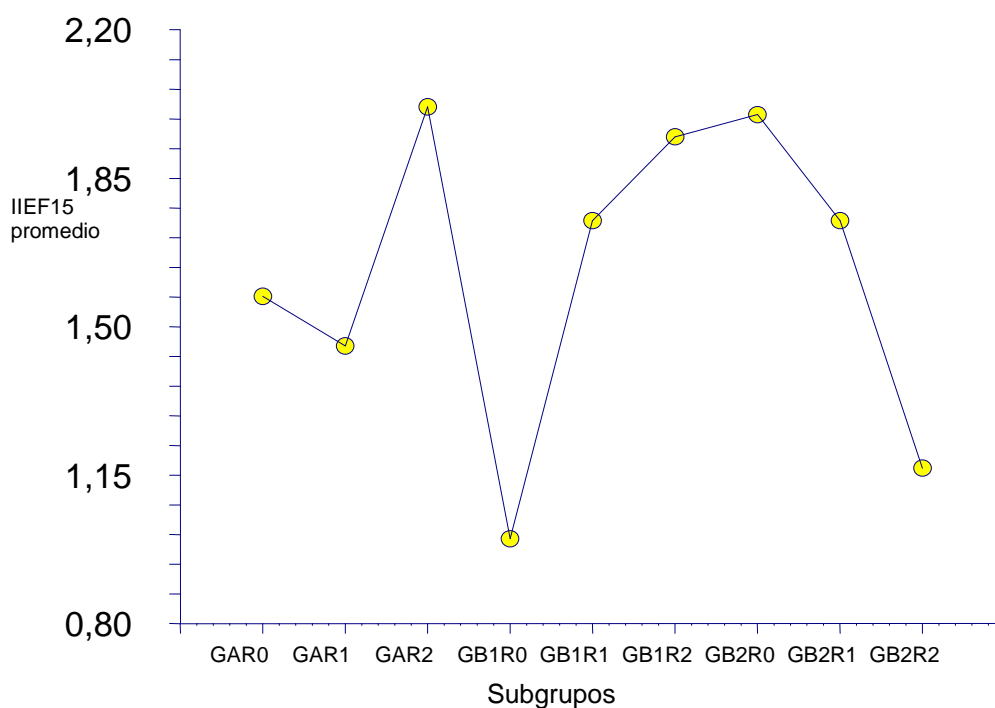


Figura 91. Valores medios de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

10.2.16. IIEFTotal

La tabla 107 y las figuras 92 y 93 muestran los resultados del sumatorio de las preguntas del cuestionario IIEF en los distintos subgrupos. Hay una significación marginal en las diferencias entre los distintos subgrupos ($p=0.0713$).

Subgrupo	Media	SE	Mediana
General	32,13762		
GAR0	28,42857	5,999949	31
GAR1	27,18182	4,786304	26
GAR2	36,61818	2,1405	35
GB1R0	6	15,87437	6
GB1R1	40,5	7,937186	42,5
GB1R2	29,47368	3,641831	29
GB2R0	14,5	11,22488	14,5
GB2R1	22,5	7,937186	19,5
GB2R2	24	6,480685	26

Tabla 107. Resultados del sumatorio de las preguntas del cuestionario IIEF15 en los distintos subgrupos.

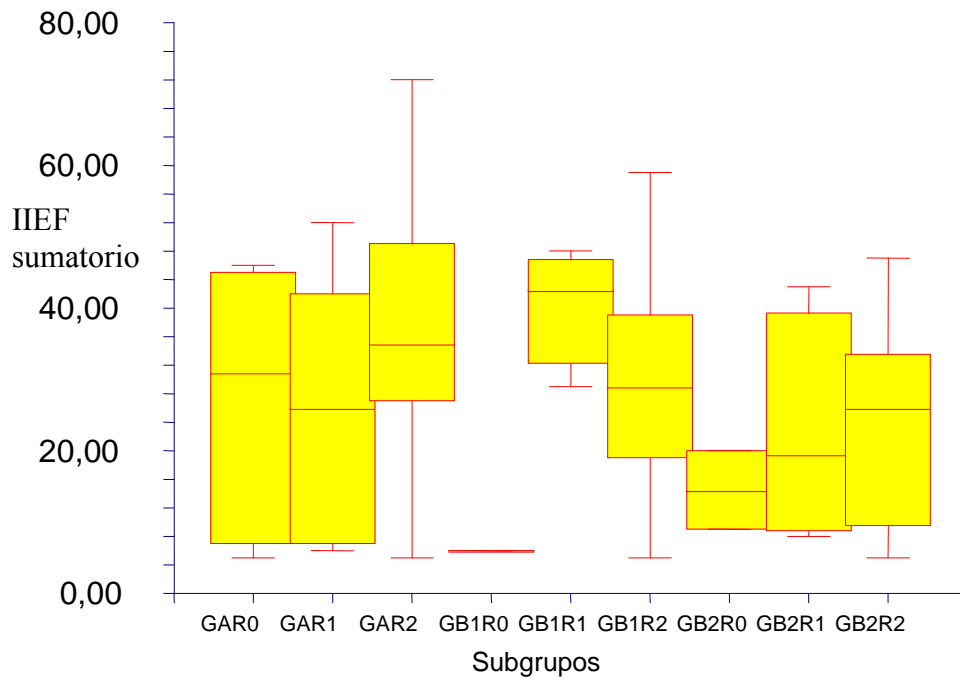


Figura 92. Resultados del IIEF15 (puntuación total) en los subgrupos.

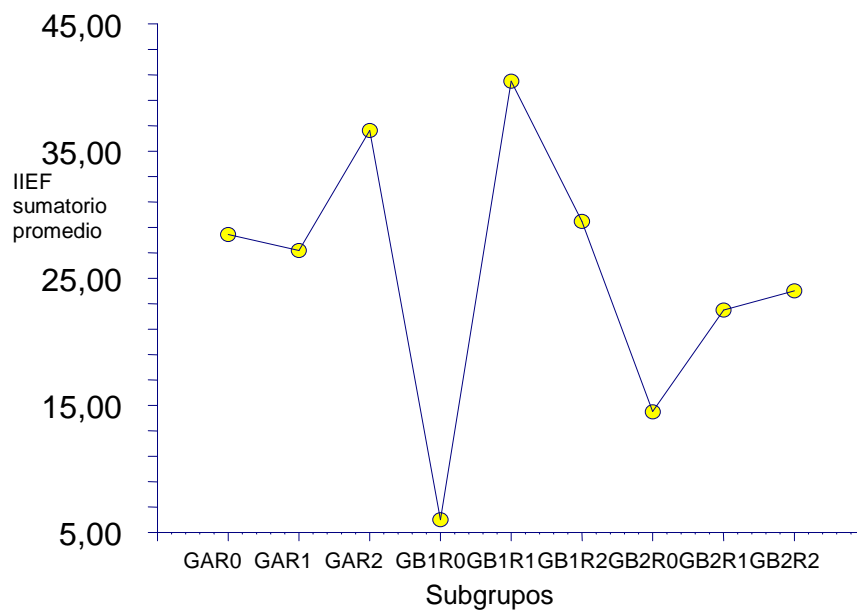


Figura 93. Valores medios del IIEF15 (puntuación total) en los subgrupos.

11. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO

11.1. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN GA+GB

Las tablas 108 y 109 describen la distribución y el análisis de la respuesta en múltiples variables del estudio en toda la muestra. Se realiza un análisis de probabilidades (Odds Ratio con un nivel de confianza del 95%) de no tener una respuesta satisfactoria al tratamiento (NoR2) frente a tener respuesta satisfactoria (R2) en toda la muestra. Todas las variables estudiadas son factor de riesgo de NoR2 excepto tener alguna Psicopatología. Alcanzaron la significación estadística la HTA, DMID, DMNID, Dislipemia, Cardiopatía isquémica y el tabaquismo, y alcanzan una significación marginal la obesidad, las alteraciones eyaculatorias, la ingesta de alcohol excluyendo bebedores ocasionales y estar casado.

Variable	Presencia	NoR2	R2	TOTAL
HTA	Si	127	225	352
	No	143	393	536
DMID	Si	9	6	15
	No	261	612	873
DMNID	Si	85	97	182
	No	185	521	706
Dislipemia	Si	141	272	413
	No	129	346	475
Obesidad	Si	97	182	279
	No	173	436	609
Cardiopatía isquémica	Si	39	60	99
	No	231	558	789
EPOC	Si	34	63	97
	No	236	555	791
Psicopatología	Si	16	48	64
	No	254	570	824
Alteración eyaculación	Si	97	175	272
	No	183	433	616
Alteración deseo	Si	91	184	275
	No	179	434	613
Pareja estable	Si	225	480	705
	No	45	138	183
Casado	Si	226	484	710
	No	44	134	178
Tabaquismo	Si	220	397	617
	No	60	181	241
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	Si	127	243	370
	No	62	165	227

Tabla 108. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no.

Variable Analizada	OR	ES	IC (95%)	FA (%)	RA (%)
HTA	1,55	0,1478	1,16 - 2,07	26,05	9,4
DMID	3,51	0,5322	1,24 - 9,98	50,17	30,1
DMNID	2,46	0,1714	1,76 - 3,45	43,89	20,5
Dislipemia	1,39	0,1463	1,04 - 1,85	20,45	6,98
Obesidad	1,34	0,1545	0,99 - 1,82	18,29	6,36
Cardiopatía	1,57	0,22	1,02 - 2,42	25,68	10,12
EPOC	1,26	0,2265	0,81 - 1,98	14,88	5,22
Psicopatología	0,748	0,2983	0,42 - 1,34	-23,3	-5,83
Alteración eyaculatoria	1,311	0,1542	0,97 - 1,77	16,7	5,95
Alteración deseo	1,199	0,1559	0,88 - 1,63	11,76	3,89
Pareja estable	1,437	0,1897	0,99 - 2,08	22,95	7,32
Casado	1,42	0,1915	0,98 - 2,07	22,34	7,11
Tabaquismo	1,67	0,171	1,2 - 2,34	30,18	10,76
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	1,39	0,1848	0,97 - 1,62	20,43	7,01

Tabla 109. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no.

11.2. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN GA

Las tablas 110 y 111 muestran la distribución y el análisis de la respuesta en múltiples variables del estudio en el grupo de pacientes tratados con monoterapia con iPDE5. Bastantes variables alcanzan la significación estadística como factor de riesgo de NoR2: HTA, DMNID, dislipemia, obesidad, cardiopatía, tabaquismo e ingesta alcohólica y rozan la significación la DMID, estar casado y la alteración del deseo. No existe ningún factor de protección de NoR2 en GA de forma significativa.

Variable	Presencia	NoR2	R2	TOTAL
HTA	Si	80	157	237
	No	80	280	360
DMID	Si	4	6	10
	No	156	431	587
DMNID	Si	46	65	111
	No	114	372	486
Dislipemia	Si	82	182	264
	No	78	255	333
Obesidad	Si	60	100	160
	No	100	337	437
Cardiopatía isquémica	Si	24	38	62
	No	136	399	535
EPOC	Si	16	47	63
	No	144	390	534
Psicopatología	Si	13	36	49
	No	147	401	548
Alteración eyaculación	Si	47	118	165
	No	113	319	432
Alteración deseo	Si	48	99	147
	No	112	338	450
Pareja estable	Si	127	333	460
	No	33	104	137
Casado	Si	134	341	475
	No	26	96	122
Tabaquismo	Si	128	298	426
	No	32	139	171
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	Si	76	165	241
	No	34	120	154

Tabla 110. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GA.

Variable Analizada	OR	ES	IC (95%)	FA (%)	RA (%)
HTA	1,78	0,1869	1,24 - 2,55	34,17	11,53
DMID	1,84	0,6522	0,51 - 6,61	33,56	13,42
DMNID	2,3	0,2204	1,5 - 3,56	43,4	17,98
Dislipemia	1,47	0,1855	1,02 - 2,12	24,59	7,64
Obesidad	2,02	0,199	1,37 - 2,99	38,98	14,62
Cardiopatía	1,85	0,279	1,07 - 3,2	34,33	13,29
EPOC	0,92	0,305	0,51 - 1,68	-6,18	-1,57
Psicopatología	0,98	0,337	0,51 - 1,91	-1,11	-0,29
Alteración eyaculatoria	1,12	0,204	0,75 - 1,68	8,17	2,33
Alteración deseo	1,46	0,2069	0,98 - 2,2	23,78	7,76
Pareja estable	1,2	0,2253	0,77 - 1,87	12,75	3,52
Casado	1,45	0,2434	0,9 - 2,34	24,46	6,9
Tabaquismo	1,86	0,2227	1,21 - 2,89	37,72	11,33
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	1,62	0,2396	1,02 - 2,6	29,99	9,46

Tabla 111. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GA.

11.3. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN GB

Las tablas 112 y 113 muestran la distribución y el análisis de la respuesta en múltiples variables del estudio en el grupo de pacientes tratados con terapia combinada. Varias variables estudiadas son factor de riesgo de NoR2, de forma significativa la DMNID y el tabaquismo y con significación marginal el EPOC y tener pareja estable. Algunas variables son factores de protección de NoR2, de forma significativa la obesidad y de forma marginalmente significativa la alteración del deseo y la psicopatología. La ingesta de alcohol no influye.

Variable	Presencia	NoR2	R2	TOTAL
HTA	Si	47	68	115
	No	63	113	176
DMID	Si	7	0	7
	No	103	181	284
DMNID	Si	39	32	71
	No	71	149	220
Dislipemia	Si	59	90	149
	No	51	91	142
Obesidad	Si	37	82	119
	No	73	99	172
Cardiopatía isquémica	Si	15	22	37
	No	95	159	254
EPOC	Si	18	16	34
	No	92	165	257
Psicopatología	Si	3	12	15
	No	107	169	276
Alteración eyaculación	Si	40	67	107
	No	70	114	184
Alteración deseo	Si	43	85	128
	No	67	96	163
Pareja estable	Si	98	147	245
	No	12	34	46
Casado	Si	92	143	235
	No	18	38	56
Tabaquismo	Si	92	129	221
	No	18	52	70
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	Si	51	78	129
	No	28	45	73

Tabla 112. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GB.

Variable Analizada	OR	ES	IC (95%)	FA (%)	RA (%)
HTA	1,23	0,2463	0,76 - 2,01	12,42	5,07
DMID	Todos No R2				
DMNID	2,55	0,2787	1,48 - 4,42	41,25	22,66
Dislipemia	1,17	0,2421	0,73 - 1,88	9,3	3,68
Obesidad	0,61	0,251	0,37 - 1	-36,5	-11,35
Cardiopatía	1,14	0,359	0,56 - 2,31	7,74	3,14
EPOC	2,01	0,367	0,98 - 4,15	32,38	17,14
Psicopatología	0,394	0,6572	0,11 - 1,43	-93,84	-18,77
Alteración eyaculatoria	0,97	0,2509	0,59 - 1,59	-1,77	-0,66
Alteración deseo	0,72	0,2456	0,45 - 1,17	-22,36	-7,51
Pareja estable	1,89	0,3602	0,93 - 3,83	34,78	13,91
Casado	1,36	0,3158	0,73 - 2,52	17,9	7,01
Tabaquismo	2,06	0,3056	1,13 - 3,75	38,23	15,91
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	1,05	0,3	0,58 - 1,89	2,98	1,18

Tabla 113. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GB.

11.4. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN GB1

Las tablas 114 y 115 muestran la distribución y el análisis de la respuesta en múltiples variables del estudio en el grupo de pacientes tratados con iPDE5 y testosterona. La DMNID es un factor de riesgo de NoR2 de forma significativa, mientras que tener pareja estable y el EPOC lo son con significación marginal. Varias variables son factores de protección de NoR2, de forma significativa las alteraciones de la eyaculación y del deseo y con significación marginal el tabaquismo y la ingesta alcohólica.

Variable	Presencia	NoR2	R2	TOTAL
HTA	Si	15	49	64
	No	21	82	103
DMID	Si	0	0	0
	No	36	131	167
DMNID	Si	14	25	39
	No	22	106	128
Dislipemia	Si	20	77	97
	No	16	54	70
Obesidad	Si	16	59	75
	No	20	72	92
Cardiopatía isquémica	Si	0	17	17
	No	36	114	150
EPOC	Si	6	12	18
	No	30	119	149
Psicopatología	Si	3	10	13
	No	33	121	154
Alteración eyaculación	Si	6	46	52
	No	30	85	115
Alteración deseo	Si	12	69	81
	No	24	62	86
Pareja estable	Si	31	97	128
	No	5	34	39
Casado	Si	29	98	127
	No	7	33	40
Tabaquismo	Si	23	91	114
	No	13	40	53
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	Si	15	59	74
	No	12	30	42

Tabla 114. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GB1.

Variable Analizada	OR	ES	IC (95%)	FA (%)	RA (%)
HTA	1,195	0,3832	0,56 - 2,53	13,01	3,05
DMID	n=0				
DMNID	2,7	0,4078	1,21 - 6	52,12	18,71
Dislipemia	0,87	0,3794	0,42 - 1,84	-10,86	-2,24
Obesidad	0,98	0,3786	0,46 - 2,05	-1,9	-0,41
Cardiopatía	Todos R2				
EPOC	1,98	0,5401	0,69 - 5,72	39,6	13,2
Psicopatología	1,1	0,6869	0,29 - 4,23	7,14	1,65
Alteración eyaculatoria	0,37	0,4832	0,14 - 0,95	-126,09	-14,55
Alteración deseo	0,45	0,3944	0,21 - 0,97	-88,37	-13,09
Pareja estable	2,17	0,5215	0,78 - 6,04	47,06	11,4
Casado	1,39	0,4667	0,56 - 3,48	23,36	5,33
Tabaquismo	0,77	0,3954	0,36 - 1,69	-21,58	-4,35
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	0,63	0,4475	0,26 - 1,53	-40,95	-8,3

Tabla 115. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GB1.

11.5. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN GB2

Las tablas 116 y 117 muestran la distribución y el análisis de la respuesta en múltiples variables del estudio en el grupo de pacientes tratados con iPDE5 e inyecciones intracavernosas con PGE1. Varias variables estudiadas son factor de riesgo de NoR2 de forma significativa: DMNID, dislipemia y tabaquismo y de forma marginalmente significativa la cardiopatía isquémica, el EPOC y la ingesta alcohólica. Algunas variables son factor de protección de NoR2, de forma significativa la obesidad y de forma marginalmente significativa estar casado.

Variable	Presencia	NoR2	R2	TOTAL
HTA	Si	32	19	51
	No	42	31	73
DMID	Si	7	0	7
	No	67	50	117
DMNID	Si	25	7	32
	No	49	43	92
Dislipemia	Si	39	13	52
	No	35	37	72
Obesidad	Si	21	23	44
	No	53	27	80
Cardiopatía isquémica	Si	15	5	20
	No	59	45	104
EPOC	Si	12	4	16
	No	62	46	108
Psicopatología	Si	0	2	2
	No	74	48	122
Alteración eyaculación	Si	34	21	55
	No	40	29	69
Alteración deseo	Si	31	16	47
	No	43	34	77
Pareja estable	Si	67	50	117
	No	7	0	7
Casado	Si	63	45	108
	No	11	5	16
Tabaquismo	Si	69	38	107
	No	5	12	17
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	Si	36	19	55
	No	16	15	31

Tabla 116. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GB2.

Variable Analizada	OR	ES	IC (95%)	FA (%)	RA (%)
HTA	1,24	0,374	0,6 - 2,59	8,3	5,21
DMID	Todos No R2				
DMNID	3,13	0,4759	1,23 - 7,97	31,83	24,86
Dislipemia	3,17	0,3976	1,45 - 6,91	35,19	26,39
Obesidad	0,46	0,3834	0,22 - 0,99	-38,81	-18,52
Cardiopatía	2,28	0,553	0,77 - 6,76	24,36	18,27
EPOC	2,22	0,609	0,67 - 7,35	23,46	17,59
Psicopatología	Todos R2				
Alteración eyaculatoria	1,17	0,3694	0,57 - 2,42	6,22	3,85
Alteración deseo	1,53	0,3839	0,72 - 3,25	15,33	10,11
Pareja estable	No pareja todos No R2				
Casado	0,63	0,5735	0,21 - 1,96	-17,86	-10,42
Tabaquismo	4,35	0,5693	1,43 - 13,3	54,39	35,07
Alcohol (excepto bebedores ocasionales)	1,77	0,4577	0,72 - 4,36	21,15	13,84

Tabla 117. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GB2.

V.DISCUSIÓN

Es necesario estudiar la DE y divulgar los factores de riesgo relacionados con ella porque es un problema de salud creciente [16]. Aunque la sexualidad abarca diversas facetas de la vida de los hombres, un 42% de ellos no conocían ningún factor de riesgo de DE en un estudio realizado en el 2008[802]Además, los factores de riesgo más mencionados fueron los problemas psicológicos y la depresión. Hay que recordar la influencia del paradigma previo del siglo XX en el que se achacaba el 90% de la DE a problemas psicológicos [43].

Se puede etiquetar la mayor parte de la DE como de origen mixto, por eso no han sido clasificados los pacientes de este estudio en grupos etiológicos [44].Para que la erección sea correcta debe existir coordinación de varios sistemas reguladores; por eso se han registrado en este estudio factores hormonales, neurológicos, vasculares y psicológicos [803, 804].

En todos los pacientes quedaron registrados los principales factores de riesgo que han sido reconocidos como causantes de DE[20-24]. Se descartó realizar una valoración neurofisiológica de forma extendida debido a su complejidad [805] pero han quedado registrados los datos de enfermedades neurológicas y medulares etiquetadas por las especialidades médicas involucradas.

Para el análisis de la muestra original de pacientes con DE se excluyeron los que no recibieron un tratamiento con iPDE5 y el rango de edad se limitó de los 45 a los 75 años.

La DE tiene una prevalencia en España del 12,1% en el reconocido estudio EDEM que analiza hombres entre 25 y 70 años (del 19% utilizando el cuestionario IIEF).

En el presente estudio ha sido utilizado el cuestionario IIEF, aunque son los propios pacientes quienes han autoevaluado su función eréctil previamente a buscar atención médica para su DE. No obstante, preguntar a un hombre de forma simple y directa (p.e: "*¿tiene usted problemas de la erección*") bastaría para saberlo [30].

Tal y como ha sido recomendado, en la evaluación médica especializada de la DE, se debe incluir las expectativas y necesidades del paciente y de su pareja, así como revisar sus conocimientos sobre el tema [486].

En este estudio, tras el diagnóstico, la consulta se enfoca en la educación en estilos de vida y en el manejo de los tratamientos debido a la limitación del tiempo disponible. Esto es recomendable hacerlo de forma sistemática [439].

El tratamiento a los pacientes con DE se realiza de la forma más personal posible. Se sigue la recomendación de realizar un planteamiento individualizado o “traje a medida” [546]. A pesar de esto, se reconoce que la mayoría de los pacientes con DE son tratados con opciones terapéuticas que no son específicas de una causa. Esto da lugar a una estrategia estructurada que depende de la eficacia, seguridad, invasividad, coste y preferencias del paciente [486].

Los pacientes del grupo iPDE5+PGE1 pueden ser pacientes que no consiguieron una respuesta satisfactoria al tratamiento con monoterapia. Posteriormente, siguiendo un abordaje escalonado, se decidió hacerles un test de inyección intracavernosa como primer paso de un tratamiento combinado.

La costumbre simplista de manejar la DE prescribiendo o no iPDE5 está equivocada a pesar de ser satisfactoria para un parte de los pacientes [806]. Los iPDE5 utilizados en este estudio han sido el Sildenafil, el Vardenafilo y el Tadalafilo con probados perfiles de seguridad y eficacia. Se explica al paciente cómo utilizarlos, los posibles inconvenientes y su duración de acción [583]. En ocasiones resulta útil cambiar un iPDE5 por otro.

A la hora de recetar un iPDE5 en cardiópatas, es obligatorio tener en cuenta si el paciente tiene o no contraindicación para realizar actividad sexual. Para esto hay que conocer los factores de riesgo cardiovascular y las recomendaciones de la Segunda Conferencia Consenso sobre Disfunción Eréctil y Riesgo Cardiovascular, que estratifica a los pacientes en tres grupos de riesgo [502].

5.1. EDAD

Se analizaron 888 pacientes con una edad media de 57,93 años. El grupo de pacientes más representado está en el rango entre 57 a 63 años. A pesar de que la incidencia de DE aumenta con la edad [26], en la práctica clínica los pacientes más mayores son tradicionalmente más reacios a iniciar tratamientos farmacológicos para la DE. Esto explica que el grupo menos representado de pacientes en esta muestra sean los mayores de 67 años.

El subgrupo de pacientes que recibió iPDE5+PGE1 precisa un periodo de formación en consulta para aprender una correcta técnica de inyección, además de un seguimiento más estrecho en consulta [661]. Los pacientes de la terapia combinada con iPDE5+PGE1 tienen una media de edad significativamente mayor (62,3 años) frente a los que reciben monoterapia con iPDE5 (57,3 años) o el tratamiento combinado iPDE5+T (58,5 años). Estos 5 años de diferencia se explican por el efecto de la edad en la DE. A mayor edad la DE es más severa, asocia más comorbilidades, peor situación física o cardiovascular y una menor respuesta a la monoterapia que conduce a utilizar la terapia combinada con iPDE5.

La edad influye en la respuesta al tratamiento en monoterapia con IPDE5 siendo las diferencias estadísticamente significativas. El grupo de pacientes sin respuesta a los tratamientos tiene mayor media de edad (60,6 años) que los que tienen una respuesta parcial (57,3 años). Y tienen también una diferencia mayor de 4 años que los que tienen una respuesta completa (56,4 años).

La edad influye algo en la respuesta al tratamiento combinado IPDE5+T siendo las diferencias no significativas: el grupo de pacientes sin respuesta a los tratamientos tiene una media de edad de 60 años, los que tienen una respuesta parcial 59,75 años. No obstante se encuentra una edad media menor (57,3 años) en los que tienen una respuesta completa, lo que supone más de dos años de diferencia.

Contrariamente a los otros grupos, la edad no influye en la respuesta al tratamiento combinado iPDE5+PGE1, siendo las diferencias no significativas: el grupo de pacientes sin respuesta a los tratamientos tiene una media de edad de 64,66 años, los que tienen una respuesta parcial 63,25 años y los que tienen respuesta completa 62,75 años.

2. ESTADO CIVIL

La mayor parte de los pacientes de esta muestra estaban casados 79,9%. Estaban solteros el 8,2%, separados el 5,5%, divorciados el 3,8% y viudos el 2,5%. Queda comprobado que el estado civil del paciente no influye de forma significativa en la respuesta obtenida en los subgrupos de tratamiento.

Los casados obtienen similares tasas de respuesta completa al tratamiento en la monoterapia (57,1%) y en el tratamiento iPDE5+T (58,6%) frente a una menor tasa de respuesta completa en el tratamiento iPDE5+PGE1 (36,2%). Esta diferencia es

estadísticamente significativa, sin embargo esta menor eficacia sucede de manera general en todos los pacientes del tratamiento combinado iPDE5+PGE1.

Los viudos y divorciados de esta muestra obtienen las tasas más altas de respuesta satisfactoria (>85%). Las diferencias respecto al resto de pacientes no alcanzan la significación estadística por el pequeño tamaño de estos dos grupos. Es razonable pensar que estos pacientes, a pesar de haber experimentado un cambio del estado civil en su experiencia vital, se encuentran muy motivados porque han buscado activamente una solución para su DE. No obstante, podrían no ser comparables a los viudos y divorciados que no han buscado atención médica.

3. PAREJA ESTABLE

El 79,4% (705 de 888) tienen pareja estable. La relación de pareja es importante en la salud sexual, siendo un factor que influye en la misma, sobre todo considerando los distintos hábitos comunicativos de los varones y las mujeres [807].

El grupo iPDE4+PGE1 tiene una mayor proporción de pacientes con pareja estable, ya que el 94,3% de ellos la tenían. En este grupo todos los pacientes que tienen pareja tuvieron una respuesta parcial al tratamiento (n=7). Es esperable que los pacientes que tienen pareja estable estén más predispuestos a una terapia más invasiva o que, en esta terapia combinada, el uso habitual sea más eficaz que el uso oportunista.

Los que tienen pareja estable obtienen similares tasas de respuesta completa al tratamiento en la monoterapia (55,7%) y en el tratamiento iPDE5+T (58,1%) frente a una menor tasa de respuesta completa en el tratamiento iPDE5+PGE1 (40,3%). Estas diferencias son estadísticamente significativas y se explican por la menor tasa de respuesta global en los tratados con iPDE5+PGE1.

Hay una correlación que asocia mayor edad con tener pareja estable en todos los subgrupos de respuesta a monoterapia o terapia combinada, excepto en los pacientes con respuesta completa a iPDE5+T en que se ve una leve correlación que asocia menor edad con tener pareja estable.

4. TIEMPO DE EVOLUCIÓN

El tiempo de evolución de padecimiento de la DE hasta que van a la consulta especializada es largo, con una media de 26,4 meses. Es llamativo todo el tiempo que los hombres no comunican al médico su problema de erección cuando en la definición

más extendida de la DE (OMS) se hace referencia a un padecimiento mínimo de 3 meses [808].

Los pacientes consultan por un problema cronificado. Esto es un reflejo de la dificultad actual de un hombre para hablar de la erección con un médico. También es un reflejo de cómo la sexualidad individual es un tema tabú frente a la sexualización de la sociedad en otros aspectos. No obstante, es evidente que este problema es menor que en épocas pasadas debido a los cambios culturales[809].

De forma muy relevante y consistente, se encuentran diferencias significativas en el tiempo de evolución de la DE. Se hallan los menores tiempos de evolución de la DE en los pacientes con respuesta satisfactoria a los tratamientos. Los pacientes con respuesta completa a iPDE5 tienen un tiempo de evolución de 22,1 meses frente a los 33,1 meses de los que tienen una respuesta parcial y 36,7 meses de los que no tienen respuesta. Los pacientes con respuesta completa a iPDE5+T tienen un tiempo evolución de 24,2 meses frente a los 35 meses con respuesta parcial y 29 meses con respuesta nula. Los pacientes con respuesta completa a iPDE5+PGE1 tienen un tiempo evolución de 26,1 meses frente a los 38,6 meses de los que tienen respuesta parcial o los 43 meses de los que tienen respuesta nula.

En este trabajo queda claro que el tiempo juega un papel fundamental. Cuanto más tiempo de evolución, peor será la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, es importante iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, para evitar el deterioro de los mecanismos implicados en la erección. Mecanismos como la disfunción endotelial, que es la base fisiopatológica de la enfermedad cardiovascular[54].

5. ALTERACIONES EYACULACIÓN

El 69,3% de los pacientes no tenían alteraciones de la eyaculación. Las prevalencias de las alteraciones eyaculatorias son: eyaculación precoz (6,5%), eyaculación dificultosa (5,8%), aneyaculación (9,3%), hipospermia (6,4%), hemospermia (0,8%) y eyaculación retrógrada (1,7%). Aunque la eyaculación precoz es uno de los síntomas principales de la medicina sexual masculina [456] en esta muestra de pacientes con DE y mayores de 45 años son más frecuentes otras alteraciones eyaculatorias frente a las que presentarían varones más jóvenes o sin DE.

Resulta destacable que la mayoría de hombres con DE no relatan ningún problema eyaculatorio y otros relatan claramente desde una eyaculación dificultosa a la

hipospermia, tal y como mostré con las primeras publicaciones de esta muestra de pacientes[810].

Es importante descubrir si el paciente presenta algún problema de la esfera sexual: deseo, orgasmo o eyaculación añadido a la DE o en lugar de un déficit de erección [447]. Sin embargo en esta muestra no ha sido registrado el orgasmo y sus alteraciones.

En la monoterapia la presencia de alteraciones de la eyaculación es del 27,6%, en el grupo iPDE5+T del 33,13%, y en el grupo iPDE5+PGE1 del 44,3%. Estas diferencias son significativas y explicadas por su mayor edad media o una probable asociación a DE más evolucionada y grave en el grupo iPDE5+PGE1.

La mayor prevalencia de alteraciones eyaculatorias se halla en los pacientes con respuesta parcial a iPDE5+PGE1 (52,8%). En los tratados con monoterapia la prevalencia fue mayor en los que no tuvieron respuesta (32,8%) frente a los que obtuvieron respuesta (27%). En los tratados con iPDE5+T la prevalencia fue mayor en los que tuvieron respuesta satisfactoria (35,1%) frente a los que no tuvieron respuesta (15,3%).

Llama la atención que los pacientes con aneyaculación responden bien a iPDE5+T frente a los que no tienen alteraciones eyaculatorias, que responden frecuentemente de forma parcial o nula a este tratamiento. Esto indica que las alteraciones de la eyaculación tienen una fisiopatología subyacente en el SDT [213].

5.6. DESEO SEXUAL

Hay una prevalencia de alteración del deseo del 30,9%. Está menos alterado en los pacientes con respuesta satisfactoria a monoterapia (22,6%) frente a aquellos con respuesta parcial o nula (30,1-29,8%).

De forma significativa, el deseo sexual está menos alterado en los pacientes con respuesta satisfactoria a iPDE5+PGE1 (32%) frente a aquellos con respuesta nula (66,6%). Sin embargo, el deseo sexual está más alterado en los pacientes con respuesta satisfactoria a iPDE5+T (52,6%) frente a los que tuvieron respuesta parcial (39,1%) o nula (23%).

Resulta llamativo que en los pacientes tratados con T haya también más alteraciones del deseo sexual en los que tienen una respuesta satisfactoria al tratamiento. Puede explicarse porque la alteración del deseo sexual, de forma similar a las

alteraciones eyaculatorias, forma parte del SDT. En consecuencia, los pacientes que padecen estas alteraciones responderán mejor al tratamiento sustitutivo.

En los pacientes en monoterapia o terapia combinada con PGE1 las alteraciones eyaculatorias serían el reflejo de formas más severas y complejas de DE, en las que la T no está implicada

Conviene recordar que un deseo sexual alterado en la población general tiene baja capacidad de predecir un nivel de testosterona bajo [189].

7. DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

Se ha obtenido una elevada tasa de respuesta satisfactoria (69,5%) en esta muestra. Este resultado está en línea con las publicaciones que relatan la buena eficacia de los tratamientos que han sido utilizados. Adicionalmente, y de forma indirecta, esto señala una buena indicación de los tratamientos y una buena educación del paciente.

En este estudio se demuestra que los factores de riesgo de padecer DE condicionan menores posibilidades de obtener una respuesta satisfactoria. La diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica tienen las tasas más bajas de respuesta satisfactoria.

En todos los estudios sobre la DE se demuestran altas prevalencias de comorbilidades. Igualmente en el inicio de esta muestra lo demostré[811].

5.7.1. HTA

Hay una alta prevalencia de HTA (39,6%, 352 pacientes) y 225 tienen una respuesta satisfactoria al tratamiento (63,9%). En España se ha demostrado que los pacientes con HTA tienen una alta prevalencia de DE (46,5%) (De Cuéllar, 1998).

De forma significativa se encuentra una mayor prevalencia de HTA en los no respondedores, y la menor en la respuesta satisfactoria. Queda explicada esta peor respuesta porque la HTA se asocia con vasoconstricción, disminución del flujo arterial peneano y respuestas eréctiles deficientes. Mantenido en el tiempo, la HTA produce cambios estructurales en las paredes arteriales del pene [812] y también altera la relajación del cuerpo cavernoso (Cai and Harrison 2000).

La mayor prevalencia de HTA se halla en los pacientes que no responden a iPDE5+T (76,9%) por lo que en los pacientes con SDT la HTA podría causar un deterioro vascular más severo.

5.7.2. DMID

En total 17 pacientes tienen diabetes mellitus tipo 1 (1,9%) y sólo un 35,2% obtiene respuesta satisfactoria (n=6). Los pacientes con DMID son los que peor responden a los tratamientos para la DE en este estudio.

Cabe señalar que la DMID es un factor poco frecuente pero muy determinante de fracaso de los tratamientos de la DE. Los diabéticos tienen mayor prevalencia de DE, sobre todo los de tipo 1 [813]. Se deduce de estos datos que los hombres con DMID son el grupo de hombres con peor función eréctil.

De forma significativa se halla la mayor prevalencia de DM tipo 1 en los que responden parcialmente a iPDE5+PGE1 (13,2%). La insulinodependencia condiciona una peor respuesta al tratamiento con vasoactivos intracavernosos aunque es probable que la peor salud vascular de estos pacientes les ha llevado a recibir la terapia combinada con inyecciones intracavernosas.

5.7.3. DMNID

182 pacientes tienen diabetes mellitus tipo 2 (20,5%) lo que refleja la importancia de esta comorbilidad de forma similar a otros estudios. La diabetes es un factor de riesgo reconocido de DE en España [93]. Se ha estimado una prevalencia en la población española de diabetes del 5 al 6 % [814] y la DE afecta a un 50% de los varones con diabetes [31]. Por esto es aconsejable investigar la presencia de DE en los pacientes diabéticos.

Un 53,29% de los pacientes con DM tipo 2 obtiene respuesta satisfactoria (n=97). Esta peor respuesta respecto a otros diagnósticos se explica porque en los diabéticos se deteriora la vasodilatación mediada por el endotelio en las arterias peneanas [815].

Es significativa la menor prevalencia entre los pacientes con buena respuesta (15,6%), frente a los que tienen respuesta parcial (27,2%) o respuesta nula (38,6%). La mayor prevalencia de DM tipo 2 se encuentra en los que no responden a iPDE5+T (61,5%).

5.7.4. Dislipemia

La prevalencia de dislipemia en esta muestra es del 46,5% por lo que es la comorbilidad más extendida (n=413). Este resultado es similar a lo publicado [193]. Obtienen una respuesta satisfactoria al tratamiento un 65,8% (n=272).

Significativamente hay una menor prevalencia de dislipemia en los pacientes con buena respuesta (44%), frente a los que tienen respuesta nula (57,4%) o parcial (49%). En los subgrupos las mayores prevalencias de dislipemia se hallan en los pacientes tratados con iPDE5+T sin respuesta (76,9%) y las menores en los pacientes con buena respuesta a iPDE5 (41,6%). La presencia de dislipemia se asocia a una peor respuesta al tratamiento recibido. Esto es lógico porque la dislipemia crónica produce una reducción de la relajación dependiente del endotelio en el cuerpo cavernoso (Kim, Kim et al. 1997).

La corrección de la dislipemia mejora la función eréctil [816] así que considerando que es el factor de riesgo más frecuente conviene insistir en su corrección.

Es importante señalar que el SDT se asocia a DM tipo 2, HTA y dislipemia en el Síndrome Metabólico. En este estudio se demuestra una asociación de la DM tipo 2, la HTA y la dislipemia con un SDT que responde peor a la terapia combinada iPDE5+T. Demostré esto con la primera serie de pacientes que publiqué a finales de 2010[817].

5.7.5. Obesidad

La prevalencia de obesidad en esta muestra es del 31,4% y obtienen una respuesta satisfactoria al tratamiento el 65,2% (182 de 279).

Significativamente hay una mayor prevalencia de obesidad en los pacientes con respuesta nula (44,5%), frente a los que tienen respuesta satisfactoria (29,4%) o parcial (30,7%). En los subgrupos las mayores prevalencias de obesidad se hallan en los pacientes tratados con iPDE5+T sin respuesta (76,9%) y en los que no responden a iPDE5 (46,2%). La prevalencia es menor en los que responden a iPDE5 (22,8%). En el grupo iPDE5+PGE1 hay una mayor prevalencia en los que tienen buena respuesta (46%) frente a los que tienen mala respuesta (19%) aunque este último grupo tiene la menor representación (n=4).

La corrección de la obesidad debe ser una recomendación para los pacientes con DE porque incrementa la actividad física y mejora la función eréctil [105].

De forma consistente se hallan menores prevalencias de HTA, DM tipo 1 y tipo 2, dislipemia y obesidad en los pacientes con respuesta completa a monoterapia o terapia combinada. Se hallan mayores prevalencias en los pacientes con respuesta nula. En este estudio la presencia de una comorbilidad o factor de riesgo predice una peor respuesta al tratamiento. Esto es lógico y plausible en relación a la influencia negativa

que ejercen en la función eréctil según la mayoría de publicaciones y tal y como es admitido en la comunidad científica.

5.7.6. Cardiopatía isquémica

La prevalencia de cardiopatía isquémica es del 12,2% y de forma global un 55% (60 de 109 pacientes) obtienen respuesta satisfactoria a los tratamientos.

Significativamente hay una menor prevalencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con buena respuesta (9,7%) frente a los que tienen respuesta parcial (17,1%) sin haber esta diferencia con los que tienen respuesta nula. En los subgrupos, las mayores prevalencias se hallan en los grupos con respuesta parcial a iPDE5 (17,2%) y respuesta parcial a iPDE5+PGE1 (24,5%).

Hay que considerar que los pacientes con cardiopatía isquémica y DE candidatos a recibir tratamiento deben tener una enfermedad cardíaca controlada y estable. Cardiópatas en otra situación no han sido analizados en este estudio porque se siguieron las recomendaciones de uso de iPDE5 de la guía clínica de la EAU (Wespes, Amar et al. 2010). Esta guía está adaptada a las de recomendaciones derivadas de conferencias de consenso sobre la disfunción sexual y riesgo cardiaco [502, 818].

5.7.7. EPOC

La prevalencia de EPOC es del 10,8%. Un 64,9% tiene una buena respuesta a los tratamientos (63 de 97 pacientes).

No se hallan diferencias significativas entre los distintos grupos de respuesta al tratamiento en relación al EPOC. Los pacientes que no tuvieron respuesta con iPDE5+PGE1 tuvieron la mayor prevalencia de EPOC (23,8%) similar a los que no respondieron a iPDE5+T (23,07%).

5.7.8. Psicopatología

Hay una prevalencia del 7,2% de psicopatología (n=64). Un 75% consigue una respuesta satisfactoria a los tratamientos.

La presencia de desórdenes mentales no es significativamente diferente entre los distintos subgrupos de tratamiento y respuesta. Este grupo de pacientes tienen una mejor respuesta global que los grupos de pacientes con otras comorbilidades. Se demuestra que una alteración mental no es impedimento para la sexualidad o para recibir tratamiento de la DE.

8. HÁBITOS TÓXICOS

8.1. TABACO

Sólo 241 pacientes (27,1%) no habían tenido ningún hábito tabáquico. Se ha publicado que los pacientes con DE tienen el doble de probabilidad de haber sido fumadores previamente, y también que cuanto más tabaquismo, mayor incidencia de DE [338].

Se halla significativamente una menor prevalencia de no fumadores entre los pacientes con respuesta parcial a los tratamientos (11,2%), siendo de un 30% la prevalencia en los otros grupos. En los subgrupos es significativo que la mayor prevalencia de no fumadores se encuentra entre los pacientes no respondedores a iPDE5+T (76,9%) frente a los que responden bien de este grupo (30,5%). En estos pacientes el no haber fumado y el no responder a esta terapia combinada orienta hacia otros mecanismos causantes de DE más severa. En este estudio queda demostrado la asociación de mala respuesta al tratamiento iPDE5+T con la obesidad, la dislipemia, la HTA o la DM tipo 2.

Los exfumadores son muy prevalentes en toda la muestra. Esto se debe a que en la segunda mitad del siglo XX el tabaquismo estuvo ampliamente extendido entre los varones españoles y la gran cantidad de hombres que cesaron su hábito tabáquico en las últimas dos décadas debido a las campañas antitabaco y las recomendaciones de atención primaria que se refuerzan en la consulta especializada.

En los distintos subgrupos las prevalencias de exfumadores varían del 36,1% en respondedores a iPDE5 al 86,9% entre los que tienen una respuesta parcial a iPDE5+T. De forma significativa hay más exfumadores en los pacientes no respondedores a iPDE5+PGE1 que en los que no responden a las otras terapias y menos exfumadores en los que responden bien a la monoterapia.

Las mayores prevalencias de tabaquismo intenso se dan entre los no respondedores a iPDE5 (11,9%) y los no respondedores a iPDE5+PGE1 (14,2%) si bien también hay un tabaquismo intenso relevante en los respondedores a iPDE5 (9,3%) y en los respondedores a iPDE5+T (9,1%). Esto señala los diferentes grados y mecanismos de DE. Son bien conocidos los efectos del tabaco en la función eréctil: causa trombosis, arteriosclerosis, infarto, enfermedad coronaria, muerte y aumento de incidencia de

cánceres. A largo plazo produce daño en los nervios periféricos y daño estructural en el tejido cavernoso [819].

8.2. ALCOHOL

227 pacientes no habían tenido ningún hábito de ingesta de alcohol con una prevalencia que oscila entre el 16,9 y el 39,1% en los subgrupos sin significación.

Es relevante y significativo que la mayor prevalencia de exbebedores se encuentra entre los que responden mal a los tratamientos (8,9%) frente a los que tienen respuesta satisfactoria (3,2%). Entre los subgrupos la mayor prevalencia se dan entre los que no responden a iPDE5 (10,44%) o responden de forma parcial (4,3%) y entre los que no responden a iPDE5+PGE1 (9,5%) o responden de forma parcial (5,6%). En la monoterapia y iPDE5+PGE1 las prevalencias de exbebedores fueron mayores en los no respondedores, resultados que contrastan con la prevalencia en los que responden a iPDE5+T (5,3%).

En cuanto al bebedor ocasional se encuentra una diferencia significativa entre los que tienen respuesta nula (21,7%) y los que tienen respuesta parcial (34,9%) y completa (33,9%).

Es relevante y significativo que la mayor prevalencia de bebedores moderados se halla en la respuesta nula (41,5%) frente a la respuesta parcial (30,7%) o satisfactoria (32,6%). En los subgrupos la mayor prevalencia de bebedores moderados se encuentra en los que no respondedores a iPDE5+T (76,9%).

Sólo 38 pacientes (4,2%) relataron abuso de alcohol y aunque la menor prevalencia se encuentra entre los que responden bien, no son significativas las diferencias entre los grupos de respuesta. La mayor prevalencia de bebedores severos se halla en los no respondedores a iPDE5 (8,5%) y entre los que tienen respuesta parcial a iPDE5 (7,5%) o a iPDE5+T (7,5%).

En un meta-análisis el consumo de más de 8 bebidas semanales demostró estar asociado con la DE pero no un consumo menor [514]. No habría porque advertira los pacientes con DE que cesen la ingesta de alcohol [516]. Sin embargo otros autores han encontrado asociación entre el hábito alcohólico y la DE [820]. En este estudio se demuestra con consistencia que hay mayor prevalencia de exbebedores, bebedores moderados y bebedores severos en el grupo de respuesta nula a los tratamientos.

9. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

En este estudio la mayor parte de los pacientes tenían estudios analíticos realizados por sus médicos de atención primaria en el contexto de las múltiples comorbilidades y factores de riesgo analizados. Las pruebas analíticas son imprescindibles para detectar causas de DE como diabetes, dislipemias o hipogonadismos que orientan a la investigación por otras especialidades y pudiendo resultar en tratamientos específicos [821].

Los niveles de SHBG son significativamente inferiores entre los pacientes que respondieron al tratamiento con iPDE5+T. Se puede explicar esta mejor respuesta al tratamiento por el aumento de la proporción de la T libre calculada y una menor respuesta al tratamiento sustitutivo cuando aumenta la SHBG y disminuye la proporción de T libre calculada. Algunos autores plantean la necesidad de redefinir con mayor exactitud las constantes de disociación de la SHBG y la albúmina para mejorar el cálculo matemático de la T libre [822].

Los niveles de FSH son mayores en los respondedores a iPDE5 e iPDE5+T y menores en los tratados con iPDE5+PGE1 sin significación estadística. Los que tuvieron respuesta parcial a iPDE5+T tienen niveles inferiores de FSH y también de LH con significación estadística marginal.

No se hallan diferencias en los niveles de estradiol. Solo un estudio comunicó la posible relevancia del ratio testosterona/estradiol en la evaluación clínica de la DE ([173].

Los niveles de DHEA son mayores en los pacientes en monoterapia y menores en los tratados con iPDE5+T. De forma significativa el subgrupo con menor nivel DHEA fueron los no respondedores a iPDE5+PGE1. En todos los grupos los menores niveles se hallan en los pacientes no respondedores. Los tratamientos con DHEA no están estandarizados y son escasamente utilizados; un estudio comunicó que los suplementos de androstendiona pueden mejorar la DE, el deseo sexual, la fuerza muscular o reducir la grasa y los síntomas del envejecimiento [823].

No hay diferencias en los niveles de prolactina. Para que la prolactina afecte la función eréctil debe ser grave (mayor de 35ng/ml) lo cual se observa en menos del 1% de los pacientes con DE [177].

No hay diferencias en los niveles de hematocrito, hemoglobina.

En este estudio no hay diferencias del nivel del PSA y no se registraron los síntomas del tracto urinario inferior a pesar de que se ha demostrado la asociación de la DE vascular con los síntomas obstructivos (OR:2,2) [20-24].

Los niveles de testosterona total y testosterona libre calculada son significativamente menores en los pacientes tratados con iPDE5+T. Debido a la determinación analítica de déficit de testosterona y a que tenían datos clínicos compatibles recibieron TST en concordancia con las recomendaciones de las guías clínicas [227]. La Asociación Europea de Urología todavía lo llama hipogonadismo y recomienda diferenciar las dos formas del mismo: primario o secundario, porque tiene implicaciones en el tratamiento y permite identificar pacientes con problemas de salud o infertilidad asociados [824].

Un 18,8% de los pacientes de esta muestra recibieron TST (n=167). Es relevante estudiar la T en los pacientes con DE ya que se ha estimado una prevalencia de SDT en España entre el 7,5 y el 28% según el punto de corte utilizado [825].

En esta muestra de pacientes no hay ninguna asociación de la testosterona con la edad. Los pacientes con DE pueden precisar T a cualquier edad.[811]

La T está en íntima relación con la esfera sexual: por un lado como factor necesario para una correcta erección y por otro debido a su papel en la génesis del deseo y el libido. El TST está indicado en hombres con síntomas de hipogonadismo, de acuerdo con el criterio médico y con el consentimiento del paciente bien informado como tratamiento de prueba durante un periodo en el que se valoran posibles beneficios. La ausencia de mejoría sintomática en el plazo de 3-6 meses implica la discontinuación del tratamiento y la investigación de otras causas de los síntomas [220]. La guía Europea recomienda empezar el TST con preparados de corta duración de acción con un nivel de recomendación B [527]. El seguimiento debe hacerse trimestralmente el primer año y después anualmente, valorando la aparición de posibles complicaciones, alteraciones hepáticas o prostáticas [527]. Estas recomendaciones han sido aplicadas en esta muestra.

10. CUESTIONARIOS

10.1. TEST AMS

El cuestionario AMS consta de 17 preguntas y clasifica la sintomatología en ausente, leve, moderada y severa. Fue pensado inicialmente para los síntomas del envejecimiento en varones [454]. En esta muestra tienen mayores puntuaciones los pacientes que no responden a los tratamientos con iPDE5 (40,9) y iPDE5+PGE1 (46,2) frente a los que responden de forma parcial o completa y las menores puntuaciones las tienen los pacientes con respuesta completa a iPDE5 (34,6) y parcial a iPDE5+PGE1 (32,2). No hay diferencias en las puntuaciones del AMS entre los grupos de respuesta al tratamiento con iPDE5+T.

En todos los subgrupos un elevado porcentaje tiene un cuestionario AMS positivo (leve, moderado o severo). Es un cuestionario poco específico y con un bajo valor predictivo positivo de SDT en los pacientes con DE ya que tienen un test positivo un 87,5% (n=777). En los primeros 198 introducidos en esta base de datos analicé la utilidad del AMS y la conclusión fue que tiene una alta sensibilidad explicada por el pequeño número de pacientes que rellenan un cuestionario negativo. Tampoco sirve para discriminar a los pacientes con clínica de hipogonadismo al utilizarlo por categorías, por lo que resulta un mal test para detectar déficit de testosterona en varones con DE en los cuales deben existir otros factores que condicionen la positividad del test sin relación con la T[826].

También demostré que el test AMS tampoco tiene utilidad predictiva de SDT en varones con DE[827].

En este estudio se halla con significación marginal ($p=0,0539$) que a mayor edad se encuentra un valor más bajo de AMS. Esto es un dato adicional que apoya que este cuestionario diseñado para síntomas del envejecimiento no sirve para los hombres con DE.

10.2. CUESTIONARIO IIEF15

El IIEF15 ayuda a evaluar todos los dominios de la función sexual (función eréctil con 6 preguntas y puntuación máxima de 30, función orgásmica, deseo sexual, eyaculación, coito y satisfacción global), así como la repercusión de una modalidad terapéutica concreta [449]. Ha sido de interés investigar si alguna de las preguntas de

este cuestionario realizado en la entrevista inicial al paciente podría tener utilidad como factor predictivo de respuesta al tratamiento.

No hay diferencias significativas entre los subgrupos en la puntuación del cuestionario IIEF-15 (pregunta 1, pregunta 2, pregunta 4, pregunta 5, pregunta 6, pregunta 8, pregunta 9, pregunta 10, pregunta 11, pregunta 12, pregunta 14, pregunta 15).

Hay diferencias entre los subgrupos en la puntuación del cuestionario IIEF:

Pregunta 3: puntuaciones menores en los pacientes con respuesta leve o nula a iPDE5+PGE1 y en los que no responden a iPDE5+T.

Pregunta 7: mayor puntuación en los pacientes con respuesta leve a iPDE5+T.

Pregunta 13: mayor puntuación en los pacientes con respuesta leve a iPDE5+T y con respuesta completa a iPDE5.

Se objetiva mejor puntuación en los que responden a iPDE5 o iPDE5+PGE1 que en los que tienen respuesta parcial o nula. Estas diferencias alcanzan una significación marginal en la puntuación total del cuestionario IIEF15. Es relevante señalar que todos los pacientes que no respondieron a iPDE5+T tuvieron la puntuación mínima.

11. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO

11.1. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN GA+GB

La HTA, DMID, DMNID, dislipemia y tabaquismo son factores de riesgo de respuesta no satisfactoria del tratamiento de forma significativa. El resto de variables, excepto la psicopatología, demuestran ser factores de riesgo con significación marginal.

Los dos tipos de diabetes son las comorbilidades que más aumentan el riesgo de no responder bien al tratamiento (entre el 20-30% de incremento de riesgo). Esto indica que su tejido eréctil está más deteriorado como probable causa de una peor respuesta a los tratamientos que incluyen iPDE5. Este resultado es plausible debido a la multiplicidad de mecanismos causantes de DE en la diabetes, que conducen a una mayor alteración orgánica. Incluso se ha descrito la destrucción mediada por apoptosis del tejido cavernoso en diabéticos, sin conocer exactamente el mecanismo, y también que las alteraciones funcionales de nervios periféricos son más frecuentes en los diabéticos que padecen DE [828].

La diabetes forma parte de las patologías que alteran la compliancia y límite de extensibilidad de los espacios lacunares, vénulas subalbugíneas o de la túnica albugínea. La diabetes condiciona una DE de tipo estructural que no depende de la funcionalidad del músculo liso cavernoso y que, en consecuencia, no suele responder bien a fármacos [409].

En cambio los pacientes con desórdenes mentales obtienen una mejor respuesta al tratamiento. Posiblemente estos pacientes tengan un menor deterioro del tejido eréctil al tener mayor preponderancia en ellos la causa psicológica como contribuyente a su DE.

11.2. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA (GA)

Los factores de riesgo de no respuesta satisfactoria a la monoterapia que alcanzan la significación estadística son: HTA, DMNID, dislipemia, obesidad, cardiopatía, tabaquismo e ingesta alcohólica. Tienen significación marginal la DMID, estar casado y la alteración del deseo.

No existe ningún factor de protección.

11.3. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN TERAPIA COMBINADA (GB)

La DMNID y el tabaquismo son factores de riesgo de no respuesta satisfactoria al tratamiento combinado con significación estadística. Son factores de riesgo con significación marginal el EPOC y tener pareja estable.

Hay varios factores de protección. De forma significativa la obesidad y de forma marginalmente significativa la alteración del deseo y la psicopatología. La ingesta de alcohol no influye.

11.4. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN EL TRATAMIENTO COMBINADO iPDE5+T (GB1)

La DMNID es un factor de riesgo de no respuesta al tratamiento iPDE5+T de forma significativa. Tener pareja estable y el EPOC son factores de riesgo con significación marginal.

Varias variables son factores de protección. De forma significativa las alteraciones de la eyaculación y del deseo, y con significación marginal el tabaquismo y la ingesta alcohólica.

11.5. FACTORES DE RIESGO DE NO RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO EN EL TRATAMIENTO COMBINADO iPDE5+PGE1 (GB2)

La DMNID, dislipemia y tabaquismo son factor de riesgo de no respuesta al tratamiento iPDE5+PGE1 de forma significativa. De forma marginalmente significativa son factores de riesgo la cardiopatía isquémica, el EPOC y la ingesta alcohólica.

Algunas variables son factores de protección; de forma significativa la obesidad y de forma marginalmente significativa estar casado.

12. SALUD SEXUAL Y SALUD CARDIOVASCULAR

Especialistas de todo el mundo firmaron un artículo especial de revisión en el que concluyen que el tratamiento para la DE es secundario frente a disminuir el riesgo cardiovascular y que la primera toma de contacto del médico de atención primaria o el urólogo con el paciente con DE es una oportunidad única para prevenir enfermedades [829].

Se ha visto un aumento de la mortalidad global y enfermedad cardiovascular en varones con DE mayores de 45 años y sin enfermedad cardiovascular previa en Australia, por lo que proponen a la DE como un factor clínico de riesgo y los hombres que la padezcan, incluso en grado leve, deben ser estudiados [503].

En atención primaria debería darse una apropiada importancia a la DE porque el diagnóstico de la DE todavía no está incluido en los protocolos preventivos de atención primaria y podría abrir una ventana terapéutica de las enfermedades. Esto es incluso más necesario si se considera que los tratamientos para la DE están bastante restringidos en la práctica clínica [830].

El 70%-75% de los pacientes quiere que sea el médico quien aborde primero el tema de la Disfunción Eréctil[831][46].

Por otra parte la existencia de fármacos eficaces no debe obviar la necesidad de enfatizar la responsabilidad del paciente en modificar su estilo de vida y las causas reversibles de DE, no sólo por la salud del pene, también por la calidad y expectativa de vida [832].

VI. CONCLUSIONES

1. La edad es un factor que influye en la respuesta al tratamiento con monoterapia. En este estudio, los pacientes que respondían a monoterapia, eran 4 años menores que el resto. Sin embargo la edad no influía nada en el grupo tratado con iPDE5+PGE1.

2. Los viudos y divorciados son grupos singulares de pequeño tamaño con mejores tasas de respuesta.

3. La terapia combinada iPDE5+PGE1 obtiene peor respuesta al tratamiento. Además los pacientes de este grupo tienen una media de edad de 4 años mayor, más alteraciones eyaculatorias y tener pareja estable es casi una norma en este grupo.

4. Los pacientes demoran mucho tiempo (26,4 meses) la búsqueda de atención médica por la DE. Este tiempo influye en la posibilidad de quedar satisfecho con el tratamiento de la DE: a mayor tiempo de evolución se obtiene una peor respuesta al tratamiento.

5. La aneyaculación es la alteración eyaculatoria más prevalente en los hombres con DE y se asocia a buena respuesta a iPDE5+T.

6. El deseo sexual alterado se asocia a peor respuesta a la monoterapia y a iPDE5+PGE1.

7. Los pacientes con SDT suponen un 18,8% del total y obtienen mejor respuesta al tratamiento (iPDE5+T) cuando tienen alteraciones de la eyaculación o del deseo.

8. Se consigue una elevada tasa de respuesta satisfactoria a los tratamientos en toda la muestra (69,5%). La tasa de respuesta satisfactoria disminuye en presencia de factores de riesgo como la HTA, diabetes mellitus tipo 1 y 2, dislipemia, obesidad, cardiopatía isquémica.

9. El nivel bajo de SHBG se asocia a buena respuesta en pacientes tratados con testosterona. Niveles de estradiol, FSH, LH, prolactina, hematocrito, hemoglobina o PSA no predicen respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil.

10. El test AMS no tiene valor predictivo de respuesta al tratamiento y el valor del cuestionario IIEF es limitado.

11. La diabetes mellitus es la comorbilidad que más condiciona una mala respuesta al tratamiento.

12. En el grupo tratado con monoterapia, una mejor salud basal y la ausencia de hábito tabáquico o de ingesta de alcohol, condicionan una mejor respuesta.

13. En las terapias combinadas, la diabetes mellitus y la presencia de hábito tabáquico condicionan una peor respuesta al tratamiento.

VII. ANEXOS

ANEXO 1. Índice Internacional de la Función Eréctil o IIEF-15 (International Index of Erectile Function).

INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERECTIL - IIEF -

Iniciales del paciente _____ N° identificación _____ Fecha _____

¿Es usted sexualmente activo (definitivo como actividad sexual con pareja o estimulación manual)?

SI

NO

En caso afirmativo, por favor cumplimente el cuestionario relativo a su actividad sexual. (en cada pregunta, marque sólo una casilla).

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual ^B ?	0	1	2	3	4	5
2. Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual ^B , ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?	0	1	2	3	4	5
3. Durante las últimas 4 semanas, al intentar una relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja?	0	1	2	3	4	5
4. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	EXTREMADAMENTE DIFICIL	MUY DIFICIL	DIFICIL	ALGO DIFICIL	SIN DIFICULTAD
5. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual ^A , ¿Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?	0	1	2	3	4	5

	NINGUNA	1-2 VECES	3-4 VECES	5-6 VECES	7-10 VECES	11 ó MAS
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces intentó una relación sexual ^A ?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
7. Durante las últimas 4 semanas, cuando intentó una relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?	0	1	2	3	4	5

A = Acto sexual;

Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;

Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;

Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

D = Estimulación sexual;

Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERECTIL - IIEF - (cont.)

	NO REALICE EL ACTO	NO DISFRUTE NADA	NO DISFRUTE MUCHO	DISFRUTE ALGO	DISFRUTE BASTANTE	DISFRUTE MUCHO
8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha disfrutado de la relación sexual ^A ?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
9. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia eyaculó ^C ?	0	1	2	3	4	5
10. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación ^C o la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo ^C (con o sin eyaculación)?	0	1	2	3	4	5

Las siguientes dos preguntas se refieren al deseo sexual, definido como una sensación que puede ser un deseo de tener una experiencia sexual (por ejemplo, masturbación o relación sexual), un pensamiento sobre una relación sexual o un sentimiento de frustración por no tener una relación sexual.

	CASI NUNCA ó NUNCA	EN ALGUNOS MOMENTOS	BUENA PARTE DEL TIEMPO	LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
11. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual?	1	2	3	4	5

	MUY BAJO ó NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría su nivel de deseo sexual?	1	2	3	4	5

	MUY INSATISFECHO	BASTANTE INSATISFECHO	NI SATISFECHO NI INSATISFECHO	BASTANTE SATISFECHO	MUY SATISFECHO
13. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general?	1	2	3	4	5
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja?	1	2	3	4	5

	MUY BAJO ó NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?	1	2	3	4	5

A = Acto sexual;

Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;

Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;

Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

D = Estimulación sexual;

Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

ANEXO 2. Cuestionario de Salud Sexual Masculina o cuestionario IIEF-5 (Sexual Health Inventory for Men: SHIM).

**CUESTIONARIO DE SALUD SEXUAL PARA VARONES
- SHIM -**

Nombre del paciente _____

Fecha de evaluación _____

Instrucciones para el paciente

La salud sexual es una parte importante del bienestar emocional y físico de un individuo. La disfunción eréctil es una condición médica muy común que afecta a la salud sexual. Afortunadamente, existen varias opciones terapéuticas para esta patología.

Este cuestionario se confeccionó para ayudarle a usted y a su médico a identificar la disfunción eréctil, si éste fuese su caso. Si así fuese, su médico podrá aconsejarle el tratamiento más adecuado.

Cada pregunta tiene varias respuestas posibles. Marque con un círculo aquella que mejor describa su situación. Por favor, asegúrese que escoge una única respuesta para cada pregunta.

En los últimos 6 meses:

1. ¿Cómo clasificaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?		Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Muy alta
		1	2	3	4	5
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	Sin actividad sexual	Casi nunca/nunca	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)	Casi siempre/ siempre
	0	1	2	3	4	5
3. Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	No intentó el acto sexual	Casi nunca/nunca	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)	Casi siempre/ siempre
	0	1	2	3	4	5
4. Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	No intentó el acto sexual	Extremadamente difícil	Muy difícil	Difícil	Ligeramente difícil	No difícil
	0	1	2	3	4	5
5. Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	No intentó el acto sexual	Casi nunca/nunca	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)	Casi siempre/ siempre
	0	1	2	3	4	5

Puntuación _____

Si la puntuación es menor o igual que 21, usted está mostrando signos de disfunción eréctil. Su médico puede mostrarle varias alternativas de tratamiento que pueden mejorar su situación.

ANEXO 3: Escala de Síntomas de Envejecimiento masculino o test AMS (Aging Male Scale Symptoms: AMSS).

Versión española del cuestionario AMS

¿Cuales de los siguientes síntomas se aplican a su caso en este momento? Por favor, marque con una cruz la casilla apropiada para cada síntoma. Para los síntomas que no se apliquen a su caso, marque "ninguno".

Síntomas:	extremadamente				
	ninguno	leve	moderado	grave	grave
	-----	-----	-----	-----	-----
Puntuación =	1	2	3	4	5
1. Disminución de su sensación de bienestar general (estado de salud general, sentimiento subjetivo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Dolor en las articulaciones y dolor muscular (dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en las articulaciones, dolor en una extremidad, dolor de espalda en general)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sudor excesivo (episodios de sudor inesperados/repentinos, sofocos no relacionados con el esfuerzo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Problemas de sueño (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Irritabilidad (se siente agresivo, se enfada fácilmente por pequeñas cosas, malhumorado).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nerviosismo (tensión interior, agitación, se siente inquieto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ansiedad (sentimiento de pánico).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Agotamiento físico/falta de vitalidad (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Disminución de la fuerza muscular (Sensación de debilidad).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Estado de ánimo depresivo (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Se siente hundido, que ha tocado fondo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Disminución del crecimiento de la barba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Disminución del número de erecciones matinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Disminución del deseo sexual/libido (falta de placer en el sexo, falta de deseo para el coito)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido algún otro síntoma?	Si	<input type="checkbox"/>	No.....	<input type="checkbox"/>	
Si la respuesta es Si, descríballo: _____					

MUCHAS GRACIAS PARA SU COLABORACIÓN

ANEXO 4: Abreviaturas utilizadas en el texto.

5-HT2	Receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 2
5-HT3	Receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3
ACV	Accidentes cerebrovasculares
ADAM	Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Males
AGE	Advanced glycation end products
AMSS	Aging Male Scale Symptoms
APA	American Psychiatric Association
APFIEQ-CyL	Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León
ARA-II	Fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
ASIA	American Spinal Injury Association
AUA	American Urological Association
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión
cm/s	Centímetros por segundo
CN	Conservación nerviosa
Col	Colesterol
CR	Cistectomía radical
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DE	Disfunción eréctil
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
dL	Decilitro
DLP	Dislipemia
DM.	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la
DVI	Disfunción ventricular izquierda
EC	Enfermedad coronaria
eco-Doppler	Ecografía doppler
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDEM	Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina
EDITS	Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction
EHS	Escala de Rigidez Peneana
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
EMA	Agencia europea del medicamento
eNOS	Enzimaóxido nítrico sintetasa
FA	Fracción atribuible, fracción etiológica o porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos

FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona foliculoestimulante
FVP	Fotovaporización prostática
GA	Pacientes con DE que reciben tratamiento en monoterapia con IPDE5
GAR0	GA con respuesta nula al tratamiento
GAR1	GA con respuesta parcial al tratamiento
GAR2	GA con respuesta completa o exitosa al tratamiento
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GB1	Pacientes con DE que reciben tratamiento combinado de IPDE5 más testosterona
GB1R0	GB1 con respuesta nula al tratamiento
GB1R1	GB1 con respuesta parcial al tratamiento
GB1R2	GB1 con respuesta completa o exitosa al tratamiento
GB2	Pacientes con DE que reciben tratamiento combinado de IPDE5 más PGE1
GB2R0	GB2 con respuesta nula al tratamiento
GB2R1	GB2 con respuesta parcial al tratamiento
GB2R2	GB2 con respuesta completa o exitosa al tratamiento
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
Gy	Gray (unidad del sistema internacional de radiaciones ionizantes)
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
hCG	Hormona gonadotropina coriónica humana
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HoLEP	Enucleación prostática con láser holmio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IC50	Concentración inhibitoria máxima media de un fármaco que se requiere para una inhibición del 50% in vitro
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICC	Inyecciones intracavernosas
IECAs	Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IIEF	International Index of Erectile Function
IIEF5	IIEF, dominio función eréctil
IIEF-EF	IIEF, dominio función eréctil
IM	Infarto de miocardio
IMC	Índice de masa corporal
iPDE5	Fármaco inhibidor de la enzima fosfodiesterasa tipo 5
IPSS	Escala internacional de síntomas prostático
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
ISSM	International Society for Sexual Medicine
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LH	Hormona luteinizante

LHRH	Hormona liberadora de gonadotropina
LRP	Linfadenectomía retroperitoneal
LUTS	Síntomas del tracto urinario inferior
MALES	The multinacional men's attitudes to life events and sexuality study
MESH	Medical Subjects Headings
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
MSAM	Multinational Survey of Aging Male
Na/K-ATPasa	Bomba sodio potasio adeninosin trifosfato de la membrana celular
ng	Nanogramo
NHSLS	National Health and Social Life Survey
NIH	National Institutes of Health
nmol/L	Nanomoles litro
NO	Óxido nítrico
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p.e.	Por ejemplo
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PDE5	Enzima fosfodiesterasa tipo 5
PGE1	Prostaglandina E1
postPR	Después de prostatectomía radical
PR	Prostatectomía radical
PSA	Antígeno prostático específico
RA	Riesgo atribuible
Rho.Cinasa	Guanosina trifosfatasa pequeña Rho
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
RTUp	Resección transuretral de próstata
SAOS	Síndrome de apnea del sueño
SDT	Síndrome de déficit de testosterona
SEP	Sex Encounter Profile
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SHIM	Sexual Health Inventory for Men
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SURE	Scheduled Use vs. On-Demand Regimen Evaluation
T	Testosterona
T4	Tiroxina
TGF-β1	Factor de crecimiento tumoral Beta 1

TOMHS	Treatment of Mild Hypertension Study
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TST	Tratamiento sustitutivo con testosterona
ug	Microgramo
UK	United Kingdom
Vaccum	Dispositivo de vacío
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular
VIH.	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPS	Velocidad pico sistólica
VTD	Velocidad telediastólica
WHO	World Health Organization

ANEXO 5: Leyenda de figuras.

- Figura 1. Corte transversal del pene.
- Figura 2. Prevalencia mundial DE.
- Figura 3. Asociación edad y prevalencia DE.
- Figura 4. Prevalencia de la DE en España por grupos de edad.
- Figura 5. Clasificación funcional DE.
- Figura 6. Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso peneano.
- Figura 7. Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso peneano.
- Figura 8. Preguntas cuestionario SHIM.
- Figura 9. Preguntas cuestionario EDITS.
- Figura 10. Vascularización peneana.
- Figura 11. Esquema Schwartz en ecografía peneana.
- Figura 12. Estrategia de tratamiento de la DE.
- Figura 13. Distribución de la edad en la muestra general.
- Figura 14. Distribución de la edad en GA, GB1 y GB2.
- Figura 15. Distribución de la edad en GA, GB1 y GB2.
- Figura 16. Distribución de la edad en los subgrupos de GA.
- Figura 17. Media de la edad en los subgrupos de GA.
- Figura 18. Distribución de la edad en los subgrupos de GB1.
- Figura 19. Distribución de la edad en los subgrupos de GB1.
- Figura 20. Edad en los subgrupos de GB2.
- Figura 21. Media de edad en los subgrupos de GB2.
- Figura 22. Edad en los subgrupos con respuesta RO.
- Figura 23. Media de edad en los subgrupos con respuesta RO.
- Figura 24. Edad en los subgrupos con respuesta R1.
- Figura 25. Media de edad en los subgrupos con respuesta R1.
- Figura 26. Edad en los subgrupos con respuesta R2.
- Figura 27. Media de edad en los subgrupos con respuesta R2.
- Figura 28. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR0.
- Figura 29. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR1.
- Figura 30. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GAR2.
- Figura 31. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB1R0.

- Figura 32. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB1R2.
- Figura 33. Relación entre la existencia de pareja estable y la edad en GB2R1.
- Figura 34. Tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil.
- Figura 35. Media del tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil.
- Figura 36. Resultados de la SHBG en los subgrupos.
- Figura 37. Valores medios de la SHBG en los subgrupos.
- Figura 38. Resultados de la FSH en los subgrupos.
- Figura 39. Valores medios de la SHBG en los subgrupos.
- Figura 40. Resultados de la LH en los subgrupos.
- Figura 41. Valores medios de la LH en los subgrupos.
- Figura 42. Resultados del estradiol en los subgrupos.
- Figura 43. Valores medios del estradiol en los subgrupos.
- Figura 44. Resultados de la DHEA en los subgrupos.
- Figura 45. Valores medios de la DHEA en los subgrupos.
- Figura 46. Resultados de la prolactina en los subgrupos.
- Figura 47. Valores medios de la prolactina en los subgrupos.
- Figura 48. Resultados del hematocrito en los subgrupos.
- Figura 49. Valores medios del hematocrito en los subgrupos.
- Figura 50. Resultados de la hemoglobina en los subgrupos.
- Figura 51. Valores medios de la hemoglobina en los subgrupos.
- Figura 52. Valores medios del PSA en los subgrupos.
- Figura 53. Resultados de la testosterona total en los subgrupos.
- Figura 54. Valores medios de la testosterona total en los subgrupos.
- Figura 55. Resultados de la testosterona libre calculada en los subgrupos.
- Figura 56. Valores medios de la testosterona libre calculada en los subgrupos.
- Figura 57. Resultados del test AMS (puntuación total) en los subgrupos.
- Figura 58. Valores medios del test AMS (puntuación total) en los subgrupos.
- Figura 59. Resultados del test AMS (categorías) en los subgrupos.
- Figura 60. Resultados promedio del test AMS (categorías) en los subgrupos.
- Figura 61. Relación entre la edad y el resultado del test AMS (puntuación total).
- Figura 62. Resultados de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 63. Valores medios de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los subgrupos.

- Figura 64. Resultados de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 65. Valores medios de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 66. Resultados de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 67. Valores medios de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 68. Resultados de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 69. Valores medios de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 70. Resultados de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 71. Valores medios de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 72. Resultados de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 73. Valores medios de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 74. Resultados de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 75. Valores medios de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 76. Resultados de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 77. Valores medios de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 78. Resultados de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 79. Valores medios de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 80. Resultados de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 81. Valores medios de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 82. Resultados de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 83. Valores medios de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 84. Resultados de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 85. Valores medios de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 86. Resultados de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 87. Valores medios de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 88. Resultados de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 89. Valores medios de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 90. Resultados de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 91. Valores medios de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Figura 92. Resultados del IIEF15 (puntuación total) en los subgrupos.
- Figura 93. Valores medios del IIEF15 (puntuación total) en los subgrupos.

ANEXO 6: Leyenda de tablas.

- Tabla 1. Grupos etiológicos de DE.
- Tabla 2. Causas orgánicas de DE.
- Tabla 3. Clasificación de la disfunción eréctil masculina.
- Tabla 4. Análisis multivariable factores de riesgo DE vascular.
- Tabla 5. Causas de DE estructural .
- Tabla 6. Posibles causas psicológicas de DE.
- Tabla 7. Diagnóstico diferencial DE psicógena y orgánica.
- Tabla 8. Cuestionario IIEF.
- Tabla 9. Cuestionario EHS español.
- Tabla 10. Pruebas diagnósticas y grado de recomendación.
- Tabla 11. Factores de riesgo de ECV y DE.
- Tabla 12. Estratificación del riesgo cardíaco. Categorías.
- Tabla 13. Contraindicaciones TST.
- Tabla 14. Fármacos con testosterona utilizados en España.
- Tabla 15. Farmacocinética principales inhibidores PDE5.
- Tabla 16. Acontecimientos adversos inhibidores PDE5.
- Tabla 17. Clasificación del riesgo cardiovascular.
- Tabla 18. Equivalencias en fármacos intracavernosos.
- Tabla 19. Dosis y combinaciones empleadas en estudios.
- Tabla 20. Edad en GA, GB1 y GB2.
- Tabla 21. Edad en los subgrupos de GA.
- Tabla 22. Edad en los subgrupos de GB1.
- Tabla 23. Edad en los subgrupos de GB2.
- Tabla 24. Edad en los subgrupos con respuesta RO.
- Tabla 25. Edad en los subgrupos con respuesta R1.
- Tabla 26. Edad en los subgrupos con respuesta R2.
- Tabla 27. Distribución del estatus civil en los diferentes grupos.
- Tabla 28. Distribución casados GAR2 y GB1R2.
- Tabla 29. Distribución de individuos casados entre GA y GB1.
- Tabla 30. Respuestas obtenidas según el estado civil.
- Tabla 31. Distribución de la pareja estable entre los distintos subgrupos.

- Tabla 32. Distribución de pareja estable con buena respuesta en GA, GB1 y GB2.
- Tabla 33. Tiempo de evolución del padecimiento de disfunción eréctil.
- Tabla 34. Distribución de alteraciones de la eyaculación en los diferentes grupos.
- Tabla 35. Análisis de las alteraciones de la eyaculación entre los diferentes subgrupos.
- Tabla 36. Distribución de la alteración del deseo sexual entre los distintos subgrupos.
- Tabla 37. Análisis de las diferencias en la alteración del deseo sexual entre los distintos subgrupos.
- Tabla 38. Respuesta satisfactoria global y en los diagnósticos secundarios.
- Tabla 39. Distribución de diagnósticos secundarios de HTA, DMID, DMNID.
- Tabla 40. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario HTA entre los grupos.
- Tabla 41. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario HTA entre los subgrupos.
- Tabla 42. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMID entre los grupos.
- Tabla 43. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMID entre los subgrupos.
- Tabla 44. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMNID entre los grupos.
- Tabla 45. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario DMNID entre los subgrupos.
- Tabla 46. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Dislipemia entre los grupos.
- Tabla 47. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Dislipemia entre los subgrupos.
- Tabla 48. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Obesidad entre los grupos.
- Tabla 49. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Obesidad entre los subgrupos.
- Tabla 50. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Cardiopatía Isquémica entre los grupos.
- Tabla 51. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Cardiopatía Isquémica entre los subgrupos.
- Tabla 52. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario EPOC entre los grupos.

- Tabla 53. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario EPOC entre los subgrupos.
- Tabla 54. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Psicopatología entre los grupos.
- Tabla 55. Análisis de las diferencias del diagnóstico secundario Psicopatología entre los subgrupos.
- Tabla 56. Distribución del tabaquismo y del consumo de alcohol en los grupos y subgrupos.
- Tabla 57. Análisis de las diferencias de la ausencia de hábito tabáquico entre los grupos.
- Tabla 58. Análisis de las diferencias de la ausencia de hábito tabáquico entre los subgrupos.
- Tabla 59. Análisis de las diferencias de exfumadores entre los grupos.
- Tabla 60. Análisis de las diferencias de exfumadores entre los subgrupos.
- Tabla 61. Análisis de las diferencias de tabaquismo leve entre los grupos.
- Tabla 62. Análisis de las diferencias de tabaquismo leve entre los subgrupos.
- Tabla 63. Análisis de las diferencias de tabaquismo moderado entre los grupos.
- Tabla 64. Análisis de las diferencias de tabaquismo moderado entre los subgrupos.
- Tabla 65. Análisis de las diferencias de tabaquismo intenso entre los grupos.
- Tabla 66. Análisis de las diferencias de tabaquismo intenso entre los subgrupos.
- Tabla 67. Análisis de las diferencias de ausencia de hábito alcohólico entre los grupos.
- Tabla 68. Análisis de las diferencias de ausencia de hábito alcohólico entre los subgrupos.
- Tabla 69. Análisis de las diferencias de exbebedores entre los grupos.
- Tabla 70. Análisis de las diferencias de exbebedores entre los subgrupos.
- Tabla 71. Análisis de las diferencias de bebedor ocasional entre los grupos.
- Tabla 72. Análisis de las diferencias de bebedor ocasional entre los subgrupos.
- Tabla 73. Análisis de las diferencias de bebedor moderado entre los grupos.
- Tabla 74. Análisis de las diferencias de bebedor moderado entre los subgrupos.
- Tabla 75. Análisis de las diferencias de bebedor severo entre los grupos.
- Tabla 76. Análisis de las diferencias de bebedor severo entre los subgrupos.
- Tabla 77. Resultados de la SHBG en los subgrupos.
- Tabla 78. Resultados de la FSH en los subgrupos.
- Tabla 79. Resultados de la LH en los subgrupos.
- Tabla 80. Resultados del estradiol en los subgrupos.

- Tabla 81. Resultados de la DHEA en los subgrupos.
- Tabla 82. Resultados de la prolactina en los subgrupos.
- Tabla 83. Resultados del hematocrito en los subgrupos.
- Tabla 84. Resultados de la hemoglobina en los subgrupos.
- Tabla 85. Resultados del PSA total en los subgrupos.
- Tabla 86. Resultados de la testosterona total en los subgrupos.
- Tabla 87. Resultados de la testosterona libre calculada en los subgrupos.
- Tabla 88. Resultados del test AMS (puntuación total) en los subgrupos.
- Tabla 89. Resultados del test AMS (categorías) en los subgrupos.
- Tabla 90. Resultados del test AMS (positivo o >26) en los subgrupos.
- Tabla 91. Análisis del test AMS (positivo o >26) en los subgrupos.
- Tabla 92. Resultados de la pregunta 1 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 93. Resultados de la pregunta 2 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 94. Resultados de la pregunta 3 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 95. Resultados de la pregunta 4 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 96. Resultados de la pregunta 5 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 97. Resultados de la pregunta 6 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 98. Resultados de la pregunta 7 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 99. Resultados de la pregunta 8 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 100. Resultados de la pregunta 9 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 101. Resultados de la pregunta 10 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 102. Resultados de la pregunta 11 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 103. Resultados de la pregunta 12 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 104. Resultados de la pregunta 13 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 105. Resultados de la pregunta 14 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 106. Resultados de la pregunta 15 del cuestionario IIEF en los subgrupos.
- Tabla 107. Resultados del sumatorio de las preguntas del cuestionario IIEF15 en los distintos subgrupos.
- Tabla 108. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no.
- Tabla 109. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no.
- Tabla 110. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GA.
- Tabla 111. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GA.

Tabla 112. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GB.

Tabla 113. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GB.

Tabla 114. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GB1.

Tabla 115. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GB1.

Tabla 116. Distribución de variables según respuesta satisfactoria o no en GB2.

Tabla 117. Análisis de variables según respuesta satisfactoria o no en GB2.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lledo-García, E., I. Moncada-Iribarren, and I. Sáenz-de-Tejada, *An update on the physiology of erection.*, in *Erectile Dysfunction: Issues in Current Pharmacotherapy.*, A. Morales, Editor. 1998, CRC Press: Londres. p. 120.
2. Pare, A., *Dix livres de la chirurgie avec Le Magasin des Instruments necesaires à icelle.* . 1564, Paris.
3. Dionis, P., *L'anatomie de l'homme : suivant la circulation du sang, & les dernieres* 4^o ed. 1705, Paris.
4. Hunter, J., *A short account of the life of the author' in A Treatise on the Blood, Inflammation and Gun-shot Wounds*, ed. J. Richardson. 1794, Londres.
5. Lue, T., *Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil.* , in *Campbell-Walsh Urología*, A. Wein, et al., Editors. 2012, Saunders: Philadelphia (USA). p. 718-9.
6. Jardin, A., G. Wagner, and S. Khoury, *Recommendations of the 1st International Consultation on Erectile Dysfunction.* , in *Erectile Dysfunction*, A. Jardin, et al., Editors. 2000, Health Publication: Plymouth. p. 709-726.
7. World-Health-Organization, *Erectile Dysfunction.* 2000, Health Publication Ltd: Plymouth.
8. Burchardt, M., et al., *Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension.* Int J Impot Res, 2001. 13(5): p. 276-81.
9. Feldman, H.A., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* J Urol, 1994. 151(1): p. 54-61.
10. NIH, *Consensus Development Panel on Impotence.* JAMA, 1993. 270(1): p. 83-90.
11. Resel-Estévez, L., A. Silmi-Moyano, and J. Moreno-Sierra, *Disfunción Eréctil.* Clínicas Urológicas de la Complutense. Vol. 10. 2004: Serie de Monografías.
12. Ralph, D. and T. McNicholas, *UK management guidelines for erectile dysfunction.* BMJ, 2000. 321(7259): p. 499-503.
13. Frances, A., H. Pincus, and M. First, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* DSM-IV-TR. 2001, Barcelona: Masson.
14. Cabello, C., *Disfunción eréctil: unabordaje integral.* 2004, Madrid: Prismática.
15. Rosen, R.C., et al., *The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population.* Curr Med Res Opin, 2004. 20(5): p. 607-17.
16. World-Health-Organization, *The Global Burden of Disease.* , W. Library, Editor. 2004: Geneva.

17. Ayta, I.A., J.B. McKinlay, and R.J. Krane, *The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences*. BJU Int, 1999. 84(1): p. 50-6.
18. McKinlay, J.B., *The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2000. 12 Suppl 4: p. S6-S11.
19. Araujo, A.B., B.A. Mohr, and J.B. McKinlay, *Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study*. J Am Geriatr Soc, 2004. 52(9): p. 1502-9.
20. Lindau, S.T., et al., *A study of sexuality and health among older adults in the United States*. N Engl J Med, 2007. 357(8): p. 762-74.
21. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. JAMA, 1999. 281(6): p. 537-44.
22. Bacon, C.G., et al., *Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study*. Ann Intern Med, 2003. 139(3): p. 161-8.
23. Selvin, E., A.L. Burnett, and E.A. Platz, *Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US*. Am J Med, 2007. 120(2): p. 151-7.
24. Benet, A.E. and A. Melman, *The epidemiology of erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 1995. 22(4): p. 699-709.
25. Kinsey, A., *Sexual behaviour in the human male*. 1948, Philadelphia: Saunders.
26. Johannes, C.B., et al., *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study*. J Urol, 2000. 163(2): p. 460-3.
27. Braun, M., et al., *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'*. Int J Impot Res, 2000. 12(6): p. 305-11.
28. Moreira, E.D., Jr., et al., *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil*. Urology, 2003. 61(2): p. 431-6.
29. Schouten, B.W., et al., *Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study*. Int J Impot Res, 2005. 17(1): p. 58-62.
30. Martín-Morales, A., J. Rejas, and J. Burgos, *Health-Related Quality of Life (HRQOL) correlates in a Spanish Male Erectile Dysfunction (ED) Population: Results from the EDEM study*. Quality of Life Research, 2000. 9(3): p. 350.
31. Prins, J., et al., *Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies*. Int J Impot Res, 2002. 14(6): p. 422-32.
32. Ludwig, W. and M. Phillips, *Organic causes of erectile dysfunction in men under 40*. Urol Int, 2014. 92(1): p. 1-6.
33. Carrier, S., et al., *Pathophysiology of erectile dysfunction*. Urology, 1993. 42(4): p. 468-81.

34. Reilly, J.M. and C.R. Woodhouse, *Small penis and the male sexual role*. J Urol, 1989. 142(2 Pt 2): p. 569-71; discussion 572.
35. Woodhouse, C.R., *Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele, and micropenis*. Urology, 1998. 52(1): p. 3-11.
36. Teloken, C., et al., *Congenital abnormality of corpora cavernosa and erectile dysfunction: a case report*. J Urol, 1993. 149(5): p. 1135-6.
37. Aboseif, S.R., et al., *Congenital defect in sinusoidal smooth muscles: a cause of organic impotence*. J Urol, 1992. 148(1): p. 58-60.
38. Montague, D.K., et al., *Primary erectile dysfunction in a man with congenital isolation of the corpora cavernosa*. Urology, 1995. 46(1): p. 114-6.
39. Lue, T.F., *Surgery for crural venous leakage*. Urology, 1999. 54(4): p. 739-41.
40. Kim, D.S., et al., *Determination of human angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in erectile dysfunction: frequency differences of ACE gene polymorphisms according to the method of analysis*. Clin Chem Lab Med, 2001. 39(1): p. 11-4.
41. Lue, T.F. and E.A. Tanagho, *Physiology of erection and pharmacological management of impotence*. J Urol, 1987. 137(5): p. 829-36.
42. Lizza, E.F. and R.C. Rosen, *Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research*. Int J Impot Res, 1999. 11(3): p. 141-3.
43. Masters, W.H. and V.E. Johnson, *Human Sexual Response.*, ed. B. Books. 1996, Toronto.
44. Lue, T., R. Basson, and R. Rosen, *Montorsi: Sexual Medicine: Sexual Dysfunction in men and Women*. 2004, Paris: Health Publications.
45. Lewis, R., et al., *Epidemiology and natural history of erectile dysfunction; risk factors including iatrogenic and aging*. Recommendations of the First International Consultation on Erectile Dysfunction, cosponsored by the World Health Organization (WHO). Plymouth: Health Publication Ltd, 2000: p. 21-51.
46. Martin-Morales, A., et al., *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study*. The Journal of urology, 2001. 166(2): p. 569-575.
47. Watts, G.F., K.K. Chew, and B.G. Stuckey, *The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2007. 4(5): p. 263-73.
48. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, *The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey*. Int J Impot Res, 1999. 11 Suppl 1: p. S60-4.
49. Mulhall, J., et al., *Obesity, dyslipidemias and erectile dysfunction: a report of a subcommittee of the sexual medicine society of North America*. J Sex Med, 2006. 3(5): p. 778-86.

50. Shabsigh, R. and A.G. Anastasiadis, *Erectile dysfunction*. Annu Rev Med, 2003. 54: p. 153-68.
51. Demir, T., et al., *Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome*. Int J Urol, 2006. 13(4): p. 385-8.
52. Day, C., *Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology*. Diab Vasc Dis Res, 2007. 4(1): p. 32-8.
53. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. 365(9468): p. 1415-28.
54. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. 23(2): p. 168-75.
55. Burnett, A.L., *Nitric oxide in the penis: physiology and pathology*. J Urol, 1997. 157(1): p. 320-4.
56. Sáenz de Tejada, I., et al., *Physiology of erectile function*. The journal of sexual medicine, 2004. 1(3): p. 254-265.
57. Michal, V., *Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes*. , in *Proceedings of the First International Conference Corpus Cavernosum Revascularization*. , A. Zorogniotti and G. Rossi, Editors. 1978, Charles C Thomas: Springfield (Illinois. USA). p. 343.
58. Shabsigh, R., et al., *Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence*. Urology, 1991. 38(3): p. 227-31.
59. Daley, J.T., et al., *Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. regulation by oxygen tension*. J Urol, 1996. 155(4): p. 1482-7.
60. Hale, T.M., et al., *Antihypertensive drugs induce structural remodeling of the penile vasculature*. J Urol, 2001. 166(2): p. 739-45.
61. Nehra, A., K. Azadzo, and R. Moreland, *Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo*. J Urol, 1998. 159: p. 2229-2236.
62. Moreland, R.B., et al., *PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle*. J Urol, 1995. 153(3 Pt 1): p. 826-34.
63. Sáenz-de-Tejada, I., et al., *The trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model*. Am J Physiol, 1991. 260: p. H1590.
64. Okabe, H., et al., *The penis is not protected--in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds*. Int J Impot Res, 1999. 11(3): p. 133-40.
65. Toblli, J.E., et al., *Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats*. Am J Hypertens, 2000. 13(6 Pt 1): p. 686-92.
66. Schubert, R. and M.J. Mulvany, *The myogenic response: established facts and attractive hypotheses*. Clin Sci (Lond), 1999. 96(4): p. 313-26.

67. Norman, R.A., Jr. and D.J. Dzielak, *Immunological dysfunction and enhanced sympathetic activity contribute to the pathogenesis of spontaneous hypertension*. J Hypertens Suppl, 1986. 4(3): p. S437-9.
68. Mancia, G., et al., *Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage*. Hypertension, 1999. 34(4 Pt 2): p. 724-8.
69. Azadzo, K.M. and I. Saenz de Tejada, *Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle*. J Urol, 1991. 146(1): p. 238-40.
70. Kim, J.H., et al., *Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction*. J Urol, 1994. 151(1): p. 198-205.
71. Kim, S.C., et al., *Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits*. Urol Res, 1997. 25(5): p. 341-6.
72. Panza, J.A., et al., *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med, 1990. 323(1): p. 22-7.
73. Taddei, S., et al., *Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension*. Circulation, 1998. 97(22): p. 2222-9.
74. Cai, H. and D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress*. Circ Res, 2000. 87(10): p. 840-4.
75. Azadzo, K.M., et al., *Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction*. J Urol, 1998. 160(6 Pt 1): p. 2216-22.
76. Azadzo, K.M., et al., *Relative roles of cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways in ischemia-induced increased contraction of cavernosal smooth muscle*. J Urol, 1999. 161(4): p. 1324-8.
77. Azadzo, K.M. and I. Saenz de Tejada, *Diabetes mellitus impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle*. J Urol, 1992. 148(5): p. 1587-91.
78. Keegan, A., M.A. Cotter, and N.E. Cameron, *Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats*. Diabetologia, 1999. 42(3): p. 343-50.
79. Cartledge, J.J., I. Eardley, and J.F. Morrison, *Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes*. BJU Int, 2001. 87(4): p. 394-401.
80. Sáenz-de-Tejada, I., et al., *Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence*. New Engl J Med, 1989. 320: p. 1025-1030.
81. Pickard, R.S., et al., *Corpus cavernosal relaxation in impotent men*. Br J Urol, 1994. 74(4): p. 485-91.

82. Pickard, R.S., P.H. Powell, and M.A. Zar, *Nitric oxide and cyclic GMP formation following relaxant nerve stimulation in isolated human corpus cavernosum*. Br J Urol, 1995. 75(4): p. 516-22.
83. Raifer, J., A. Rosciszewski, and M. Mehringer, *Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men*. J Urol, 1988(140): p. 69.
84. Metz, P., et al., *Peyronie's disease and erectile failure*. J Urol, 1983. 130(6): p. 1103-4.
85. Iacono, F., S. Barra, and G. De-Rosa, *Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by impotence*. Eur Urol, 1994. 26: p. 233.
86. Iacono, F., S. Barra, and G.D.-R.M.d.o.t.a.i.p.a.b.P.s.d.w.o.w.e.d.J.U. 1993;150:1806, *Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction*. J Urol, 1993. 150: p. 1806.
87. Dalkin, B. and M. Carter, *Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease*. J Urol, 1991. 146: p. 849.
88. Azadzo, K., K. Park, and C. Andry, *Relationship between cavernosal ischemia and corporal venoocclusive dysfunction in animal model*. J Urol, 1997. 157: p. 1011.
89. Christ, G., S. Maayani, and M. Valcic, *Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues*. Br J Pharmacol, 1990. 101: p. 375.
90. Cerami, A., H. VLasara, and M. Brownlee, *Glucose and aging*. Sci Am, 1987. 256: p. 90.
91. Hayashi, K., K. Takamizawa, and T. Nakamura, *Effects of elastase on the stiffness and elastic properties of arterial walls in cholesterol-fed rabbits*. Atherosclerosis, 1987. 66: p. 259.
92. Sharlip, I., *Vasculogenic impotence secondary to atherosclerosis dysplasia*. Impotence: diagnosis and management of erectile dysfunction, ed. A. Benet. Vol. 15. 1994, Philadelphia: WB Saunders Co.
93. Martín-Morales, A., et al., *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the "Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina" study*. J Urol 2002. 166: p. 569-574.
94. Fung, M., R. Bettencourt, and E. Barrett-Connor, *Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 year later: The Rancho Bernardo Study*. J Am CollCardiol, 2004. 43: p. 1405-1411.
95. Juenemann, K., et al., *Does lipid metabolism influence the pathogenesis of vascular impotence?* Int J Impot Res, 1990. 2(2): p. 33.
96. Manning, M., et al., *The role of blood lipids in erectile failure*. Int J Impotence Res, 1996. 8(167): p. D179.
97. Feldman, H., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol, 1994. 151: p. 54-61.

98. Ahn, T., et al., *Enhanced contractility of rabbit corpus cavernosum smooth muscle by oxidized low density lipoproteins*. Int J Impot Res, 1999. 11: p. 9-14.
99. Kim, S., et al., *The effects of isolated lipoproteins and triglyceride, combined oxidized LDL plus triglyceride, and combined oxidized LDL plus HDL on the contractile and relaxation response of rabbit cavernous smooth muscle*. Int J Androl, 2000. 23(2): p. 26-29.
100. Boger, R., et al., *Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocysteinemia or hypercholesterolemia*. AtherosclerThrombVascBiol, 2000. 20: p. 1557-1564.
101. Eid, H., et al., *Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin*. Atherosclerosis, 2003. 166: p. 279-284.
102. Shaul, P., *Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis*. J Physiol, 2003. 547: p. 21-23.
103. Seo, K., et al., *Involvement of endothelial nitric oxide synthase in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits*. J Androl, 1999. 20: p. 298-306.
104. Derby, C., et al., *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?*. Urology, 2000. 52(2): p. 302-6.
105. Esposito, K., et al., *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. 291(24): p. 2978-84.
106. Vane, J., E. Anggard, and R. Botting, *Regulatory functions of the vascular endothelium*. N Engl J Med, 1990. 323(1): p. 27-36.
107. Burchardt, M., T. Burchardt, and L. Baer, *Hypertension is associated with severe erectile dysfunction*. J Urol, 2000. 164: p. 1188-1191.
108. Aranda, P., et al., *Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: Results of a Spanish national study*. Am J Hypertens, 2004. 17: p. 139-145.
109. Burchardt, M., T. Burchardt, and L. Baer, *Hypertensión is associated with severe erectile dysfunction*. J Urol, 2000. 164(4): p. 1188-91.
110. Cuéllar-de-León, A., *Estudio de prevalencia de disfunción eréctil en pacientes hipertensos controlados en centros de salud docentes*. 2000, Universidad Miguel Hernández: Alicante (España).
111. Paniagua, O., M. Bryant, and J. Panza, *Transient hypertension directly impairs endothelium dependent vasodilation of the human microvasculature*. Hypertension, 2000. 36: p. 941.
112. Rizzoni, D., E. Porteri, and M. Castellano, *Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension*. Hypertension, 1996. 28(785).
113. Behr-Rousel, D., P. Chamiot-Clerc, and J. Bernabe, *Erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats: pathophysiological mechanisms*. Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol, 2003. 284: p. R682.

114. Rizzoni, D., E. Porteri, and M. Castellano, *Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure*. Hypertension, 1998. 31: p. 335.
115. Jaffe, A., et al., *Erectile dysfunction in hypertensive subjects. Assessment of potential determinants*. Hypertension, 1996. 28: p. 859-862.
116. Hakim, L. and I. Goldstein, *Diabetic sexual dysfunction*. EndocrinolMetabClin North Am, 1996. 25: p. 379-400.
117. Berardis, G.D., F. Pellegrini, and M. Franciosi, *Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: A comparison between general practice and diabetes clinics*. Diabetes Care, 2004. 27: p. 398-406.
118. Rubin, A. and D. Babbott, *Impotence and diabetes mellitus*. J Am Med Assoc, 1958. 168: p. 498-500.
119. Ellenberg, M., *Impotence in diabetes: The neurologic factor*. Ann Intern Med, 1971. 75: p. 213-219.
120. Kolodny, R., et al., *Sexual dysfunction in diabetic men*. Diabetes, 1974. 23: p. 306-309.
121. McCulloch, D., et al., *The prevalence of diabetic impotence*. Diabetologia, 1980. 18: p. 279-283.
122. Bancroft, J. and P. Gutiérrez, *Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: A comparative study*. Diabet Med, 1996. 13: p. 84-89.
123. Klein, R., et al., *Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM*. Diabetes Care, 1996. 19: p. 135-141.
124. Bortolotti, A., et al., *The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors*. Int J Androl, 1997. 20: p. 323-334.
125. Enzlin, P., et al., *Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2003. 26: p. 409-414.
126. Deutch, S. and L. Sherman, *Previously unrecognized diabetes mellitus in sexually impotent men*. JAMA, 1980. 244: p. 2430-2432.
127. Levine, F., A. Greenfield, and I. Goldstein, *Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvis trauma*. J Urol, 1990. 144: p. 1147.
128. Goldstein, I., M. Feldman, and P. Decker, *Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism*. JAMA, 1984. 251: p. 903.
129. Heidenreich, A., *Radical prostatectomy in 2007: oncologic control and preservation of functional integrity*. EurUrol, 2008. 53(5): p. 877-9.
130. Cooperberg, M., et al., *The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), a national disease registry*. J Urol, 2004. 171(4): p. 1393-401.

131. Stanford, J., et al., *Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer; the Prostate Cancer Outcomes Study*. JAMA, 2000. 283(3): p. 354-60.
132. Sanda MG, et al., *Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors*. . N Engl J Med, 2008. 358(12): p. 1250-61.
133. Andersen, K. and G. Bovim, *Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclist*. ActaNeurol Scand, 1997. 95: p. 233.
134. Ricchiuti, V., C. Haas, and A. Seftel, *Pudendal nerve injury associated with avid bicycling*. J Urol, 1999. 162: p. 2099.
135. Mersdorf, A., et al., *Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients*. J Urol., 1991. 145: p. 749-58.
136. Nehra, A. and R. Moreland, *Neurological erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 2001. 2: p. 301-323.
137. Anderson, K. and G. Wargner, *Physiology of penile erection*. Physiol Rev, 1995. 75: p. 191-236.
138. Giuliano, F., O. Rampin, and G. Benoit, *Neural control of penile erection*. Urol Clin North Am, 1995. 22(4): p. 747-66.
139. Ushiyama, M., et al., *Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbón monoxide and nitric oxide*. Hypertens Res, 2004. 27: p. 253-261
140. Martín-Morales, A., *Fisiopatología de la disfunción eréctil*. Disfunción Sexual en el Varón, ed. D. Farma. 2002, Madrid: Sáenz de Tejada I
141. Steers, W., *Current perspectives in the neural control of penile erection*. World Bood of impotence, ed. T. Lue. 1992.
142. Giuliano, F.A., et al., *Neural control of penile erection*. Urol Clin North Am, 1995. 22(4): p. 747-66.
143. Aloni, R., J. Schwartz, and H. Ring, *Sexual function in male patients after stroke. A follow up study*, 1993. 11: p. 121-8.
144. Jea-Hun, J., K. Sung-Chul, and C. Sae-Min, *Sexual Dysfunction in Male Stroke Patients: Correlation between Brain Lesions and Sexual Function*. Urology, 2008. 71: p. 99-103.
145. Monga, T.N., J.S. Lawson, and J. Inglis, *Sexual dysfunction in stroke patients*. Arch Phys Med Rehabil, 1986. 67(1): p. 19-22.
146. Althof, S.E. and S.B. Levine, *Clinical approach to the sexuality of patients with spinal cord injury*. Urol Clin North Am, 1993. 20(3): p. 527-34.
147. Ramos, A.S. and J.V. Samsó, *Spanish consensus in erectile dysfunction: Specific aspects of erectile dysfunction in spinal cord injury*. Int J Impot Res., 2004. 16: p. 42-5.
148. Sánchez-Ramos, A. and A. De-Pinto, *Sexualidad y paternidad en la lesión medular*. 2ª ed, ed. IM&C. 1994, Madrid.

149. Álvarez, J.M., *Epidemiología de la lesión medular de 8 comunidades autónomas, 1974-1993*. Médula Espinal, 1997. 3(1): p. 28-57.
150. Brien, S., J. Heaton, and A.A.I.b.a.a.s.E.f.n.o.e.d.h.s.J.U. 219, *Interactions between apomorphine and sildenafil: Evidence for normalization of erections during hyperadrenergic stimulation*. J Urol, 1999: p. 161: 219.
151. Bors, E. and E. Comarr, *Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury*. UrolSurv, 1960. 10: p. 191-222.
152. Lue, T.F., *Impotence after radical pelvic surgery: physiology and management*. Urol Int, 1991. 46(3): p. 259-65.
153. Quinlan, D.M., et al., *Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles*. J Urol, 1991. 145(5): p. 998-1002.
154. Leach, G., *Potency evaluated after radical retropubic prostatectomy*. ClinPerp, 1992. 5: p. 1.
155. Yarnitsky, D., E. Sprecher, and Y. Vardi, *Penile thermal sensation*. J Urol, 1996. 156(2 Pt 1): p. 391-3.
156. Rodríguez-Vela, L. and J. Acha-Pérez, *Disfunción eréctil asociada a endocrinopatías y diabetes. Erección, eyaculación y sus trastornos*, ed. I. Sáenz-de-Tejada and A. Allona. 1997, Madrid: Fomento Salud.
157. Vardi, Y., et al., *Polyneuropathy in impotence*. Int J Impot Res, 1996. 8(2): p. 65-8.
158. Vas, C.J., *SEXUAL IMPOTENCE AND SOME AUTONOMIC DISTURBANCES IN MEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS*. Acta Neurologica Scandinavica, 1969. 45(2): p. 166-182.
159. Zorzon, M., et al., *Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups*. Mult Scler, 1999. 5(6): p. 418-27.
160. Betts, C.D., et al., *Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition*. Brain, 1994. 117 (Pt 6): p. 1303-10.
161. Lambert, D. and C. Waters, *Sexual dysfunction in Parkinson's disease*. Clin. Neurosci, 1998. 5: p. 418-427.
162. Brown, R.G., et al., *Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. 53(6): p. 480-6.
163. O'Sullivan, J. and A. Hughes, *Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease*. . Mov Disord, 1998. 13: p. 536-9.
164. Hodder, J., *Shy Drager syndrome*. Axone, 1997. 18(4): p. 75-9.
165. Herzog, A.G., et al., *Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin*. Arch Neurol, 1986. 43(4): p. 347-50.

166. Zeiss, A.M., et al., *The incidence and correlates of erectile problems in patients with Alzheimer's disease*. Arch Sex Behav, 1990. 19(4): p. 325-31.
167. Bird, T.D., H.P. Lipe, and L.D. Crabtree, *Impotence associated with the Charcot-Marie-Tooth syndrome*. Eur Neurol, 1994. 34(3): p. 155-7.
168. Benson, G., *Endocrine factors related to impotence. Impotence diagnosis and management of erectile dysfunction*. Urol. Clin. North Am, 2001. 2: p. 301-323.
169. Guechot, J., et al., *Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease*. J Hepatol, 1994. 20(3): p. 426-30.
170. Madersbacher, S., et al., *The impact of liver transplantation on endocrine status in men*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 44(4): p. 461-6.
171. Kaymakoglu, S., et al., *Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis*. J Gastroenterol, 1995. 30(6): p. 745-50.
172. Adaikan, P.G. and B. Srilatha, *Oestrogen-mediated hormonal imbalance precipitates erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2003. 15(1): p. 38-43.
173. Srilatha, B., P.G. Adaikan, and Y.S. Chong, *Relevance of oestradiol-testosterone balance in erectile dysfunction patients' prognosis*. Singapore Med J, 2007. 48(2): p. 114-8.
174. Riddle, O., R. Bates, and S. Dykshorn, *The preparation, identification and assay of prolactin—a hormone of the anterior pituitary*. Am J Physiol, 1933. 105: p. 191-216.
175. Buvat, J., *Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review*. Int J Impot Res, 2003. 15(5): p. 373-7.
176. El-Sakka, A.I., et al., *Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction*. J Sex Med, 2005. 2(4): p. 551-8.
177. Corona, G., et al., *Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction*. J Sex Med, 2007. 4(5): p. 1485-93.
178. Molitch, M.E., *Drugs and prolactin*. Pituitary, 2008. 11(2): p. 209-18.
179. Moreno, B., et al., *Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia*. TITLEREVISTA, 2005. 52(01): p. 9-17.
180. Schlechte, J.A., *Clinical practice. Prolactinoma*. N Engl J Med, 2003. 349(21): p. 2035-41.
181. Morales, A., et al., *Endocrine aspects of sexual dysfunction in men*. J Sex Med, 2004. 1(1): p. 69-81.
182. Maatan, T. and D. Montague, *Routine endocrine screening in impotence*. Urology, 1986. 27: p. 499-502.
183. Akpunonu, B.E., et al., *Routine prolactin measurement is not necessary in the initial evaluation of male impotence*. J Gen Intern Med, 1994. 9(6): p. 336-8.
184. Zeitlin, S.I. and J. Rajfer, *Hyperprolactinemia and erectile dysfunction*. Rev Urol, 2000. 2(1): p. 39-42.

185. Buvat, J., et al., *Hyperprolactinemia and sexual function in men*. Horm Res, 1985. 22(3): p. 196-203.
186. Ciccarelli, A., et al., *PRL secreting adenomas in male patients*. Pituitary, 2005. 8(1): p. 39-42.
187. Carani, C., et al., *Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(12): p. 6472-9.
188. Krassas, G.E., et al., *Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat?* J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(5): p. 1815-9.
189. Buvat, J. and A. Lemaire, *Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy*. J Urol, 1997. 158(5): p. 1764-7.
190. Bodie, J., et al., *Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence based approach*. J Urol, 2003. 169(6): p. 2262-4.
191. Donnelly, P. and C. White, *Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 52(2): p. 197-201.
192. Cihan, A., et al., *The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism*. J Urol, 2009. 181(3): p. 1273-80.
193. Smith, N.J., et al., *The prevalence of newly diagnosed hyperlipidaemia in men with erectile dysfunction*. BJU Int, 2007. 100(2): p. 357-61.
194. Heruti, R., et al., *Pure hypertriglyceridemia might be associated with erectile dysfunction: a pilot study*. J Sex Med, 2008. 5(5): p. 1230-6.
195. Gokkaya, S.C., et al., *Effect of correcting serum cholesterol levels on erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction*. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42(5): p. 437-40.
196. Hall, S., V. Kupelian, and R. Rosen, *Is hyperlipidemia or its treatment associated with erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction*. alScand J UrolNephrol, 2008. 42: p. 437-40.
197. Corona, G., V. Boddi, and G. Balercia, *The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. 2.
198. Trussell, J., A. Kunselman, and R. Legro, *Epinephrine is associated with both erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms*. Fertil Steril, 2010. 93: p. 837-42.
199. Jabaloyas, J.M., A.Q. Zaragoza, and C.F. Cortes, *Cambios en las hormonas sexuales en varones mayores de 50 años. Prevalencia de niveles bajos de testosterona y factores de riesgo*. Actas Urol Esp, 2008. 32: p. 603-10.
200. Feldman, H., I. Goldstein, and D. Hatzichristou, *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol, 2009. 181: p. 1273-80.

201. Reiter, W., A. Pycha, and G. Schuatzl, *Serum dehidroepiandrosterona sulfate concentrations in men with erectile dysfunction*. Urology, 2000. 55: p. 755-8.
202. Reiter, W., A. Pycha, and G. Schuatzl, *Dehidroepiandrosterona in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Urology, 1999. 53: p. 590-4.
203. Muguruma, H., Y. Kawanishi, and H. Sugiyama, *Effect of aldosterone on isolated human penile corpus cavernosum tissue*. BJU International, 2008. 102: p. 500-3.
204. Traish, A., K. Park, and V. Dhir, *Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model*. Endocrinology, 1999. 140: p. 1861-8.
205. Garban, H., D. Marquez, and L. Cai, *Restoration of normal adult penile erectile response in aged rats by long-term treatment with androgens*. Biol Reprod, 1995. 53: p. 1365-72.
206. Morelli, A., S. Filippi, and R. Mancina, *Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa*. Endocrinology, 2004. 145: p. 2253-63.
207. Traish, A., K. Park, and V. Dhir, *Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model*. . Endocrinology, 1999. 140: p. 1861-8.
208. Traish, A., et al., *Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchiectomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency*. . J Androl, 2005. 26: p. 242-8.
209. Bhasin, S., W. Taylor, and R. Singh, *The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action*. J Gerontol A Biol Sc Med Sci, 2003. 58: p. M1103-10.
210. Aversa, A., A. Isidori, and M.D. Martino, *Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 53: p. 517-22.
211. Jabaloyas, J.M., A. Queipo-Zaragoza, and F.P. Hernández, *Testosterone levels in men with erectile dysfunction*. BJU Int, 2006. 97(6): p. 1278-83.
212. Bagatell, C., J. Heiman, and A. Matsumoto, *Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79: p. 561-7.
213. Nettleship, J., et al., *Testosterone and coronary artery disease*. Front Horm Res, 2009. 37: p. 91-107.
214. Corona, G. and M. Maggi, *The role of testosterone in erectile dysfunction*. . Nat Rev Urol, 2010. 7: p. 46-56.
215. Meuleman, E.J. and J.J. van Lankveld, *Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men*. BJU Int, 2005. 95(3): p. 291-6.

216. Ahn, H.S., C.M. Park, and S.W. Lee, *The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male*. BJU Int, 2002. 89(6): p. 526-30.
217. Rochira, V., et al., *Sex steroids and sexual desire mechanism*. J Endocrinol Invest, 2003. 26(3 Suppl): p. 29-36.
218. Jabaloyas, J.M., A.Q. Zaragoza, and C.F. Cortes, *Cambios en las hormonas sexuales en varones mayores de 50 años. Prevalencia de niveles bajos de testosterona y factores de riesgo*. . Actas Urol Esp, 2008. 32: p. 603-10.
219. Wespes, E., E. Amar, and I. Eardley, *Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation*.
220. Wang, C., et al., *Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations*. Eur Urol, 2009. 55(1): p. 121-30.
221. Jabaloyas, J.M., et al., *Evaluación de una técnica de inmunoanálisis para la determinación de testosterona libre*. Actas Urol Esp, 2006. 30(6): p. 598-601.
222. Vermeulen, A., L. Verdonck, and J.M. Kaufman, *A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(10): p. 3666-72.
223. Morales, A., et al., *Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately--the importance of accurate terminology*. Eur Urol, 2006. 50(3): p. 407-9.
224. Araujo, A.B., et al., *Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(12): p. 5920-6.
225. Lee, D.M., et al., *The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment*. Int J Androl, 2009. 32(1): p. 11-24.
226. García-Cruz, E., *Relación entre los factores del síndrome metabólico y los niveles de testosterona y la prevalencia de síndrome de deficiencia de testosterona*., in *Congreso Nacional de Urología*. 2009: Bilbao.
227. Lunenfeld, B., F. Saad, and C.E. Hoese, *ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale*. Aging Male, 2005. 8(2): p. 59-74.
228. Barassi, A., et al., *Vitamin D and erectile dysfunction*. J Sex Med, 2014. 11(11): p. 2792-800.
229. May, A.G., J.A. DeWeese, and C.G. Rob, *Changes in sexual function following operation on the abdominal aorta*. Surgery, 1969. 65(1): p. 41-7.
230. Lee, E.S., et al., *Incidence of erectile dysfunction after open abdominal aortic aneurysm repair*. Ann Vasc Surg, 2000. 14(1): p. 13-9.
231. Miles, J.R., Jr., D.G. Miles, and G. Johnson, Jr., *Aortoiliac operations and sexual dysfunction*. Arch Surg, 1982. 117(9): p. 1177-81.
232. Palma, R.D., S. Levine, and S. Feldman, *Preservation of erectile function after aortoiliac reconstruction*. . Arch Surg., 1978. 113: p. 958.

233. Queral, L.A., et al., *Pelvic hemodynamics after aortoiliac reconstruction*. *Surgery*, 1979. 86(6): p. 799-809.
234. Jones, O.M., et al., *Preservation of sexual and bladder function after laparoscopic rectal surgery*. *Colorectal Dis*, 2009. 11(5): p. 489-95.
235. Nesbakken, A., et al., *Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer*. *Br J Surg*, 2000. 87(2): p. 206-10.
236. Masui, H., et al., *Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 1996. 39(10): p. 1140-5.
237. Havenga, K., et al., *Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum*. *J Am Coll Surg*, 1996. 182(6): p. 495-502.
238. Quah, H.M., et al., *Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer*. *Br J Surg*, 2002. 89(12): p. 1551-6.
239. Santangelo, M.L., G. Romano, and C. Sassaroli, *Sexual function after resection for rectal cancer*. *Am J Surg*, 1987. 154(5): p. 502-4.
240. Touloumtzidis, A., et al., *Functional long-term results after rectal cancer surgery--technique of the athermal mesorectal excision*. *Int J Colorectal Dis*, 2014. 29(3): p. 285-92.
241. Green, J.S., et al., *An investigation into the relationship between prostate size, peak urinary flow rate and male erectile dysfunction*. *Int J Impot Res*, 2001. 13(6): p. 322-5.
242. Elliott, S., M. Gulati, and D. Pasta, *Obstructive lower urinary tract symptoms correlate with erectile dysfunction*. *Urology*, 2005. 63: p. 1148.
243. Hoesl, C.E., et al., *Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome (BPS)*. *Eur Urol*, 2005. 47(4): p. 511-7.
244. Rosen, R., et al., *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)*. *Eur Urol*, 2003. 44(6): p. 637-49.
245. Braun, M., F. Sommer, and G. Haupt, *Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "aging male" symptoms? Results of the Cologne Male Survey*. *Eur Urol*, 2004. 44: p. 588.
246. Gacci, M., et al., *Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study*. *BJU Int*, 2003. 91(3): p. 196-200.
247. Zohar, J., et al., *Factors influencing sexual activity after prostatectomy: a prospective study*. *J Urol*, 1976. 116(3): p. 332-4.
248. Leliefeld, H.H., H.J. Stoevelaar, and J. McDonnell, *Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia*. *BJU Int*, 2002. 89(3): p. 208-13.

249. Emberton, M., et al., *The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life*. Br J Urol, 1996. 77(2): p. 233-47.
250. Mebust, W.K., et al., *Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients*. J Urol, 1989. 141(2): p. 243-7.
251. Roehrborn, C., *Standard surgical interventions: TURP/TUIP/OPUSU*. Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, ed. R. Kirby, J.M. Connell, and J. Fitzpatrick. 1996, Oxford: Isis Medical Media. 341-78.
252. Hamann, M.F., et al., *Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up*. Eur Urol, 2008. 54(4): p. 902-7.
253. Paick, J.S., et al., *Influence of high-power potassium-titanyl-phosphate photoselective vaporization of the prostate on erectile function: a short-term follow-up study*. J Sex Med, 2007. 4(6): p. 1701-7.
254. Kavoussi, P.K. and M.R. Hermans, *Maintenance of erectile function after photoselective vaporization of the prostate for obstructive benign prostatic hyperplasia*. J Sex Med, 2008. 5(11): p. 2669-71.
255. Gilling, P.J., et al., *Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience*. J Endourol, 1998. 12(5): p. 457-9.
256. Gilling, P.J., K.M. Kennett, and M.R. Fraundorfer, *Holmium laser enucleation of the prostate for glands larger than 100 g: an endourologic alternative to open prostatectomy*. J Endourol, 2000. 14(6): p. 529-31.
257. Briganti, A., et al., *Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial*. J Urol, 2006. 175(5): p. 1817-21.
258. Kuntz, R.M. and K. Lehrich, *Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients*. J Urol, 2002. 168(4 Pt 1): p. 1465-9.
259. Derby, C.A., et al., *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?* Urology, 2000. 56(2): p. 302-6.
260. Rabbani, F., et al., *Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy*. J Urol, 2000. 164(6): p. 1929-34.
261. Walsh, P.C., H. Lepor, and J.C. Eggleston, *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations*. Prostate, 1983. 4(5): p. 473-85.
262. Mulhall, J.P., F.P. Secin, and B. Guillonneau, *Artery sparing radical prostatectomy--myth or reality?* J Urol, 2008. 179(3): p. 827-31.
263. Kundu, S.D., et al., *Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies*. J Urol, 2004. 172(6 Pt 1): p. 2227-31.

264. Burnett, A.L., *Rationale for cavernous nerve restorative therapy to preserve erectile function after radical prostatectomy*. Urology, 2003. 61(3): p. 491-7.
265. Mullerad, M., et al., *Functional sequelae of cavernous nerve injury in the rat: is there model dependency*. J Sex Med, 2006. 3(1): p. 77-83.
266. Wang, R., *Penile rehabilitation after radical prostatectomy: where do we stand and where are we going?* J Sex Med, 2007. 4(4 Pt 2): p. 1085-97.
267. Walsh, P.C., *Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy*. J Urol, 2000. 164(1): p. 242.
268. Levine, A., A. McCullough, and H. Padman-Nathan, *Longitudinal randomized placebo-controlled study of the return of nocturnal erections after nerve sparing radical prostatectomy in men treated with nightly sildenafil citrate*. J Urol, 2004. 171(4): p. 231.
269. Mulhall, J.P., et al., *Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function*. J Urol, 2002. 167(3): p. 1371-5.
270. Leungwattanakij, S., et al., *Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum*. J Androl, 2003. 24(2): p. 239-45.
271. Moreland, R.B., *Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence*. Int J Impot Res, 1998. 10(2): p. 113-20.
272. McCullough, A., et al., *Is sildenafil failure in men after radical retropubic prostatectomy (RRP) due to arterial disease? Penile duplex Doppler findings in 174 men after RRP*. Int J Impot Res, 2002. 14(6): p. 462-5.
273. Kacker, R., A. Morgentaler, and A. Traish, *Medical hypothesis: loss of the endocrine function of the prostate is important to the pathophysiology of postprostatectomy erectile dysfunction*. J Sex Med, 2014. 11(8): p. 1898-902.
274. Lee, S.E., et al., *Significance of neurovascular bundle formation observed on preoperative magnetic resonance imaging regarding postoperative erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy*. Urology, 2007. 69(3): p. 510-4.
275. Zippe, C.D., et al., *Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population*. Urology, 2004. 64(4): p. 682-5; discussion 685-6.
276. Schoenberg, M.P., et al., *Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup*. J Urol, 1996. 155(2): p. 490-4.
277. Venn, S.N., R.M. Popert, and A.R. Mundy, *'Nerve-sparing' cystectomy and substitution cystoplasty in patients of either sex: limitations and techniques*. Br J Urol, 1998. 82(3): p. 361-5.
278. Matsuda, T., et al., *Determinants of quality of life of bladder cancer survivors five years after treatment in France*. Int J Urol, 2003. 10(8): p. 423-9.

279. Brendler, C.B., et al., *Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy*. J Urol, 1990. 144(5): p. 1137-40; discussion 1140-1.
280. Koraitim, M. and R. Khalil, *Preservation of urosexual functions after radical cystectomy*. Urology, 1992. 39(2): p. 117-21.
281. Drasga, R.E., et al., *Fertility after chemotherapy for testicular cancer*. J Clin Oncol, 1983. 1(3): p. 179-83.
282. Hartmann, J.T., et al., *Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer*. Br J Cancer, 1999. 80(5-6): p. 801-7.
283. Delgado, J., J. Blazquez, and M. Ruiz, *Disfunción eréctil en el trasplante renal*. Clínicas Urológicas de la Complutense, 1997. 7: p. 489-510.
284. Rodríguez, R., F. Burgos, and V. Gómez, *Alteraciones endocrinas y disfunción sexual en trasplante renal y hemodiálisis: estudio comparativo*. Actas Urol Esp, 1996. 20: p. 697-701.
285. Salvatierra, O., Jr., J.L. Fortmann, and F.O. Belzer, *Sexual function of males before and after renal transplantation*. Urology, 1975. 5(1): p. 64-6.
286. Espinoza, R., et al., *Prevalence of erectile dysfunction in kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2006. 38(3): p. 916-7.
287. Gittes, R.F. and W.B. Waters, *Sexual impotence: the overlooked complication of a second renal transplant*. J Urol, 1979. 121(6): p. 719-20.
288. Aulack, B., S. Singh, and S. Khanna, *Erectile dysfunction in uremic patients and the effect of renal transplantation: our experience*. Transplant Proc, 2003. 35: p. 315.
289. Flechner, S.M., et al., *Functional capacity and rehabilitation of recipients with a functioning renal allograft for ten years or more*. Transplantation, 1983. 35(6): p. 572-6.
290. Diemont, W.L., et al., *Sexual dysfunction after renal replacement therapy*. Am J Kidney Dis, 2000. 35(5): p. 845-51.
291. Mundy, A.R., *Results and complications of urethroplasty and its future*. Br J Urol, 1993. 71(3): p. 322-5.
292. Coursey, J.W., et al., *Erectile function after anterior urethroplasty*. J Urol, 2001. 166(6): p. 2273-6.
293. Erickson, B.A., et al., *Erectile function, sexual drive, and ejaculatory function after reconstructive surgery for anterior urethral stricture disease*. BJU Int, 2007. 99(3): p. 607-11.
294. Erickson, B.A., et al., *Prospective analysis of erectile dysfunction after anterior urethroplasty: incidence and recovery of function*. J Urol, 2010. 183(2): p. 657-61.
295. Shenfeld, O.Z., et al., *The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption*. J Urol, 2003. 169(6): p. 2173-6.

296. Yucel, S. and L.S. Baskin, *Neuroanatomy of the male urethra and perineum*. BJU Int, 2003. 92(6): p. 624-30.
297. Yucel, S. and L.S. Baskin, *Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernous nerves of the penis*. J Urol, 2003. 170(1): p. 153-8.
298. Barbagli, G., et al., *Muscle- and nerve-sparing bulbar urethroplasty: a new technique*. Eur Urol, 2008. 54(2): p. 335-43.
299. Goldstein, I., et al., *Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism*. JAMA, 1984. 251(7): p. 903-10.
300. Zelefsky, M.J. and J.F. Eid, *Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 40(1): p. 129-33.
301. Mittal, B., *A study of penile circulation before and after radiation in patients with prostate cancer and its effect on impotence*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985. 11(6): p. 1121-5.
302. Carrier, S., et al., *Radiation-induced decrease in nitric oxide synthase-containing nerves in the rat penis*. Radiology, 1995. 195(1): p. 95-9.
303. Mulhall, J., et al., *The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer*. J Sex Med, 2005. 2(3): p. 432-7.
304. Roach, M., et al., *Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60(5): p. 1351-6.
305. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. 280(11): p. 969-74.
306. Sanchez-Ortiz, R.F., et al., *Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer*. Int J Impot Res, 2000. 12 Suppl 3: p. S18-24.
307. Stock, R.G., J. Kao, and N.N. Stone, *Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer*. J Urol, 2001. 165(2): p. 436-9.
308. Stone, N.N. and R.G. Stock, *Complications following permanent prostate brachytherapy*. Eur Urol, 2002. 41(4): p. 427-33.
309. Ritter, M., C. Schulz, and E. Hendee, *Erectile dysfunction and brachytherapy-related doses to the neurovascular bundles*. J Radiat Oncol Biol Phys., 2000. 48: p. 250.
310. Merrick, G.S., et al., *Erectile function after permanent prostate brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52(4): p. 893-902.
311. Bahn, D.K., et al., *Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer*. Urology, 2002. 60(2 Suppl 1): p. 3-11.

312. Cohen, J.K., et al., *Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results*. Urology, 1996. 47(3): p. 395-401.
313. Perrotte, P., et al., *Quality of life after salvage cryotherapy: the impact of treatment parameters*. J Urol, 1999. 162(2): p. 398-402.
314. Thuroff, S., et al., *High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study*. J Endourol, 2003. 17(8): p. 673-7.
315. Rebillard, X., et al., *High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology*. BJU Int, 2008. 101(10): p. 1205-13.
316. Poissonnier, L., et al., *Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients*. Eur Urol, 2007. 51(2): p. 381-7.
317. Challacombe, B.J., et al., *High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up*. BJU Int, 2009. 104(2): p. 200-4.
318. Abraham, G. and R. Porto, *Terapias sexológicas*. Pirámide, 1979.
319. Stief, C.G., et al., *Primary erectile dysfunction*. J Urol, 1989. 141(2): p. 315-9.
320. Bancroft, J., *Central inhibition of sexual response in the male: a theoretical perspective*. Neurosci Biobehav Rev, 1999. 23(6): p. 763-84.
321. Rosen, R., *Psychological erectile dysfunction*. . Clin. Urol. North Am, 2001(2): p. 277-287.
322. Santamaría, F.C., *Disfunción eréctil*. 1998, Madrid: Garsi.
323. Hartmann, U., *[Erectile dysfunction: psychological causes, diagnosis and therapy]*. Ther Umsch, 1998. 55(6): p. 352-6.
324. Barlow, D.H., *Causes of sexual dysfunction: the role of anxiety and cognitive interference*. J Consult Clin Psychol, 1986. 54(2): p. 140-8.
325. Costa, P.T., Jr., et al., *The five-factor model of personality and sexual functioning in outpatient men and women*. Psychiatr Med, 1992. 10(2): p. 199-215.
326. Wielke, R., *Efectos sobre la calidad de vida del tratamiento con alprostadil de la disfunción eréctil*. . J Urol 1998. 151: p. 54-61.
327. Araujo, A.B., et al., *The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study*. Psychosom Med, 1998. 60(4): p. 458-65.
328. Shabsigh, R., et al., *Increased incidence of depressive symptoms in men with erectile dysfunction*. Urology, 1998. 52(5): p. 848-52.
329. Spector, K.R. and M. Boyle, *The prevalence and perceived aetiology of male sexual problems in a non-clinical sample*. Br J Med Psychol, 1986. 59 (Pt 4): p. 351-8.

330. Melnik, T., B.G. Soares, and A.G. Nasselo, *Psychosocial interventions for erectile dysfunction*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD004825.
331. Kukula, K.C., R.A. Jackowich, and R.J. Wassersug, *Eroticization as a factor influencing erectile dysfunction treatment effectiveness*. Int J Impot Res, 2014. 26(1): p. 1-6.
332. Wein, A.J. and K.N. Van Arsdalen, *Drug-induced male sexual dysfunction*. Urol Clin North Am, 1988. 15(1): p. 23-31.
333. Rodríguez, L. and I.S.d. Tejada, *Epidemiología y etiopatogenia de la disfunción eréctil*. Erección, eyaculación y sus trastornos, ed. I.S.d. Tejada and A. Allona. 1997, Madrid: Fomento Salud.
334. Andersen, I., B.L. Heitmann, and G. Wagner, *Obesity and sexual dysfunction in younger Danish men*. J Sex Med, 2008. 5(9): p. 2053-60.
335. Elhanbly, S., et al., *Erectile dysfunction in smokers: a penile dynamic and vascular study*. J Androl, 2004. 25(6): p. 991-5.
336. Corona, G., et al., *Psychobiological correlates of smoking in patients with erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2005. 17(6): p. 527-34.
337. Halmenschlager, G., et al., *Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men*. J Sex Med, 2009. 6(6): p. 1763-72.
338. Polsky, J.Y., et al., *Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction*. BJU Int, 2005. 96(9): p. 1355-9.
339. Austoni, E., et al., *Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: data from the Andrology Prevention Weeks 2001-2002 a study of the Italian Society of Andrology (s.I.a.)*. Eur Urol, 2005. 48(5): p. 810-7; discussion 817-8.
340. Harte, C. and C. Meston, *Acute effects of nicotine on physiological and subjective sexual arousal in nonsmoking men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Sex Med, 2008. 5(1): p. 110-21.
341. Wetterling, T., et al., *Drinking pattern and alcohol-related medical disorders*. Alcohol Alcohol, 1999. 34(3): p. 330-6.
342. Thiel, D.V., J. Gavalier, and A. Sanghvi, *Recovery of sexual function in abstinent alcoholic men*. Gastroenterology, 1983. 84(4): p. 677-82.
343. Nirenberg, T.D., et al., *The sexual relationship of male alcoholics and their female partners during periods of drinking and abstinence*. J Stud Alcohol, 1990. 51(6): p. 565-8.
344. Seagraves, R., R. Madsen, and C. Carter, *Erectile dysfunction associated with pharmacological agents*. Diagnosis and treatment of erectile disturbances, ed. L.T. Tanagho EA, McClure RD, Schoenberg HW. 1985, New York: Plenum.
345. Aversa, A., et al., *Early endothelial dysfunction as a marker of vasculogenic erectile dysfunction in young habitual cannabis users*. Int J Impot Res, 2008. 20(6): p. 566-73.

346. McLeod, A.L., C.J. McKenna, and D.B. Northridge, *Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis*. Clin Cardiol, 2002. 25(3): p. 133-4.
347. Saso, L., [*Effects of drug abuse on sexual response*]. Ann Ist Super Sanita, 2002. 38(3): p. 289-96.
348. Kendirci, M., et al., *Peripheral mechanisms of erectile dysfunction in a rat model of chronic cocaine use*. Eur Urol, 2007. 52(2): p. 555-63.
349. Cocores, J., N. Miller, and A. Pottash, *Early endothelial dysfunction in abusers of cocaine and alcohol*. Am J Drug Alcohol Abuse, 1988. 14(2): p. 169-73.
350. Groat, W.D. and W. Steers, *Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection*. Contemporary management of impotence and infertility, ed. E. Tanagho, T. Lue, and R. McClure. 1988, Baltimore: Williams and Williams. 3.
351. Shiri, R., K.F. Hassani, and M. Ansari, *Association between opium abuse and comorbidity in diabetic men*. Am J Addict, 2006. 15(6): p. 468-72.
352. Bang-Ping, J., *Sexual dysfunction in men who abuse illicit drugs: a preliminary report*. J Sex Med, 2009. 6(4): p. 1072-80.
353. Qyaglio, G., F. Lugoboni, and C. Pattaro, *Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment*. Drug Alcohol Depend, 2008. 94(1-3): p. 12-18.
354. Mirin, S.M., et al., *Opiate use and sexual function*. Am J Psychiatry, 1980. 137(8): p. 909-15.
355. Blumerals, W., R. Brown, and A. Gómez-Caminero, *Antihypertensive treatment and erectile dysfunction in a cohort of type II diabetes patients*. Int J Impot Res, 2003. 15(5): p. 314-317.
356. Chang, S.W., et al., *The impact of diuretic therapy on reported sexual function*. Arch Intern Med, 1991. 151(12): p. 2402-8.
357. Grimm, R.H., Jr., et al., *Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. Hypertension, 1997. 29(1 Pt 1): p. 8-14.
358. Derby, C.A., et al., *Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort*. Pharmacotherapy, 2001. 21(6): p. 676-83.
359. Arrondo, J. and J. Goñi, *Factores etiológicos de la disfunción eréctil*. Práctica andrológica, ed. A.J. Pomerol JM. 1994, Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas.
360. Srilatha, B., et al., *Sexual dysfunction related to antihypertensive agents: results from the animal model*. Int J Impot Res, 1999. 11(2): p. 107-13.
361. Cirino, G., et al., *Involvement of beta 3-adrenergic receptor activation via cyclic GMP- but not NO-dependent mechanisms in human corpus cavernosum function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(9): p. 5531-6.

362. Croog, S.H., et al., *Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications*. Arch Intern Med, 1988. 148(4): p. 788-94.
363. Flack, J.M., *The effect of doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both*. Int J Clin Pract, 2002. 56(7): p. 527-30.
364. Giuliano, F., *Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function*. BJU Int, 2006. 97 Suppl 2: p. 34-8; discussion 44-5.
365. McVary, K.T., *Sexual Function and alpha-Blockers*. Rev Urol, 2005. 7 Suppl 8: p. S3-S11.
366. Fernández, C.H., I.M. Iribarren, and J.J. Rascón, *Treatment with doxazosin in 3347 patients with lower urinary tract symptoms. Impact on sexual function*. Actas Urol Esp, 2004. 28(4): p. 290-7.
367. Andersson, K.E. and C. Stief, *Oral alpha adrenoceptor blockade as a treatment of erectile dysfunction*. World J Urol, 2001. 19(1): p. 9-13.
368. Suzuki, H., et al., *Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones*. J Hypertens Suppl, 1988. 6(4): p. S649-51.
369. Llisterri, J.L., et al., *Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan*. Am J Med Sci, 2001. 321(5): p. 336-41.
370. Rosen, R.C., R.M. Lane, and M. Menza, *Effects of SSRIs on sexual function: a critical review*. J Clin Psychopharmacol, 1999. 19(1): p. 67-85.
371. Keltner, N.L., K.M. McAfee, and C.L. Taylor, *Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction*. Perspect Psychiatr Care, 2002. 38(3): p. 111-6.
372. Tang, Y., et al., *Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat*. Neuroscience, 1998. 82(1): p. 241-54.
373. Maeda, N., N. Matsuoka, and I. Yamaguchi, *Role of the dopaminergic, serotonergic and cholinergic link in the expression of penile erection in rats*. Jpn J Pharmacol, 1994. 66(1): p. 59-66.
374. Finkel, M.S., et al., *Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor*. Psychopharmacol Bull, 1996. 32(4): p. 653-8.
375. Angulo, J., et al., *Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue*. Br J Pharmacol, 2001. 134(6): p. 1190-4.
376. Angulo, J., et al., *Vardenafil reverses erectile dysfunction induced by paroxetine in rats*. Int J Impot Res, 2003. 15(2): p. 90-3.
377. Kennedy, S.H., et al., *Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine*. J Clin Psychiatry, 2000. 61(4): p. 276-81.

378. Mendels, J., A. Kiev, and L.F. Fabre, *Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia*. *Depress Anxiety*, 1999. 9(2): p. 54-60.
379. Angulo, J., P. Cuevas, and S. Gabancho, *Efectos de los antidepresivos paroxetine, venlafaxine y escitalopram sobre las respuestas eréctiles en la rata*. *Actas Esp Urol*, 2003. 27: p. 28.
380. Harrison, W.M., et al., *Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study*. *J Clin Psychopharmacol*, 1986. 6(3): p. 144-9.
381. Zarrindast, M.R. and H. Farahvash, *Effects of GABA-ergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994. 115(1-2): p. 249-53.
382. Ghadirian, A.M., L. Annable, and M.C. Belanger, *Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients*. *Am J Psychiatry*, 1992. 149(6): p. 801-5.
383. Coleman, C.C., et al., *A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine*. *Clin Ther*, 2001. 23(7): p. 1040-58.
384. Segraves, R., *Disfunción sexual asociada con el tratamiento antidepresivo*. *Urol Clin N Am*, 2007. 34: p. 575-79.
385. Traish, A.M., et al., *Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model*. *Endocrinology*, 1999. 140(4): p. 1861-8.
386. Marin, R., et al., *Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes*. *Biol Reprod*, 1999. 61(4): p. 1012-6.
387. Basaria, S., et al., *Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 56(6): p. 779-86.
388. Gormley, G.J., et al., *The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia*. *The Finasteride Study Group*. *N Engl J Med*, 1992. 327(17): p. 1185-91.
389. Tosti, A., B.M. Piraccini, and M. Soli, *Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenetic alopecia*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001. 15(5): p. 418-21.
390. Wessells, H., et al., *Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia*. *Urology*, 2003. 61(3): p. 579-84.
391. Erdemir, F., A. Harbin, and W.J. Hellstrom, *5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection*. *J Sex Med*, 2008. 5(12): p. 2917-24.
392. Kassabian, V.S., *Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia*. *Lancet*, 2003. 361(9351): p. 60-2.
393. Mondaini, N., et al., *Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon?* *J Sex Med*, 2007. 4(6): p. 1708-12.

394. Eri, L.M. and K.J. Tveter, *Safety, side effects and patient acceptance of the antiandrogen Casodex in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol, 1994. 26(3): p. 219-26.
395. Gupta, S., et al., *Possible role of Na(+)-K(+)-ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide*. Br J Pharmacol, 1995. 116(4): p. 2201-6.
396. Gupta, S., et al., *A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity*. J Urol, 1998. 159(5): p. 1529-36.
397. Neri, A., et al., *The effect of long-term administration of digoxin on plasma androgens and sexual dysfunction*. J Sex Marital Ther, 1987. 13(1): p. 58-63.
398. Tamagna, E.I., et al., *Effect of chronic metoclopramide therapy on serum pituitary hormone concentrations*. Horm Res, 1979. 11(4): p. 161-9.
399. Rodríguez, L. and I.S.d. Tejada, *Epidemiología y etiopatogenia de la disfunción eréctil*. Erección, eyaculación y sus trastornos, ed. F. Salud. 1997, Madrid: Sáenz de Tejada I, Allona A,.
400. Simonsen, U., *Interactions between drugs for erectile dysfunction and drugs for cardiovascular disease*. Int J Impot Res, 2002. 14(3): p. 178-88.
401. Brock, G.B. and T.F. Lue, *Drug-induced male sexual dysfunction. An update*. Drug Saf, 1993. 8(6): p. 414-26.
402. Bruckert, E., et al., *Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction*. J Clin Pharm Ther, 1996. 21(2): p. 89-94.
403. Ferrer, E., M.A. Moral, and J. Bozzo, *The role of statins in erectile dysfunction*. Drugs Today (Barc), 2007. 43(1): p. 55-9.
404. Dove, L.M., et al., *Decline in male sexual desire, function, and satisfaction during and after antiviral therapy for chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2009. 137(3): p. 873-84, 884 e1.
405. Walubo, A., *The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2007. 3(4): p. 583-98.
406. Landrigan, P.J., et al., *Reproductive hazards in the workplace. Development of epidemiologic research*. Scand J Work Environ Health, 1983. 9(2 Spec No): p. 83-8.
407. Hsieh, F.I., et al., *Risk of erectile dysfunction induced by arsenic exposure through well water consumption in Taiwan*. Environ Health Perspect, 2008. 116(4): p. 532-6.
408. Vanhoorne, M., F. Comhaire, and D. De Bacquer, *Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction*. Arch Environ Health, 1994. 49(4): p. 273-8.
409. Cruz, N., *Disfunción eréctil de origen estructural peneano*. Arch Esp Urol 2010. 63(8): p. 628-36.

410. Udelson, D., Nehra, and D. Hatzichristoud, *Penile rigidity determinants: Engineering analysis of penile buckling forces as a function of corporal soft tissue characteristics, corporal geometry and intracavernosal pressure*. Int J Impot Res, 1994. 6(1): p. 56-62.
411. Tejada, I.S.d., K. Angulo, and S. Celtek, *Pathophysiology of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2005. 2(1): p. 26-39.
412. Godec, C.J. and A.L. Van Beek, *Peyronie disease is curable--is it also preventable?* Urology, 1983. 21(3): p. 257-9.
413. Kadioglu, A., et al., *Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease*. Int J Impot Res, 2000. 12(5): p. 263-7.
414. Iacono, F., et al., *Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction*. J Urol, 1993. 150(6): p. 1806-9.
415. Jordan, G.H. and K.W. Angermeier, *Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: correlation with postoperative results*. J Urol, 1993. 150(4): p. 1138-42.
416. Costa, W.S., et al., *Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism*. BJU Int, 2010. 105(6): p. 838-41; discussion 841.
417. Burnett, A.L. and T.J. Bivalacqua, *Priapism: current principles and practice*. Urol Clin North Am, 2007. 34(4): p. 631-42, viii.
418. Ralph, D.J., et al., *The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism*. Eur Urol, 2009. 56(6): p. 1033-8.
419. Perea, J., et al., [*Carcinoma of the penis. Our experience and review of the literature*]. Actas Urol Esp, 1989. 13(1): p. 24-7.
420. Tazi, I., *Priapism as the first manifestation of chronic myeloid leukemia*. Ann Saudi Med, 2009. 29(5): p. 412.
421. Lumbreras, P.E., A.P. Hernández, and O.H. Zorzo, *Priapismo maligno secundario a infiltración peneana por cáncer de vejiga*. Arch Esp Urol, 2009. 62(3): p. 239-42.
422. Park, J.C., et al., *Priapism secondary to penile metastasis of rectal cancer*. World J Gastroenterol, 2009. 15(33): p. 4209-11.
423. Sood, R., S.N. Wadhwa, and V. Jain, *Neonatal priapism associated with spontaneous bilateral pyocavernositis*. Ann Acad Med Singapore, 2006. 35(6): p. 425-7.
424. Vives, A., et al., *Cavernositis following intracavernous injection of vasoactive drugs*. Urol Int, 2001. 67(1): p. 111-2.
425. Shamloul, R. and I. Kamel, *Early treatment of cavernositis resulted in erectile function preservation*. J Sex Med, 2006. 3(2): p. 320-2.

426. Armenakas, N.A., et al., *Posttraumatic impotence: magnetic resonance imaging and duplex ultrasound in diagnosis and management*. J Urol, 1993. 149(5 Pt 2): p. 1272-5.
427. El Atat, R., et al., *Fracture of the penis: management and long-term results of surgical treatment. Experience in 300 cases*. J Trauma, 2008. 64(1): p. 121-5.
428. Yapanoglu, T., et al., *Seventeen years' experience of penile fracture: conservative vs. surgical treatment*. J Sex Med, 2009. 6(7): p. 2058-63.
429. Mersdorf, A., et al., *Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients*. J Urol, 1991. 145(4): p. 749-58.
430. Cameron, N.E. and M.A. Cotter, *Erectile dysfunction and diabetes mellitus: mechanistic considerations from studies in experimental models*. Curr Diabetes Rev, 2007. 3(3): p. 149-58.
431. Rodriguez-Manas, L., et al., *Early and intermediate Amadori glycosylation adducts, oxidative stress, and endothelial dysfunction in the streptozotocin-induced diabetic rats vasculature*. Diabetologia, 2003. 46(4): p. 556-66.
432. Davis-Joseph, B., L. Tiefer, and A. Melman, *Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction*. Urology, 1995. 45(3): p. 498-502.
433. Jardin, A., G. Wagner, and S. Khoury, *Erectile dysfunction: First International Consultation on Erectile Dysfunction*. Plymouth: Health Publications, 2000: p. 711-23.
434. Davus-Joseph, B., L. Tiefer, and A. Melman, *Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction*. . Urology, 1995. 45(3): p. 498-502.
435. Newell, R., *Interviewing skills for nurses and other health care professionals*. . Routledge. 1994, London.
436. Kraytman, M., *The Complete patient history*., ed. MacGraw-Hill. 1991, New York.
437. Vela, L.R., A. Gonzalvo, and P. Gil, *Evaluación inicial del paciente impotente. Manejo diagnóstico y terapéutico*. Actualización en andrología, ed. L.R. Vela and L.R. Sanz. 2000, Barcelona: Pulso.
438. Lewis, R.W., *Epidemiology of erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 2001. 28(2): p. 209-16, vii.
439. Hatzichristou, D., et al., *Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction*. J Urol, 2002. 168(2): p. 615-20.
440. Krane, R., I. Goldstein, and I.S.d. Tejada, *Medical progress: Impotence*. N Engl J Med, 1989. 321: p. 1.648.
441. Tejada, I.S.d. and I. Goldstein, *Diabetic neuropathy*. . Urol. Clin. North Am, 1988. 15: p. 17.
442. Korenman, S.G., *New insights into erectile dysfunction: a practical approach*. Am J Med, 1998. 105(2): p. 135-44.

443. KP and Y. COLS, *The effect of cigarette smoking on peline erection.* . J Urol 1987. 138: p. 438.
444. Rosen, M.P., et al., *Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence.* J Urol, 1991. 145(4): p. 759-63.
445. McClure, R.D., *Endocrine evaluation and therapy of erectile dysfunction.* Urol Clin North Am, 1988. 15(1): p. 53-64.
446. Cruz., N. and E. Julve, *Tratado de Andrología y Medicina Sexual.* . p. 562.
447. Vela, L.R., A. Gonzalvo, and A. Gil, *Evaluación inicial del paciente impotente. Manejo diagnóstico y terapéutico.* . Actualización en andrología, ed. L.R. Vela and L.R. Sanz. 2000, Barcelona: Pulso.
448. Chun, J. and C. Carson, *El diálogo paciente-médico y la evaluación clínica de la disfunción eréctil.* Clínicas Urológicas de Norteamérica, ed. M.-H. Interamericana. Vol. 2. 2001, Madrid.
449. Rosen, R.C., et al., *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.* Urology, 1997. 49(6): p. 822-30.
450. Cappelleri, J.C., et al., *Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function.* Urology, 1999. 54(2): p. 346-51.
451. Althof, S., E. Corty, and S. Levine, *Development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction.* . Urology, 1999. 53: p. 793.
452. O'Leary, M., F. Fowler, and W. Lenderking, *A brief male sexual function inventory for urology.* . Urology 1995. 46: p. 697.
453. Chun, J. and C.C. III, *El diálogo paciente-médico y la evaluación clínica de la disfunción eréctil.* Disfunción eréctil, ed. C.U.N. Am. 2000, Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
454. Heinemann, L., F. Saad, and K. Thiele, *A new "aging male's symptoms (AMS) rating scale.* . The Aging Male, 1999. 2: p. 105-114.
455. Morley, J.E., et al., *Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males.* Metabolism, 2000. 49(9): p. 1239-42.
456. Wespes, E., et al., *Guidelines on erectile dysfunction.* Eur Urol, 2002. 41(1): p. 1-5.
457. Kirby, R., *Basic assessment of the patient with erectile dysfunction.* Textbook of Erectile Dysfunction, ed. C. Carson, R. Kirby, and I. Golstein. Vol. 1. 1999, UK Oxford: Isis Medical Media.
458. Rosen, R., D. Hatzichristou, and G. Broderick, *Clinical evaluation and symptom scales: Sexual dysfunction assesemetn in men.* Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women. , ed. T. Lue, T. Bason, and R. Rosen. 2004, Paris: Health Publications.

459. Lue, T.F., et al., *Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis*. Radiology, 1985. 155(3): p. 777-81.
460. Kang, B.C., et al., *Post-traumatic arterial priapism: colour Doppler examination and superselective arterial embolization*. Clin Radiol, 1998. 53(11): p. 830-4.
461. Batsud, M., I.S.d. Tejada, and C. Dinlec, *Arterial priapism: diagnosis, treatment and longterm follow-up*. J Urol, 1994. 151: p. 1231-7.
462. Parascini, R., G. Palleschi, and G. Bova, *Arteriovenous intracavernous post-traumatic fistula: Clinical management and treatment by superselective embolization*. Urology, 2004. 63: p. 380.
463. Boote, E.J., *AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics*. Radiographics, 2003. 23(5): p. 1315-27.
464. Kim, S.H., *Doppler US evaluation of erectile dysfunction*. Abdom Imaging, 2002. 27(5): p. 578-87.
465. Copel, L., et al., *Clinical and duplex US assessment of effects of sildenafil on cavernosal arteries of the penis: comparison with intracavernosal injection of vasoactive agents--initial experience*. Radiology, 2005. 237(3): p. 986-91.
466. Chioiu, R., G. Alberts, and B. Pomeroy, *Study of cavernosal arterial anatomy using color and power Doppler sonography: impact on hemodynamic parameter measurement*. J Urol, 1999. 162: p. 358-60.
467. Schwartz, A.N., et al., *Assessment of normal and abnormal erectile function: color Doppler flow sonography versus conventional techniques*. Radiology, 1991. 180(1): p. 105-9.
468. Oates, C., R. Pickard, and P. Powell, *The use of duplex ultrasound in the assessment of arterial supply to the penis in vasculogenic impotence*. J Urol, 1996. 153: p. 354-7.
469. Valji, K. and J.J. Bookstein, *Diagnosis of arteriogenic impotence: efficacy of duplex sonography as a screening tool*. AJR Am J Roentgenol, 1993. 160(1): p. 65-9.
470. Pavlica, P., M. Valentino, and L. Barozzi, *US evaluation of erectile dysfunction. Color Doppler US of the penis*, ed. B. M. 2008, Berlin: Springer.
471. Virag, R. and H. Sussman, *[Exploration of the deep dorsal vein of the penis using pulsed Doppler ultrasonography. Preliminary study]*. J Mal Vasc, 1998. 23(3): p. 195-8.
472. Fetter, T.R., J.R. Yunen, and G. Dodd, *Application of cavernosography in the diagnosis of lesions of the penis*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1963. 90: p. 169-75.
473. Mairal, O.M., E.M. Rimbau, and R.R. Vazquez, *Diagnóstico no invasivo mediante eco-Doppler de la disfunción eréctil por fuga venosa*. Angiología, 2006. 58: p. 501-504.

474. Beysel, M., et al., *Evaluation and treatment of penile fractures: accuracy of clinical diagnosis and the value of corpus cavernosography*. Urology, 2002. 60(3): p. 492-6.
475. Fuchs, A.M., C.M. Mehringer, and J. Rajfer, *Anatomy of penile venous drainage in potent and impotent men during cavernosography*. J Urol, 1989. 141(6): p. 1353-6.
476. Heaton, J. and A. Morales, *Facts and controversies of the application of penile tumescence and rigidity: Recording for erectile dysfunction*. New York:Springer-Verlag, 1997: p. 579.
477. Bradley, W.E., et al., *New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity*. Urology, 1985. 26(1): p. 4-9.
478. Barry, J.M., B. Blank, and M. Boileau, *Nocturnal penile tumescence monitoring with stamps*. Urology, 1980. 15(2): p. 171-2.
479. Rossello, B., *Digital inflection rigidometry in the study of erectile dysfunction: A new technique*. Arch Esp Urol, 1996. 49: p. 221.
480. Lue, T. and G. Broderick, *Evaluación y tratamiento no quirúrgico de la disfunción eréctil y la eyaculación precoz*. , ed. Campbell MF and W. PC. Vol. 9ª ed. 2008, Buenos Aires: Editorial Médica Panamerica. Urology.
481. Donatucci, C.F. and T.F. Lue, *The combined intracavernous injection and stimulation test: diagnostic accuracy*. J Urol, 1992. 148(1): p. 61-2.
482. Hatzichristou, D.G., et al., *Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test*. Eur Urol, 1999. 36(1): p. 60-7.
483. Donatucci, C. and T. Lue, *The combined intracavernous injection and stimulation test: diagnostic accuracy*. J Urol, 1992. 148(1): p. 61-2.
484. Meuleman, E.J. and W.L. Diemont, *Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 1995. 22(4): p. 803-19.
485. Julve, E., *Diagnóstico de la disfunción eréctil*. Tratado de Andrología y Medicina Sexual, ed. N. Cruz. Vol. Cap 66.
486. Hatzichristou, D., et al., *Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women*. J Sex Med, 2004. 1(1): p. 49-57.
487. Broderick, G. and T. Lue, *Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction*. Campell's Urology, ed. R.A. Walsh PC, Vaughan ED, Wein AJ. Vol. 8thed. 1998, Philadelphia: Saunders Co.
488. Wespes, E. and C. Schulman, *Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment*. J Urol, 1993. 149(5 Pt 2): p. 1238-45.
489. Rao, D. and C. Donatucci, *Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery*. Urol Clin North Am, 2001. 28(2): p. 309-19.
490. Rosen, R., D. Hatzichristou, and G. Broderick, *Clinical evaluation and symptom scales: sexual dysfunction assessment in men*. Sexual Medicine Sexual

- Dysfunctions In Men And Women., ed. B.R. Lue TT, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F. 2004, Paris, France: Health Publications.
491. Moyad, M.A., et al., *Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I*. Urol Clin North Am, 2004. 31(2): p. 249-57.
 492. Moyad, M.A., et al., *Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II*. Urol Clin North Am, 2004. 31(2): p. 259-73.
 493. Esposito, K., et al., *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. 291(24): p. 2978-84.
 494. Guay, A.T., *Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management*. J Androl, 2003. 24(6 Suppl): p. S59-62.
 495. Goldstein, I., *The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction*. Am J Cardiol, 2000. 86(2A): p. 41F-45F.
 496. Martín, A., E. Vivas, and N. Cruz, *Escalones de tratamiento: modificación de causas reversibles, control de factores de riesgo y estilos de vida*. . Tratado de Andrología y Medicina Sexual., 2011. Cap 69: p. 579-586.
 497. Lau, D., S. Kommu, and D. Mikhailidis, *The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction*. J Urol, 2004. 171(6Pt1): p. 2341-5.
 498. Seftel, A., P. Sun, and R. Swindle, *The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction*. Urol. Clin. North Am, 2005. 173(3): p. 1050.
 499. Montorsi, F., et al., *Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease*. Eur Urol, 2003. 44(3): p. 360-4; discussion 364-5.
 500. Thompson, I.M., et al., *Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease*. JAMA, 2005. 294(23): p. 2996-3002.
 501. Lee, J.H., et al., *Erectile dysfunction as a coronary artery disease risk equivalent*. J Nucl Cardiol, 2008. 15(6): p. 800-3.
 502. Kostis, J.B., et al., *Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference)*. Am J Cardiol, 2005. 96(2): p. 313-21.
 503. Banks, E., et al., *Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study*. PLoS Med, 2013. 10(1): p. e1001372.
 504. Corona, G., et al., *Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity*. J Sex Med, 2008. 5(10): p. 2454-63.
 505. Hannan, J.L., et al., *Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors*. J Sex Med, 2009. 6 Suppl 3: p. 254-61.

506. Esposito, K., et al., *Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men*. J Sex Med, 2009. 6(1): p. 243-50.
507. Esposito, K., et al., *Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. 7(7): p. 2338-45.
508. Feldman, H., C. Johannes, and C. Derby, *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?* Urology, 2000. 56: p. 302-6.
509. Broderick, G., *Bicycle seats and penile blood flow: Does the type of saddle matter?* J Urol, 1999. 161: p. 685A.
510. Schwarzer, U., et al., *Cycling and penile oxygen pressure: the type of saddle matters*. Eur Urol, 2002. 41(2): p. 139-43.
511. Cheng, J.Y., et al., *Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies*. Int J Impot Res, 2007. 19(3): p. 245-52.
512. Morales, A.M., J.S. Cruz, and I.S.d. Tejada, *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study*. J Urol, 2001. 166(2): p. 569-74.
513. Chew, K.K., et al., *Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a population-based cross-sectional study*. J Sex Med, 2009. 6(1): p. 222-31.
514. Cheng, J.Y., et al., *Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies*. Int J Impot Res, 2007. 19(4): p. 343-52.
515. Morales, A.M., J.S. Cruz, and I.S.d. Tejada, *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study*. J Urol, 2001. 166(2): p. 269279.
516. Chew, K.K., *Alcohol consumption and male erectile dysfunction: an unfounded reputation for risk?* J Sex Med, 2009. 6(8): p. 2340.
517. Seftel, A.D., P. Sun, and R. Swindle, *The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction*. J Urol, 2004. 171(6 Pt 1): p. 2341-5.
518. Martín, J.F., *Aspectos psicológicos de la disfunción eréctil*. Eyaculación precoz. Actualización en andrología, ed. L.R. Vela and L. Rioja. 2000, Barcelona.
519. Rosen, R.C., *Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management*. Urol Clin North Am, 2001. 28(2): p. 269-78.
520. Perelman, M.A., *Psychosocial evaluation and combination treatment of men with erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 2005. 32(4): p. 431-45, vi.
521. Burris, A.S., et al., *A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men*. J Androl, 1992. 13(4): p. 297-304.
522. Greenstein, A., et al., *Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed?* J Urol, 2005. 173(2): p. 530-2.

523. Bassil, N., S. Alkaade, and J.E. Morley, *The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review*. *Ther Clin Risk Manag*, 2009. 5(3): p. 427-48.
524. Parsons, J.K., et al., *Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(9): p. 2257-60.
525. Morales, A. and J.P. Heaton, *Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management*. *Urol Clin North Am*, 2001. 28(2): p. 279-88.
526. Calof, O.M., et al., *Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60(11): p. 1451-7.
527. Dohle, G., S. Arver, and C. Bettocchi, *Guidelines on Male Hypogonadism*. European Association of Urology Guidelines, 2014: p. 4-27.
528. Saad, F., et al., *Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved*. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165(5): p. 675-85.
529. Corona, G., et al., *Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study*. *J Sex Med*, 2014. 11(6): p. 1577-92.
530. Wang, C., et al., *Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(5): p. 2085-98.
531. Seftel, A.D., et al., *Restorative increases in serum testosterone levels are significantly correlated to improvements in sexual functioning*. *J Androl*, 2004. 25(6): p. 963-72.
532. du, G.M., M. Park, and S. Lee, *The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study*. *J Sex Med*, 2010. 7(6): p. 2253-60.
533. Traish, A.M. and A.T. Guay, *Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence*. *J Sex Med*, 2006. 3(3): p. 382-404; discussion 404-7.
534. Dean, J.D., et al., *Long-term effects of testim(r) 1% testosterone gel in hypogonadal men*. *Rev Urol*, 2004. 6 Suppl 6: p. S22-9.
535. Storer, T.W., et al., *Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men*. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(11): p. 1991-9.
536. Zitzmann, M., et al., *Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. 109(5): p. 302-4.
537. Giltay, E.J., et al., *Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome*. *J Sex Med*, 2010. 7(7): p. 2572-82.
538. Makhsida, N., et al., *Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy*. *J Urol*, 2005. 174(3): p. 827-34.

539. Laaksonen, D.E., et al., *Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men*. *Diabetes Care*, 2004. 27(5): p. 1036-41.
540. Kapoor, D., et al., *Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes*. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(6): p. 899-906.
541. Traish, A.M., et al., *The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease*. *J Androl*, 2009. 30(5): p. 477-94.
542. Phillips, G.B., B.H. Pinkernell, and T.Y. Jing, *The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men*. *Arterioscler Thromb*, 1994. 14(5): p. 701-6.
543. Araujo, A.B., et al., *Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men*. *Arch Intern Med*, 2007. 167(12): p. 1252-60.
544. Isbarn, H., et al., *Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms*. *Eur Urol*, 2009. 56(1): p. 48-56.
545. Rao, D.S. and C.F. Donatucci, *Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery*. *Urol Clin North Am*, 2001. 28(2): p. 309-19.
546. Lue, T.F., *Erectile dysfunction*. *N Engl J Med*, 2000. 342(24): p. 1802-13.
547. Blazquez, J., J. Delgado, and A. Gómez, *Tratamiento farmacológico oral de la disfunción eréctil*. *Clínicas Urológicas de la Complutense*, 2004. 10: p. 515-38.
548. Corbin, J.D., S.H. Francis, and D.J. Webb, *Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction*. *Urology*, 2002. 60(2 Suppl 2): p. 4-11.
549. Moncada, I., et al., *Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window*. *Eur Urol*, 2004. 46(3): p. 357-60; discussion 360-1.
550. Langtry, H.D. and A. Markham, *Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction*. *Drugs*, 1999. 57(6): p. 967-89.
551. Goldstein, I., et al., *Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998*. *J Urol*, 2002. 167(2 Pt 2): p. 1197-203; discussion 1204.
552. Stuckey, B.G., et al., *Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial*. *Diabetes Care*, 2003. 26(2): p. 279-84.
553. Carson, C.C., et al., *The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update*. *Urology*, 2002. 60(2 Suppl 2): p. 12-27.
554. Padma-nathan, H., et al., *A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra)*. *Urology*, 2002. 60(2 Suppl 2): p. 67-90.
555. Sairam, K., et al., *Sildenafil influences lower urinary tract symptoms*. *BJU Int*, 2002. 90(9): p. 836-9.

556. Porst, H., et al., *Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial*. Urology, 2003. 62(1): p. 121-5; discussion 125-6.
557. Brock, G.B., et al., *Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses*. J Urol, 2002. 168(4 Pt 1): p. 1332-6.
558. Hellstrom, W.J., et al., *Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones*. J Urol, 2003. 170(3): p. 887-91.
559. Buvat, J., et al., *Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries*. J Sex Med, 2006. 3(3): p. 512-20.
560. Martin-Morales, A., et al., *[Efficacy and safety of two dosing regimens with Tadalafil in Spanish men with erectile dysfunction: results from the SURE study in 14 European countries]*. Actas Urol Esp, 2006. 30(8): p. 791-800.
561. Montorsi, F., et al., *Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction*. Eur Urol, 2004. 45(3): p. 339-44; discussion 344-5.
562. Tejada, I.S.d., et al., *Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes*. Diabetes Care, 2002. 25(12): p. 2159-64.
563. Fiter, L. and N. García, *Tratamientos orales de la disfunción eréctil*. . Tratado de andrología y medicina sexual, ed. E.m. panamerica. Vol. Cap. 70. N Cruz Navarro.
564. Porst, H., F. Giuliano, and S. Glina, *Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Eur Urol, 2007. 50(2): p. 351-59.
565. Blazquez, J., J. Delgado, and A. Gómez, *Tratamiento farmacológico oral de la disfunción eréctil*. Clínicas Urológicas de la Complutense, 2004. 10: p. 515-38.
566. Bischoff, E. and K. Schneider, *A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection*. Int J Impot Res, 2001. 13(4): p. 230-5.
567. Keating, G.M. and L.J. Scott, *Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction*. Drugs, 2003. 63(23): p. 2673-703.
568. Montorsi, F., et al., *Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Sex Med, 2004. 1(2): p. 168-78.
569. Porst, H., et al., *The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial*. Int J Impot Res, 2001. 13(4): p. 192-9.
570. Potempa, A.J., et al., *Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study*. Eur Urol, 2004. 46(1): p. 73-9.

571. Goldstein, I., et al., *Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study*. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 777-83.
572. Donatucci, C., et al., *Vardenafil improves erectile function in men with erectile dysfunction irrespective of disease severity and disease classification*. *J Sex Med*, 2004. 1(3): p. 301-9.
573. Martín-Morales, A., et al., *Vardenafil for the treatment of erectile dysfunction: an overview of clinical evidence*.
574. Ahlen, H.V., J. Zumbé, and K. Stauch, *The real-life safety and efficacy of vardenafil: an international post marketing surveillance study. Results from 29358 german patients*. *J Int Med Res*, 2005(33): p. 337-48.
575. Paick, J.S., et al., *Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction*. *J Sex Med*, 2008. 5(11): p. 2672-80.
576. Limin, M., N. Johnsen, and W.J. Hellstrom, *Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010. 19(11): p. 1427-37.
577. Goldstein and McCullough, *A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety of Avanafil in Subjects with erectile dysfunction*. *The Journal of Sexual Medicine*, 2012(9): p. 1122-33.
578. Paick, J.S., et al., *The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents*. *J Sex Med*, 2009. 6(11): p. 3166-76.
579. Kim, B.H., et al., *Influence of alcohol on the hemodynamic effects and pharmacokinetic properties of mirodenafil: a single-dose, randomized-sequence, open-label, crossover study in healthy male volunteers in Korea*. *Clin Ther*, 2009. 31(6): p. 1234-43.
580. Glina, S., et al., *Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial*. *J Sex Med*, 2010. 7(5): p. 1928-36.
581. Hatzimouratidis, K. and D.G. Hatzichristou, *Looking to the future for erectile dysfunction therapies*. *Drugs*, 2008. 68(2): p. 231-50.
582. Gur, S., S.C. Sikka, and W.J. Hellstrom, *Novel phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in the alleviation of erectile dysfunction due to diabetes and ageing-induced oxidative stress*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008. 17(6): p. 855-64.
583. Wespes, E., E. Amar, and F. Eardley, *Guía clínica sobre la disfunción sexual masculina: disfunción eréctil y eyaculación precoz*. . *European Association of Urology Guidelines*, 2010: p. 846-899.
584. Ahn, G.J., et al., *Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes*. *Int J Androl*, 2005. 28(5): p. 260-6.

585. Kovanecz, I., et al., *Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection*. BJU Int, 2008. 101(2): p. 203-10.
586. Ferrini, M.G., et al., *Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat*. Urology, 2006. 68(2): p. 429-35.
587. Vignozzi, L., et al., *Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat*. J Sex Med, 2006. 3(3): p. 419-31.
588. Ferrini, M.G., et al., *Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat*. Biol Reprod, 2007. 76(5): p. 915-23.
589. Behr-Roussel, D., et al., *Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis*. Eur Urol, 2005. 47(1): p. 87-91.
590. McMahon, C., *Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil*. J Sex Med, 2004. 1(3): p. 292-300.
591. 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. 2(3): p. 415-25; discussion 425-7.
592. Porst, H., 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. 50(2): p. 351-9.
593. Rajfer, J., 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, 2007. 19(1): p. 95-103.
594. Zumbo, J., 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. 54(1): p. 204-10.
595. Rosano, G.M., et al., *Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk*. Eur Urol, 2005. 47(2): p. 214-20; discussion 220-2.
596. Aversa, A., 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. 19(2): p. 200-7.
597. Aversa, A., et al., *Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2008. 25(1): p. 37-44.
598. Hatzichristou, D., et al., *Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction*. Diabet Med, 2008. 25(2): p. 138-46.

599. Porst, H., et al., *Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction*. J Sex Med, 2008. 5(9): p. 2160-9.
600. Mirone, V., et al., *An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries*. Eur Urol, 2005. 47(6): p. 846-54; discussion 854.
601. Webster, L.J., et al., *Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial*. Arch Intern Med, 2004. 164(5): p. 514-20.
602. Kloner, R.A., *Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters*. Clin Cardiol, 2004. 27(4 Suppl 1): p. I20-5.
603. Thadani, U., et al., *The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(11): p. 2006-12.
604. Ghofrani, H.A., et al., *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study*. J Am Coll Cardiol, 2004. 44(7): p. 1488-96.
605. Wespes, E., E. Amar, and I. Eardley, *Guía clínica sobre la disfunción sexual masculina: disfunción eréctil y eyaculación precoz*. European Association of Urology Guidelines, 2010: p. 852-54.
606. Kloner, R.A., *Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions*. Am J Cardiol, 2005. 96(12B): p. 42M-46M.
607. Rajagopalan, P., et al., *Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction*. J Clin Pharmacol, 2003. 43(3): p. 260-7.
608. Nichols, D.J., G.J. Muirhead, and J.A. Harness, *Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality*. Br J Clin Pharmacol, 2002. 53 Suppl 1: p. 5S-12S.
609. Forgue, S.T., et al., *Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol, 2006. 61(3): p. 280-8.
610. Klotz, T., et al., *Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study*. World J Urol, 2001. 19(1): p. 32-9.
611. Padma-Nathan, H., et al., *Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled trial*. Urology, 2003. 62(3): p. 400-403.

612. Rosen, R.C., et al., *Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study*. J Sex Med, 2004. 1(2): p. 193-200.
613. McCullough, A.R., et al., *Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction*. Urology, 2002. 60(2 Suppl 2): p. 28-38.
614. Gruenwald, I., et al., *Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil*. Eur Urol, 2006. 50(1): p. 134-40.
615. Hatzichristou, D., et al., *Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders*. Eur Urol, 2005. 47(4): p. 518-22; discussion 522-3.
616. Shabsigh, R., et al., *Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone*. J Urol, 2004. 172(2): p. 658-63.
617. Saad, F., et al., *Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction*. BJU Int, 2007. 99(5): p. 988-92.
618. Carson CC, et al., *Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Non-Responders (PROVEN) Study Group. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial*. BJU Int, 2004. 94(9): p. 1301-9.
619. Eardley, I., et al., *Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study*. BJU Int, 2007. 100(1): p. 122-9.
620. Hatzimouratidis, K., et al., *Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a real-life study*. Eur Urol, 2006. 50(1): p. 126-32; discussion 132-3.
621. Teloken, P.E. and J.P. Mulhall, *Impact of phosphodiesterase type 5 inhibitors on endothelial function*. Rev Urol, 2008. 10(1): p. 26-30.
622. Fusco, F., et al., *A new era in the treatment of erectile dysfunction: chronic phosphodiesterase type 5 inhibition*. BJU Int, 2010. 105(12): p. 1634-9.
623. Cui, H., B. Liu, and Z. Song, *Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction*. Zhonghua Nan KeXue, 2010. 19(1): p. 82-85.
624. Hagemann, J.H., et al., *Effects of visual sexual stimuli and apomorphine SL on cerebral activity in men with erectile dysfunction*. Eur Urol, 2003. 43(4): p. 412-20.

625. Montorsi, F., et al., *Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebo-controlled study*. Eur Urol, 2003. 43(4): p. 405-11.
626. Heaton, J.P., *Apomorphine: an update of clinical trial results*. Int J Impot Res, 2000. 12 Suppl 4: p. S67-73.
627. Dula, E., et al., *Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction*. Eur Urol, 2001. 39(5): p. 558-3; discussion 564.
628. Martinez, R., et al., *Clinical experience with apomorphine hydrochloride: the first 107 patients*. J Urol, 2003. 170(6 Pt 1): p. 2352-5.
629. Buvat, J. and F. Montorsi, *Safety and tolerability of apomorphine SL in patients with erectile dysfunction*. BJU Int, 2001. 88 Suppl 3: p. 30-5.
630. Bukofzer, S. and N. Livesey, *Safety and tolerability of apomorphine SL (Uprima)*. Int J Impot Res, 2001. 13 Suppl 3: p. S40-4.
631. Fagan, T.C., et al., *Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates*. Am J Cardiol, 2001. 88(7): p. 760-6.
632. Eardley, I., et al., *An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction*. BJU Int, 2004. 93(9): p. 1271-5.
633. Perimenis, P., et al., *A comparative, crossover study of the efficacy and safety of sildenafil and apomorphine in men with evidence of arteriogenic erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2004. 16(1): p. 2-7.
634. Afif-Abdo, J., et al., *Comparative cross-over study of sildenafil and apomorphine for treating erectile dysfunction*. BJU Int, 2008. 102(7): p. 829-34.
635. Montorsi, F., *Tolerability and safety of apomorphine SL (Ixense (TM))*. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 2: p. S7-9.
636. Padma-Nathan, H., et al., *Pharmacotherapy for erectile dysfunction*. J Sex Med, 2004. 1(2): p. 128-40.
637. Padma-Nathan, H., et al., *Long-term safety and efficacy of oral phentolamine mesylate (Vasomax) in men with mild to moderate erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2002. 14(4): p. 266-70.
638. Morales, A., *Terapia oral y tópica de la impotencia. Erección, eyaculación y sus trastornos*, ed. I.S.d. Tejada and A. Allona. 1997, Madrid: Editorial Fomento y Salud.
639. Ernst, E. and M.H. Pittler, *Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. J Urol, 1998. 159(2): p. 433-6.
640. Teloken, C., et al., *Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction*. J Urol, 1998. 159(1): p. 122-4.

641. Gur, S., et al., *Optimizing nitric oxide production by time dependent L-arginine administration in isolated human corpus cavernosum*. J Urol, 2007. 178(4 Pt 1): p. 1543-8.
642. Klotz, T., et al., *Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study*. Urol Int, 1999. 63(4): p. 220-3.
643. Lebret, T., et al., *Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction*. Eur Urol, 2002. 41(6): p. 608-13; discussion 613.
644. Porst, H., *The future of erectile dysfunction (ED)*. Arch Esp Urol, 2010. 63(8): p. 740-7.
645. Neuzillet, Y., et al., *A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparative clinical trial of arginine aspartate plus adenosine monophosphate for the intermittent treatment of male erectile dysfunction*. Andrology, 2013. 1(2): p. 223-8.
646. Costabile, R.A. and M. Spevak, *Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled trial*. J Urol, 1999. 161(6): p. 1819-22.
647. Zenico, T., et al., *Subjective effects of Lepidium meyenii (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial*. Andrologia, 2009. 41(2): p. 95-9.
648. Gonzales, G.F., et al., *Effect of Lepidium meyenii (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men*. J Endocrinol, 2003. 176(1): p. 163-8.
649. Hong, B., et al., *A double-blind crossover study evaluating the efficacy of korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report*. J Urol, 2002. 168(5): p. 2070-3.
650. Montorsi, F., et al., *Current status of local penile therapy*. Int J Impot Res, 2002. 14 Suppl 1: p. S70-81.
651. Goldstein, I., T.R. Payton, and P.J. Schechter, *A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction*. Urology, 2001. 57(2): p. 301-5.
652. Virag, R., *Intracavernous injection of papaverine for erectile failure*. Lancet, 1982. 2(8304): p. 938.
653. Brindley, G.S., *Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence*. Br J Psychiatry, 1983. 143: p. 332-7.
654. Porst, H. and G. Adaikan, *Self-injection, trans-urethral and topic therapy in erectile dysfunction*. Standard practice in sexual medicine, ed. H. Porst and J. Buvat. 2006, Oxford: Blackwell Publishing.

655. Schultheiss, D., et al., *Cytotoxicity of different intracavernous vasoactive drugs on cultured endothelial cells of human corpus cavernosum penis*. *Urology*, 2004. 64(3): p. 598-602.
656. Katzung, B., *Introduction to Autonomic Pharmacology. Section II: Autonomic Drugs.*, in *Basic and Clinical Pharmacology*, B. Katzung, Editor. 2007, McGraw-Hill Medical: New York (USA).
657. Goldstein, I., *Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction*. *Int J Impot Res*, 2000. 12 Suppl 1: p. S75-80.
658. Buvat, J., et al., *Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction*. *J Urol*, 1998. 159(1): p. 116-9.
659. Leungwattanakij, S., V. Flynn, Jr., and W.J. Hellstrom, *Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction*. *Urol Clin North Am*, 2001. 28(2): p. 343-54.
660. Shabsigh, R., et al., *Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra)*. *Urology*, 2000. 55(4): p. 477-80.
661. Vardi, Y., E. Sprecher, and I. Gruenwald, *Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters*. *J Urol*, 2000. 163(2): p. 467-70.
662. Linet, O.I. and F.G. Ogrinc, *Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group*. *N Engl J Med*, 1996. 334(14): p. 873-7.
663. Porst, H., *The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience*. *J Urol*, 1996. 155(3): p. 802-15.
664. Heaton, J.P., et al., *Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men*. *Int J Impot Res*, 2001. 13(6): p. 317-21.
665. Lakin, M.M., et al., *Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications*. *J Urol*, 1990. 143(6): p. 1138-41.
666. Kattan, S., *Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence*. *Urology*, 1995. 45(6): p. 1032-6.
667. Moriel, E.Z. and J. Rajfer, *Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction*. *J Urol*, 1993. 149(5 Pt 2): p. 1299-300.
668. Flynn, R.J. and G. Williams, *Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine*. *Br J Urol*, 1996. 78(4): p. 628-31.
669. Sundaram, C.P., et al., *Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction*. *Urology*, 1997. 49(6): p. 932-5.

670. Gupta, R., et al., *Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection*. J Urol, 1997. 157(5): p. 1681-6.
671. Raina, R., et al., *Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy*. Urology, 2004. 63(3): p. 532-7; discussion 538.
672. Hatzichristou, D.G., et al., *Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year*. J Urol, 2000. 164(4): p. 1197-200.
673. Buvat, J., A. Lemaire, and J. Ratajczyk, *Acceptance, efficacy and preference of Sildenafil in patients on long term auto-intracavernosal therapy: a study with follow-up at one year*. Int J Impot Res, 2002. 14(6): p. 483-6.
674. Montorsi, F., et al., *Treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction switching from prostaglandin E(1) intracavernosal injection therapy to oral sildenafil citrate*. Int J Impot Res, 2003. 15(6): p. 444-9.
675. Zorogniotti, A.W. and R.S. Lefleur, *Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence*. J Urol, 1985. 133(1): p. 39-41.
676. Vozmediano, R., *Tratamiento intracavernoso y dispositivos de vacío*. Tratado de andrología y medicina sexual, ed. N.C. Navarro. Vol. 71.
677. Cookson, M.S. and P.W. Nadig, *Long-term results with vacuum constriction device*. J Urol, 1993. 149(2): p. 290-4.
678. McMahon, C.G., R. Samali, and H. Johnson, *Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy*. J Urol, 1999. 162(6): p. 1992-7; discussion 1997-8.
679. Bechara, A., et al., *Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction*. J Urol, 1997. 157(6): p. 2132-4.
680. McMahon, C., *A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence*. Int J Impot Res, 1991. 3: p. 113-21.
681. Bennett, A.H., A.J. Carpenter, and J.H. Barada, *An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program*. J Urol, 1991. 146(6): p. 1564-5.
682. Levine, S.B., et al., *Side effects of self-administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence*. J Urol, 1989. 141(1): p. 54-7.
683. Padma-Nathan, H., et al., *Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group*. N Engl J Med, 1997. 336(1): p. 1-7.
684. Guay, A.T., et al., *Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection*. Eur Urol, 2000. 38(6): p. 671-6.

685. Fulgham, P.F., et al., *Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting*. J Urol, 1998. 160(6 Pt 1): p. 2041-6.
686. Mulhall, J.P., et al., *Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use*. Urology, 2001. 58(2): p. 262-6.
687. Lewis, R., K. Weldon, and K. Nemo, *Combined use of transurethral alprostadil and an adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction: results from a multicentre trial*. . Int J Impot Res 1998. 10(365): p. s49.
688. Shabsigh, R., et al., *Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study*. Urology, 2000. 55(1): p. 109-13.
689. Levine, L.A. and R.J. Dimitriou, *Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 2001. 28(2): p. 335-41, ix-x.
690. Wespes, E., et al., *The place of surgery for vascular impotence in the third millennium*. J Urol, 2003. 170(4 Pt 1): p. 1284-6.
691. Brison, D., A. Seftel, and H. Sadeghi-Nejad, *The resurgence of the vacuum erection device (VED) for treatment of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2013. 10(4): p. 1124-35.
692. Núñez, C., E. Ríos, and L. Martínez-Piñeiro, *Tratamiento de la disfunción eréctil con dispositivos de vacío*. Arch Esp Urol, 2000. 53(9): p. 819-25.
693. Raina, R., et al., *Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy*. Urology, 2005. 65(2): p. 360-4.
694. Kohler, T.S., et al., *A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy*. BJU Int, 2007. 100(4): p. 858-62.
695. Michal, V., et al., *[Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence]*. Rozhl Chir, 1973. 52(9): p. 587-90.
696. Michal, V., R. Kramer, and L. Hejhal, *Revascularization procedures of the cavernous bodies*. Vasculogenic impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization, ed. A. Zorgniotti and G. Ross. 1980, Springfield: Charles C Thomas.
697. Hauri, D., *Therapiemöglichkeiten bei der vaskulär bedingten erektilen Impotenz*. Akt Urol, 1984. 15: p. 350.
698. Jarow, J.P. and A.J. DeFranzo, *Long-term results of arterial bypass surgery for impotence secondary to segmental vascular disease*. J Urol, 1996. 156(3): p. 982-5.
699. Goldstein, I., et al., *Penile revascularization*. J Sex Med, 2008. 5(9): p. 2018-21.
700. Montague, D., J. Jarow, and G. Broderick, *The management of erectile dysfunction: an update*. . American Urological Association, 2007.

701. Munarriz, R., et al., *Microvascular arterial bypass surgery: long-term outcomes using validated instruments*. J Urol, 2009. 182(2): p. 643-8.
702. Furlow, W., J. Fisher, and L. Knoll, *Current status of penile revascularization with deep dorsal vein arterialization: Experience with 95 patients*. . Int J Impot Res, 1990. 2(2): p. 348-349.
703. Lewis, R. and R. Munarriz, *Vascular surgery for erectile dysfunction*. Campbell Walsh Urology, ed. A. Wein, L. Kavoussy, and A. Novick. Vol. Vol 1. 9^a ed. 2007, Philadelphia: WB Saunders Elsevier.
704. Schultheiss, D., et al., *Long-term results following dorsal penile vein ligation in 126 patients with veno-occlusive dysfunction*. Int J Impot Res, 1997. 9(4): p. 205-9.
705. Bretan, P.N., Jr., *History of the prosthetic treatment of impotence*. Urol Clin North Am, 1989. 16(1): p. 1-5.
706. Beheri, G., *Beheri's operation for the treatment of impotence observations on 125 cases*. . J Surg Res, 1960. 1: p. 390.
707. Small, M.P., H.M. Carrion, and J.A. Gordon, *Small-Carrion penile prosthesis. New implant for management of impotence*. Urology, 1975. 5(4): p. 479-86.
708. Allona, A., *Prótesis de pene. Erección, eyaculación y sus trastornos*, ed. S.d. Tejada and I. Gorman. 1997, Madrid: Fomento salud.
709. Delgado, J. and J. Blázquez, *Prótesis de pene. Indicaciones y técnicas quirúrgicas. Tratado de Andrología y medicina sexual*. . Vol. 73. Cruz N.
710. Montague, D.K. and K.W. Angermeier, *Penile prosthesis implantation*. Urol Clin North Am, 2001. 28(2): p. 355-61, x.
711. Montorsi, F., et al., *Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction*. BJU Int, 2004. 94(5): p. 745-51.
712. Holloway, F.B. and R.N. Farah, *Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis*. J Urol, 1997. 157(5): p. 1687-91.
713. Tefilli, M.V., et al., *Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis*. Urology, 1998. 52(6): p. 1106-12.
714. Wilson, S.K., M.A. Cleves, and J.R. Delk, 2nd, *Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis*. J Urol, 1999. 162(3 Pt 1): p. 715-8.
715. Natali, A., R. Olianias, and M. Fisch, *Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany*. J Sex Med, 2008. 5(6): p. 1503-12.
716. Montorsi, F., et al., *AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients*. Eur Urol, 2000. 37(1): p. 50-5.

717. Goldstein, I., et al., *Safety and efficacy outcome of mentor alpha-1 inflatable penile prosthesis implantation for impotence treatment*. J Urol, 1997. 157(3): p. 833-9.
718. Beutler, L.E., et al., *Inflatable and noninflatable penile prostheses: comparative follow-up evaluation*. Urology, 1986. 27(2): p. 136-43.
719. Mulhall, J.P., et al., *Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery*. J Urol, 2003. 169(4): p. 1429-33.
720. Montorsi, F., et al., *AMS 700 CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: functional results, morbidity and patient-partner satisfaction*. Int J Impot Res, 1996. 8(2): p. 81-5; discussion 85-6.
721. Szostak, M.J., J.J. DelPizzo, and G.N. Sklar, *The plug and patch: a new technique for repair of corporal perforation during placement of penile prostheses*. J Urol, 2000. 163(4): p. 1203-5.
722. Jarow, J.P., *Risk factors for penile prosthetic infection*. J Urol, 1996. 156(2 Pt 1): p. 402-4.
723. Silverstein, A.D., et al., *Biofilm formation on clinically noninfected penile prostheses*. J Urol, 2006. 176(3): p. 1008-11.
724. Minervini, A., D.J. Ralph, and J.P. Pryor, *Outcome of penile prosthesis implantation for treating erectile dysfunction: experience with 504 procedures*. BJU Int, 2006. 97(1): p. 129-33.
725. Carson, C.C., *Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection*. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 5: p. S139-46.
726. Carson, C.C., 3rd, *Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants*. J Urol, 2004. 171(4): p. 1611-4.
727. Wolter, C.E. and W.J. Hellstrom, *The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience*. J Sex Med, 2004. 1(2): p. 221-4.
728. Mulcahy, J.J., *Long-term experience with salvage of infected penile implants*. J Urol, 2000. 163(2): p. 481-2.
729. Henry, G.D., et al., *Revision washout decreases penile prosthesis infection in revision surgery: a multicenter study*. J Urol, 2005. 173(1): p. 89-92.
730. Hellstrom, W.J., et al., *Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. 7(1 Pt 2): p. 501-23.
731. Wilson, S.K., et al., *Long-term survival of inflatable penile prostheses: single surgical group experience with 2,384 first-time implants spanning two decades*. J Sex Med, 2007. 4(4 Pt 1): p. 1074-9.
732. Dhar, N.B., K.W. Angermeier, and D.K. Montague, *Long-term mechanical reliability of AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis*. J Urol, 2006. 176(6 Pt 1): p. 2599-601; discussion 2601.
733. Bettocchi, C., et al., *Penile prosthesis: what should we do about complications?* Adv Urol, 2008: p. 573560.

734. Brison, D., P. Ibeigi, and H. Sadeghi-Nejad, *Reservoir repositioning and successful thrombectomy for deep venous thrombosis secondary to compression of pelvic veins by an inflatable penile prosthesis reservoir*. . Urology, 2003. 61: p. 462.
735. Momesso, A. and E. Becher, *Rehabilitación del pene*. . Tratado de andrología y medicina sexual, ed. N.C. Navarro. Vol. Cap 75.
736. Montorsi, F., 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, randomized trial*. J Urol, 1997. 158(4): p. 1408-10.
737. Raina, R., et al., *The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity*. BJU Int, 2007. 100(6): p. 1317-21.
738. Raina, R., 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(1): p. 77-81.
739. Lane, B.R., et al., *Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision*. Urology, 2007. 70(3): p. 539-42.
740. Bianco, F., et al., *Surgeon and surgical volume as predictors of erectile function outcomes following radical prostatectomy*. . J Sex Med, 2004. 1(1): p. 34.
741. Ayyathurai, R., et al., *Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients*. BJU Int, 2008. 101(7): p. 833-6.
742. Hollenbeck, B.K., et al., *Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument*. J Urol, 2003. 169(4): p. 1453-7.
743. Schwartz, E.J., P. Wong, and R.J. Graydon, *Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 2004. 171(2 Pt 1): p. 771-4.
744. Padma-Nathan, H., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy*. Int J Impot Res, 2008. 20(5): p. 479-86.
745. Bannowsky, A., et al., *Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil*. BJU Int, 2008. 101(10): p. 1279-83.
746. Raina, R., et al., *Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy*. Urology, 2004. 63(5): p. 960-6.
747. McCullough, A.R., L.A. Levine, and H. Padma-Nathan, *Return of nocturnal erections and erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy in men treated nightly with sildenafil citrate: subanalysis of a*

- longitudinal randomized double-blind placebo-controlled trial. J Sex Med, 2008. 5(2): p. 476-84.*
748. Montorsi, F., et al., *Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2004. 172(3): p. 1036-41.*
 749. Brock, G., et al., *Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2003. 170(4 Pt 1): p. 1278-83.*
 750. Nehra, A., et al., *Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173(6): p. 2067-71.*
 751. Montorsi, F., 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(4): p. 924-31.*
 752. Becher, E., M. Borghi, and A. Momesso, *Penile hemodynamic findings with a new topical formulation of alprostadil. J Urol, 1998. 159(5): p. 915-29.*
 753. Wang, R., N. Huber, and L. Madsen, *Compliance to penile rehabilitation program following radical prostatectomy: One year data. J Sex Med, 2006. 3(2): p. 151.*
 754. Mulhall, J., et al., *The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. J Sex Med, 2005. 2(4): p. 532-40; discussion 540-2.*
 755. Montague, D.K., *Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. Rev Urol, 2005. 7 Suppl 2: p. S51-7.*
 756. Bosshardt, R.J., et al., *Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device. Br J Urol, 1995. 75(6): p. 786-91.*
 757. Foundation, A.U.A. Available at <http://www.urologyhealth.org/research/nationalurologyresearchagenda.cfm>. National Urology Research Agenda 2010.
 758. Melman, A., et al., *hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial. Hum Gene Ther, 2006. 17(12): p. 1165-76.*
 759. Condorelli, R.A., et al., *Vascular regenerative therapies for the treatment of erectile dysfunction: current approaches. Andrology, 2013. 1(4): p. 533-40.*
 760. Kovanecz, I., et al., *Separate or combined treatments with daily sildenafil, molsidomine, or muscle-derived stem cells prevent erectile dysfunction in a rat model of cavernosal nerve damage. J Sex Med, 2012. 9(11): p. 2814-26.*
 761. Burchardt, M., et al., *Expression of messenger ribonucleic acid splice variants for vascular endothelial growth factor in the penis of adult rats and humans. Biol Reprod, 1999. 60(2): p. 398-404.*

762. Lasker, G.F., E.A. Pankey, and P.J. Kadowitz, *Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction*. Physiology (Bethesda), 2013. 28(4): p. 262-9.
763. Vardy, Y., et al., *Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study*. J Urol, 2012. 187(5): p. 1769-75.
764. Melnik, T., B.G. Soares, and A.G. Nasello, *The effectiveness of psychological interventions for the treatment of erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis, including comparisons to sildenafil treatment, intracavernosal injection, and vacuum devices*. J Sex Med, 2008. 5(11): p. 2562-74.
765. Schmidt, H.M., et al., *Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: a narrative review and meta-analysis*. J Sex Med, 2014. 11(6): p. 1376-91.
766. Zhe, J., Z. hi-Chao, and L. Ji-Hong, *Asian Journal of Andrology. An open, comparative, multicentre study of combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for treating Chinese patients with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hiperplasia*. 2011. 13: p. 630–35.
767. Rose, A.d., et al., *Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy*. J Impot Res, 2002. 14: p. 50–3.
768. Kaplan, S.A., R.R. Gonzalez, and A.E. Te, *Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Eur Urol, 2007. 51(6): p. 1717-23.
769. Cui, Y., et al., *The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis*. J Sex Med, 2014. 11(6): p. 1367-75.
770. Li, W., H. Wang, and J. Zhou, *P144, A TGF- β 1 antagonist peptide, synergizes with sildenafil and enhances erectile response via amelioration of cavernosal fibrosis in diabetic rats*. J Sex Med, 2013. 10(12): p. 2942-51.
771. Park, J.K., et al., *Why a combined intracavernosal injection with trimix and oral sildenafil is reliable therapy in the ultrasonographic evaluation of erectile dysfunction*. BJU Int, 2008. 102(8): p. 993-7.
772. Nandipati, K., et al., *Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections*. Int J Impot Res, 2006. 18(5): p. 446-51.
773. Aversa, A., et al., *Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 58(5): p. 632-8.
774. Rosenthal, B.D., et al., *Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone*. Urology, 2006. 67(3): p. 571-4.

775. Cavallini, G., et al., *Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy*. *Urology*, 2005. 66(5): p. 1080-5.
776. Gentile, V., et al., *Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes*. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(9): p. 1377-84.
777. Ozdal, O.L., et al., *The effect of sildenafil citrate and pentoxifylline combined treatment in the management of erectile dysfunction*. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40(1): p. 133-6.
778. Lee, J.Y., et al., *Combined tadalafil and alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia in patients with erectile dysfunction: a multicenter, prospective study*. *J Androl*, 2012. 33(3): p. 397-403.
779. Liguori, G., et al., *Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report*. *J Sex Med*, 2009. 6(2): p. 544-52.
780. Palmieri, A., et al., *Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial*. *Int J Androl*, 2012. 35(2): p. 190-5.
781. Yassin, A.A., F. Saad, and H.E. Diede, *Testosterone and erectile function in hypogonadal men unresponsive to tadalafil: results from an open-label uncontrolled study*. *Andrologia*, 2006. 38(2): p. 61-8.
782. Albersen, M., et al., *Synergistic effects of BAY 60-4552 and vardenafil on relaxation of corpus cavernosum tissue of patients with erectile dysfunction and clinical phosphodiesterase type 5 inhibitor failure*. *J Sex Med*, 2013. 10(5): p. 1268-77.
783. Yassin, D.J., A.A. Yassin, and P.G. Hammerer, *Combined testosterone and vardenafil treatment for restoring erectile function in hypogonadal patients who failed to respond to testosterone therapy alone*. *J Sex Med*, 2014. 11(2): p. 543-52.
784. Yan, H., et al., *The efficacy of PDE5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis*. *J Sex Med*, 2014. 11(6): p. 1539-45.
785. Shadiack, A., et al., *Elucidating the mechanism of the erectogenic effects of PT-141, a synthetic melanocortin agonist.*, in *Society for Neuroscience: New Orleans, LA, 2003. Abstract Book*, S.f. Neuroscience, Editor. 2003, Society for Neuroscience: New Orleans, LA (usa).
786. Maio, G., S. Saraeb, and A. Marchiori, *Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study*. *J Sex Med*, 2010. 7(6): p. 2201-8.
787. Chen, J., et al., *Concomitant use of sildenafil and a vacuum entrapment device for the treatment of erectile dysfunction*. *J Urol*, 2004. 171(1): p. 292-5.

788. Canguven, O., et al., *Combination of vacuum erection device and PDE5 inhibitors as salvage therapy in PDE5 inhibitor nonresponders with erectile dysfunction*. J Sex Med, 2009. 6(9): p. 2561-7.
789. Basal, S., et al., *Optimal strategy for penile rehabilitation after robot-assisted radical prostatectomy based on preoperative erectile function*. BJU Int, 2013. 111(4): p. 658-65.
790. Mydlo, J.H., M.A. Volpe, and R.J. MacChia, *Results from different patient populations using combined therapy with alprostadil and sildenafil: predictors of satisfaction*. BJU Int, 2000. 86(4): p. 469-73.
791. Nehra, A., et al., *Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy*. Int J Impot Res, 2002. 14 Suppl 1: p. S38-42.
792. Raina, R., et al., *Combination therapy: medicated urethral system for erection enhances sexual satisfaction in sildenafil citrate failure following nerve-sparing radical prostatectomy*. J Androl, 2005. 26(6): p. 757-60.
793. Marmar, J.L., T.J. DeBenedictis, and D.E. Praiss, *The use of a vacuum constrictor device to augment a partial erection following an intracavernous injection*. J Urol, 1988. 140(5): p. 975-9.
794. Chen, J., et al., *Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction*. J Urol, 1995. 153(5): p. 1476-7.
795. John, H., K. Lehmann, and D. Hauri, *Intraurethral prostaglandin improves quality of vacuum erection therapy*. Eur Urol, 1996. 29(2): p. 224-6.
796. Wylie, K.R., R.H. Jones, and S. Walters, *The potential benefit of vacuum devices augmenting psychosexual therapy for erectile dysfunction: a randomized controlled trial*. J Sex Marital Ther, 2003. 29(3): p. 227-36.
797. Benevides, M.D. and C.C. Carson, *Intraurethral application of alprostadil in patients with failed inflatable penile prosthesis*. J Urol, 2000. 163(3): p. 785-7.
798. Mulhall, J.P., et al., *The impact of sildenafil citrate on sexual satisfaction profiles in men with a penile prosthesis in situ*. BJU Int, 2004. 93(1): p. 97-9.
799. Mireku-Boateng, A.O., M. Dennery, and J. Littlejohn, *Use of sildenafil in penile implant patients*. Urol Int, 2001. 66(3): p. 149-51.
800. Soderdahl, D.W., et al., *The use of an external vacuum device to augment a penile prosthesis*. Tech Urol, 1997. 3(2): p. 100-2.
801. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica*. Boletín Oficial del Estado., 2014.
802. Baumgartner, M., *Patient's knowledge about risk factors for erectile dysfunction*. J Sex Med 2008. 5(10): p. 2399-04.
803. Sáenz-de-Tejada, I., *Fisiología de la erección del pene. Erección, eyaculación y sus trastornos*. Erección, eyaculación y sus trastornos. Cap.2, ed. F. Salud. 1997, Madrid.

804. Lue, T., *Patophysiology of erectile dysfunction*. Campbell's Urology, ed. Walsh. 2003, Philadelphia.
805. Salinas, J., C. Martín, and M. Virseda, *Bases neurofisiológicas de la disfunción eréctil*. 2003, Madrid: AbbotLaboratories.
806. Burnett, A. and W. Hellstrom, *Management of Erectile Dysfunction: Great Progress, Greater Promise*. J Androl 2012. 33: p. 1107–1110.
807. Seidman, S.N. and S.P. Roose, *The relationship between depression and erectile dysfunction*. Curr Psychiatry Rep, 2000. 2(3): p. 201-5.
808. Lue, T., R. Basson, and R. Rosen, *Sexual Dysfunctions in Men and Women*. Sexual Medicine, ed. Montorsi. 2004, Paris: Health Publications.
809. Ayuso, L. and F. García, *Los españoles y la sexualidad en el siglo XXI*. Centro de Investigaciones Sociológicas. Colección Monografías. , ed. L.A. Cisar. Vol. 281. 2014.
810. Labairu, L., *Prevalence of ejaculatory disorders in 45-75-year-old males with erectile dysfunction*. 13th Congress of the European Society for Sexual Medicine. Vol. 7. 2010, Málaga: Journal of Sexual Medicine. suppl 6.
811. Labairu, L., *Epidemiology and Co-morbidities in 45-75 year old males with Erectile Dysfunction*. . 13th Congress of the European Society for Sexual Medicine. Vol. 7. 2010, Málaga: Journal of Sexual Medicine.
812. Simonsen, U., A. Garcia-Sacristan, and D. Prieto, *Penile arteries and erection*. J Vasc Res, 2002. 39(4): p. 283-303.
813. Fedele, D., A. Bortolotti, and C. Coscelli, *Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettilenei Diabetici*. . Int J Epidemiol, 2000. 29: p. 524-531.
814. Oliva, J., et al., *Direct health costs of diabetic patients in Spain*. Diabetes Care, 2004. 27: p. 2616-2621.
815. Angulo, J., et al., *Diabetes impairs endothelium-dependent relaxation of human penile vascular tissues mediated by NO and EDHF*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. 312(4): p. 1202-8.
816. Saltzman, E., A. Guay, and K. Jacobson, *Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation*. J Urol, 2004. 172: p. 255-158.
817. Labairu, L., *Testosterone Deficiency Syndrome in 45-75 year old males with Erectile Dysfunction 13th Congress of the European Society for Sexual Medicine*. . Vol. 7. 2010, Málaga: Journal of Sexual Medicine.
818. DeBusk, R., et al., *Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel*. Am J Cardiol, 2000. 86(2A): p. 62F-68F.
819. Tostes, R.C., et al., *Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation*. J Sex Med, 2008. 5(6): p. 1284-95.

820. Bacon, C.G., et al., *A prospective study of risk factors for erectile dysfunction*. J Urol, 2006. 176(1): p. 217-21.
821. Jardin, A., G. Wagner, and S. Khoury, *First International Consultation on Erectile Dysfunction*. . Plymouth: Health Publications, 2000: p. 711-23.
822. Rosner, W., et al., *Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(2): p. 405-13.
823. Tamler, R. and J. Mechanick, *Dietary supplements and nutraceuticals in the management of andrologic disorders*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007. 36: p. 533-52.
824. Dohle, G., S. Arver, and C. Bettocchi, *Guidelines on Male Hypogonadism*. . European Association of Urology Guidelines, 2014: p. 4-27.
825. García-Cruz, E., *Prevalence and risk factors of testosterone deficiency syndrome in a cohort of 705 patients undergoing prostate biopsy*, in *European Congress of Sexual Medicine*. 2009: Lyon.
826. Labairu, L., *Relaciones entre el cuestionario AMS y el diagnóstico analítico de hipogonadismo en varones entre 45 y 75 años con disfunción eréctil*. http://www.aeu.es/aeu_webs/librosabstracts/valencia/abstract.asp? 2009, Valencia.
827. Labairu, L., *Relaciones entre el cuestionario AMSS y el déficit de testosterona en varones de 45-75 años con disfunción eréctil*, ed. I.C.d.I.S.V.D.U.m. 2010. 2010, Pamplona.
828. Costa, C., et al., *Increased endothelial apoptotic cell density in human diabetic erectile tissue--comparison with clinical data*. J Sex Med, 2009. 6(3): p. 826-35.
829. Nehra, A., et al., *Diagnosis and treatment of erectile dysfunction for reduction of cardiovascular risk*. J Urol, 2013. 189(6): p. 2031-8.
830. Miner, M.M., *Erectile dysfunction: a harbinger or consequence: does its detection lead to a window of curability?* J Androl, 2011. 32(2): p. 125-34.
831. Giuliano, F., *Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension*. . Urology, 2004. 64(6): p. 1196-01.
832. Martín, A. and E. Vivas, *Escalones de tratamiento: modificación de causas reversibles, control de factores de riesgo y estilos de vida*. . Tratado de andrología y medicina sexual, ed. N. Cruz. Vol. Capítulo 69.