

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**INFLUENCIA DE CONSUMO DE  
ALCOHOL EN LA RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN  
ERÉCTIL CON INHIBIDORES DE LA  
FOSFODIESTERASA TIPO CINCO**

**D. Miguel García Sanz**

**TESIS DOCTORAL**

**Abril 2019**



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 “Influencia de consumo de alcohol en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la Fosfodiesterasa tipo cinco”, realizada por D. Miguel García Sanz, 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 25 de abril de 2019.

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 LA DRA. Dª. BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA DEL CURSO DE FORMACIÓN ESPECÍFICA DE SUELO PELVIANO DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, URÓLOGA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (TENERIFE).

CERTIFICAN:

Que D. Miguel García Sanz ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Influencia de consumo de alcohol en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la Fosfodiesterasa tipo cinco”, 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 25 de abril de 2019.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M. Fernanda Lorenzo Gómez Fdo. Prof. Dra. Dña. Bárbara Y. Padilla Fernández



*A mi familia. Vuestro cariño y esfuerzo  
son el cómo y el porqué de esta tesis y de cada  
logro en mi vida.*





## AGRADECIMIENTOS

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

A mis directoras, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez, y la Dra. Bárbara Padilla Fernández, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director el 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<sup>a</sup>. Magaly Márquez Sánchez y a D. Daniel López Montañés, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar este trabajo.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.



# ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	17
1. La disfunción eréctil	17
1.1. Definición de la disfunción eréctil	19
1.2. Epidemiología de la disfunción eréctil	20
1.3. Clasificación de la disfunción eréctil	24
1.3.1. DE primaria o secundaria	26
1.3.2. DE orgánica o psicogénica	27
1.4. Fisiopatología de la disfunción eréctil	29
1.4.1. Causas vasculares	29
1.4.1.1. Fisiopatología disfunción eréctil arteriogénica	30
1.4.1.2. Fisiopatología disfunción eréctil venogénica	32
1.4.1.3. Disfunción Eréctil y factores de riesgo cardiovascular	3234
1.4.2. Causas neurogénicas	37
1.4.3. Causas endocrino-metabólicas	37
1.4.3.1. Exceso de estrógenos	38
1.4.3.2. Hiperprolactinemia	39
1.4.3.3. Alteración de la hormona tiroidea	39
1.4.3.4. Alteración del metabolismo lipídico	40
1.4.3.5. Alteraciones adrenales	40
1.4.3.6. Testosterona y Disfunción Eréctil	40
1.4.3.7. Alteraciones nutricionales	40
1.4.4. Causas iatrogénicas	41
1.4.4.1. Iatrogenia quirúrgica	41
1.4.4.2. Iatrogenia no quirúrgica	47
1.4.5. Causas funcionales o psicógenas	49
1.4.6. Causas tóxicas distintas al alcohol	51
1.4.6.1. Tabaco	51
1.4.6.2. Drogas de abuso	51
1.4.6.3. Fármacos	54
1.4.6.4. Esteroides androgénicos anabolizantes	58

1.4.6.5.Tóxicos ambientales	58
1.4.7.Causas estructurales	58
1.4.7.1.Enfermedad de la Peyronie	59
1.4.7.2.Priapismo	60
1.4.7.3.Infiltración neoplásica	60
1.4.7.4.Infiltración no neoplásica	61
1.4.7.5.Traumatismos peneanos	61
1.4.7.6.Congénita	62
1.5.Diagnóstico de la disfunción eréctil	62
1.5.1.Historia clínica	62
1.5.1.1.Historia médica	62
1.5.1.2.Historia psicosocial	64
1.5.1.3.Historia sexual	64
1.5.1.4.Cuestionarios	66
1.5.2.Exploración física	71
1.5.3. Pruebas analíticas	72
1.5.4.Pruebas especializadas	73
1.5.4.1.Valoración vascular	73
1.5.4.2.Estudios sobre la erección espontánea	78
2.Tratamiento de la disfunción eréctil	81
2.1.Actuaciones no farmacológicas	81
2.1.1.Consejo y educación sexual	81
2.1.2.Modificación del estilo de vida	81
2.1.2.1.Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	81
2.1.2.2.Obesidad	82
2.1.2.3.Ejercicio	82
2.1.2.4.Tabaquismo	83
2.1.2.5. Depresión y tratamientos antidepresivos	83
2.2.Tratamientos etiológicos	83
2.2.1.Psicoterapia	83
2.2.2.Tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona (TST)	84
2.2.2.1.Estudio	84
2.2.2.2.Contraindicaciones	84

2.2.2.3.Preparaciones farmacéuticas	85
2.2.2.4.Seguimiento	86
2.2.2.5.Beneficios de la TST sobre la esfera sexual	86
2.3.Tratamiento farmacológico vía oral	87
2.3.1.Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5	87
2.3.1.1.Tipos de inhibidores de la PDE5	88
2.3.1.2.Características farmacocinéticas de los inhibidores PDE5	91
2.3.1.3.Efectos secundarios de los inhibidores de la PDE5	92
2.3.1.4.Elección del inhibidor PDE5	92
2.3.1.5.Uso a demanda o crónico de los inhibidores PDE5	93
2.3.1.6.Seguridad cardiovascular de los inhibidores PDE5	94
2.3.1.7.Manejo de los pacientes sin respuesta a los inhibidores de la PDE5	96
2.3.2.Apomorfina sublingual	98
2.3.3. Otros fármacos de administración oral	99
2.3.3.1.Fentolamina	99
2.3.3.2.Clorhidrato de yohimbina	99
2.3.3.3.L-arginina	100
2.3.3.4.Trazodona	100
2.3.3.5.Maca andina	100
2.3.3.6.Ginseng rojo	100
2.4.Farmacoterapia tópica e intrauretral	100
2.5.Inyecciones intracavernosas	102
2.5.1.Inyecciones intracavernosas con un solo fármaco	102
2.5.1.1.Papaverina	102
2.5.1.2.Fentolamina	102
2.5.1.3.Monixilito (Timoxamina)	103
2.5.1.4.Alprostadilo (prostaglandina E1)	103
2.5.1.5.Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP)	104
2.5.2.Inyecciones intracavernosas con varios fármacos	104
2.5.2.1.Papaverina/Fentolamina	104
2.5.2.2.Papaverina/Fentolamina/Alprostadilo	105
2.5.2.3.Fentolamina+VIP	105

2.6.Dispositivos de constricción por vacío (Vacuum)	105
2.7.Tratamiento quirúrgico	106
2.7.1.Revascularización peneana	107
2.7.2.Prótesis de pene	108
2.7.2.1.Historia	108
2.7.2.2.Tipos de prótesis	110
2.7.2.3.Indicaciones	111
2.7.2.4.Resultados	111
2.7.2.5.Complicaciones	112
2.8.Rehabilitación peneana	112
2.8.1.Fármacos orales para la rehabilitación peneana	114
2.8.2.Fármacos tópicos e intrauretrales para la rehabilitación penenana	114
2.8.3.Inyecciones intracavernosas para la rehabilitación penenana	115
2.8.4.Dispositivos de vacío y otras alternativas	115
2.9.Terapias en investigación	115
2.9.1.Terapia génica	115
2.9.2.Terapia con células madre	116
2.9.3.Agentes antiinflamatorios	116
2.9.4.Potenciadores de la acción de NO	116
2.9.5.Inhibición de la Rho-quinasa	116
2.9.6.Monóxido de carbono	117
2.9.7.Ondas de choque extracorpóreas	117
3.Alcohol	117
3.1.Definición de bebida alcohólica	117
3.2.Historia del consumo de alcohol	120
3.3.Definición de alcoholismo	122
3.4.Epidemiología del alcoholismo	126
3.5.Fisiopatología del alcoholismo: metabolismo y alteraciones que produce	130
3.5.1.Enzimas del metabolismo del alcohol	133
3.5.2.Metabolismo extrahepático del etanol.	137
3.5.3.Metabolismo no oxidativo del etanol.	138
3.5.4.El papel del acetaldehído	139

3.5.5. Interacción de alcohol con otras drogas	140
3.6. Patología general asociada al alcohol	141
3.7. Influencia del alcohol en la disfunción eréctil	152
3.8. Influencia del alcohol en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil	153
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	155
1. Hipótesis	157
2. Objetivos del estudio	157
III. MATERIAL Y MÉTODO	159
1. Material y recursos materiales disponibles	161
1.1. Historiales clínicos	161
1.2. Instalaciones	161
2. Método	162
2.1. Selección muestral	162
2.2. Diseño del estudio	162
2.3. Grupos de estudio	162
2.4. Variables estudiadas	164
2.5.. Consentimientos informados	168
2.6. Conflicto de intereses	168
2.7. Costes	168
2.8.. Análisis estadístico	168
IV. RESULTADOS	169
1. Edad	171
2. Tiempo de evolución	180
3. Estado civil	188
4. Alteraciones en la eyaculación	191
5. Escala AMS	195
6. Niveles de testosterona	200
7. Diagnósticos secundarios	216
8. Tratamiento en los grupos	248
V. DISCUSIÓN	249
1. Edad	254
2. Tiempo de evolución	255

3.Estado civil	256
4.Alteraciones en la eyaculación	257
5.Escala AMS	258
6.Niveles de testosterona	259
7.Diagnósticos secundarios	260
VI. CONCLUSIONES	269
VII. ANEXOS	273
ANEXO 1.Cuestionario Internacional de Función Eréctil 15 (International Index of Erectile Function: IIEF-15)	275
ANEXO 2. Cuestionario de Salud Sexual Masculina o cuestionario SHIM (Sexual Health Inventory for Men: SHIM)	279
ANEXO 3.Version española del cuestionario AMS	281
ANEXO 4.Abreviaturas utilizadas en el texto	283
ANEXO 5.Leyenda de figuras	287
ANEXO 6.Leyenda de tablas	291
VIII. BIBLIOGRAFÍA	297



# I.INTRODUCCIÓN

## 1.La Disfunción Eréctil

La disfunción eréctil consiste en una incapacidad de conseguir y/o mantener una erección suficiente para la actividad sexual. Esta definición ha ido adquiriendo a lo largo de los años enmiendas con el fin de establecer una entidad nosológica íntegra, que permita su abordaje de forma completa y suponga una mejora en la aplicabilidad práctica diaria.

Históricamente las culturas y sociedades ancestras hasta nuestros días han dado un lugar de gran importancia a la virilidad del hombre y, puntualmente, a la erección como expresión de la misma. Así se ha recogido en numerosos papiros de la cultura egipcia y deificados como en el caso del dios Píriapo. Ya el famoso médico de la antigua Grecia Hipócrates describió la impotencia en hombres ricos de la época y lo relacionó con el montar a caballo. Aristóteles también habló de la función eréctil afirmando que la erección del pene se producía por la entrada de aire, existiendo tres ramos nerviosos responsables de llenar de energía y espíritu al pene (1). Esta afirmación fue cuestionada por Leonardo da Vinci quien en 1504 vio una gran cantidad de sangre en el pene erecto de hombres ahorcados poniendo en tela de juicio el concepto de pene lleno de aire, aunque esta observación del italiano no se corroboró hasta el siglo XX. Fue Ambroise Pare en 1585 quien publicó la primera anatomía precisa del pene escribiendo “Cuando el hombre se convierte en inflamación de su propia lascividad y deseo, la sangre se conglera en el miembro masculino y provoca que se vuelva erecto” (2).

Se describía la erección como un efecto generado por entes espirituales o “ventosidades vaporosas”, una teoría que fue aceptada hasta el siglo XVIII cuando se potenció el conocimiento de la anatomía y Pierre Dionis señaló la importancia de la retención de la sangre en el pene (3) y John Hunter atribuyó al espasmo venoso el causante de esa retención (4). Desde entonces, muchas teorías sobre el inicio y mantenimiento de la erección han sido añadidas.

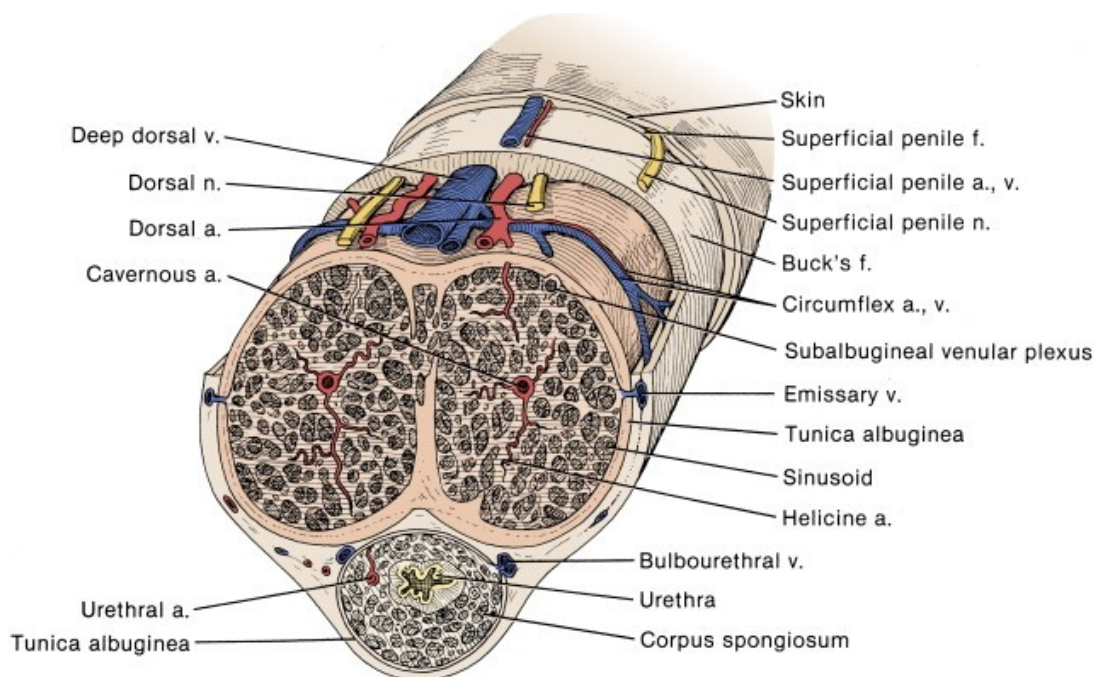


Figura 1. Corte transversal de pene (5).

En este último medio siglo se han incrementado de forma notoria los conocimientos científicos relacionados con la función sexual masculina, tanto en la fisiología peneana, la patología sexual o la implicación que la esfera sexual tiene en la vida de las personas (6).

Actualmente se prefiere usar el término Disfunción Eréctil (DE), dado que “impotencia” conlleva una lacra peyorativa para el paciente. Asimismo Disfunción Eréctil expresa de una forma más acertada el problema del que se habla, la alteración en la erección (7). Este término se ofertó por primera vez por la National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference en el 1992 (8). Es una enfermedad muy común, tiene causas conocidas y tiene tratamientos eficaces (1).

Aunque la DE es un trastorno benigno, influye en la salud física y psicosocial del paciente, alterando de forma importante la calidad de vida de quienes la sufren, parejas y familiares (9). Cabe destacar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce expresamente que la salud sexual es un derecho básico del individuo y reconoce que la DE es una enfermedad que supone una alteración de la calidad de vida, clasificándolo con un grado de incapacidad y severidad que la artritis reumatoide o la angina de pecho (10). También es reconocido como tal este derecho por la Asociación Mundial de Sexología,

como así se recoge en su Declaración emitida en Valencia en 1997 y revisada en su asamblea celebrada en Hong Kong en 1999 (11).

Pero además de su relación con la calidad de vida de los pacientes, la importancia del conocimiento científico de la DE y la valoración de esta patología en los pacientes supone atender a lo que se considera un indicador de salud, es decir, una señal de alarma que puede predecir la presencia de enfermedades cardiovasculares por la alteración endotelial que conlleva (12).

### **1.1. Definición de disfunción eréctil (DE)**

Términos como impotencia, derivado del latín *impotens* (no poder) han sido frecuentemente utilizados en la población general y también en la práctica médica. Este término recogía alteraciones en la sexualidad del hombre desde la incapacidad de establecer una erección, como los problemas de fertilidad y de deseo sexual. La Organización Mundial de la Salud en 1992 así lo recogía: en la décima revisión de la “Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud” (13).

Fue en el año 1992, cuando el National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference define la Disfunción Erectil, con este mismo término: “La DE es la incapacidad persistente y/o recurrente del varón de lograr y mantener una erección suficiente que permita una relación sexual” (8).

En la 1ª Consulta Internacional sobre DE, celebrada en París en julio de 1999, 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 (14), (15). Esta definición supuso la inclusión de la erección como uno de los múltiples aspectos que se establecen en la función sexual del hombre. Destaca de la misma manera la inclusión del término “satisfactorio”. Se reconoce así que en presencia de DE el resto de funciones sexuales como el deseo, la eyaculación o la capacidad orgásmica, pueden permanecer intactas.

Previamente, se introdujo el factor tiempo como parte de la definición de DE. En "UK management guidelines for erectile dysfunction" se establecía una duración del problema de al menos tres meses, excepto en los casos secundarios a traumatismo o cirugía, o aquellos casos vividos por el paciente de forma problemática (16).

El factor psicológico ha sido gran protagonista históricamente en el estudio de esta patología, siendo recogida en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría en la revisión de su cuarta edición, donde encontramos la definición de DE 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”* (17).

Es importante valorar la función sexual del varón de una forma global, entendiendo ésta a través de las diferentes fases de la misma y de los problemas que se pueden generar. Podemos encontrar hombres con erecciones de calidad y, sin embargo, refieran una insatisfacción en sus relaciones sexuales. Del mismo modo encontraríamos varones con erecciones no completas que refieren satisfacción sexual. 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 (18), (19).

## **1.2.Epidemiología de la DE**

La DE se ha estudiado epidemiológicamente en numerosos estudios que han tratado de identificar la prevalencia y establecer la importancia de esta patología en la calidad de vida de las personas. Se han descrito diferentes factores de riesgo y porcentajes etiológicos, como se muestra en la siguiente figura (20)

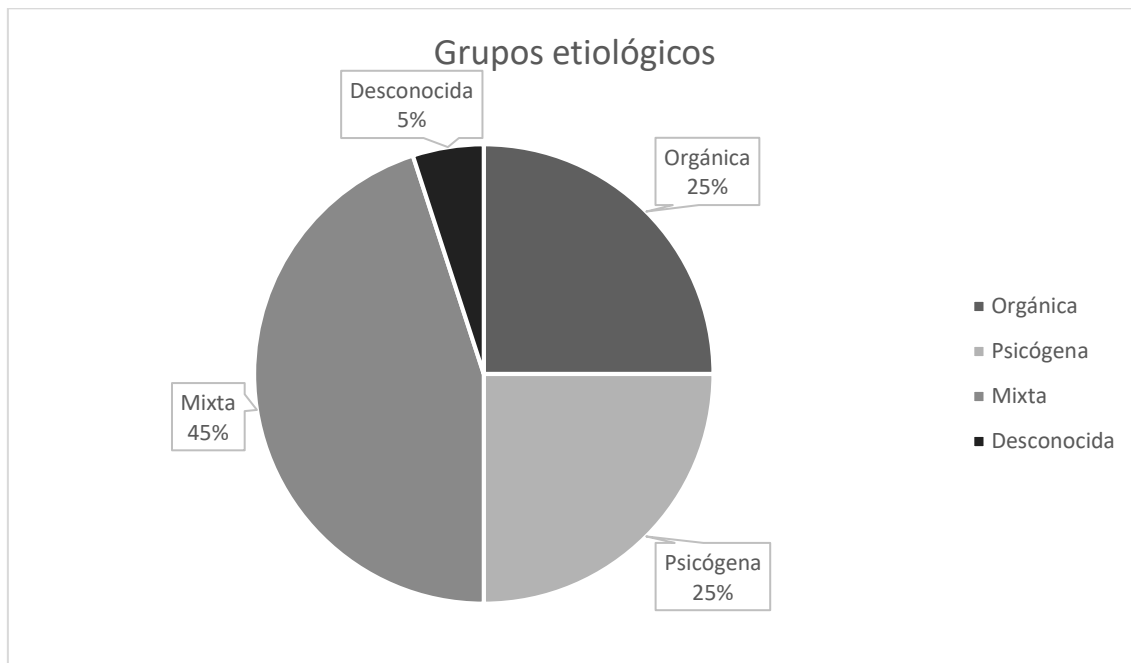


Figura 2. Proporción de los grupos etiológicos de DE. Elaboración propia partir de datos Martón, A (20).

La variabilidad metodológica de los diferentes estudios que evalúan la epidemiología de la DE junto con las diferentes definiciones de disfunción eréctil hace que los datos de prevalencia de esta patología sean variables. El primer estudio epidemiológico multidisciplinario transversal, aleatorizado y basado en la comunidad se trata del Massachusetts Male Agings Study o MMAS (9), donde se recoge la elevada prevalencia de esta patología, elevando el diagnóstico de DE al 52% de varones comprendidos entre los 40 y 70 años. Este estudio realizado en Boston describió la prevalencia específica de DE leve en un 17,2%, en la DE moderada de 17,2% y completa en un 9,6%. Con el fin de identificar grupos de riesgo susceptibles el mismo grupo de trabajo publicó el seguimiento a los 8,8 años (21) La incidencia fue estimada en 26 casos por 1000 hombres/año, identificando también que la edad, el bajo nivel sociocultural, la diabetes, las cardiopatías y la hipertensión arterial constituían alteraciones que favorecen el riesgo de padecer DE.

La prevalencia aumenta con la edad, encontrando en pacientes menores de 40 años una prevalencia entre el 2 y 9% frente a los mayores de 70 años donde la prevalencia aumenta hasta entre un 10 y un 71%. En el caso de los mayores de 80 años se recogen prevalencias entre un 18 y 86% (22).

La distribución de la DE según la zona geográfica es difícil de comparar, debido a la diferencia en la metodología de los estudios, como comentamos anteriormente. Pinnock realizó un estudio en el sur de Australia donde participaron cerca de 400 varones mayores de 40 años. El 22% indicó dificultad de obtener una erección de calidad. Hubo una correlación significativa con la edad, el 7% de los 40 a 49, un 36% de los 60 y 69 y en mayores de 80 años el 92% (23).

En los países europeos se encuentran diferentes trabajos como el Danés en el que enmarca una prevalencia del 5,4% en varones entre 18 y 88 años, siendo mayor en los sujetos mayores de 58 años llegando al 18% (24). En Finlandia se estima una prevalencia de entorno al 6% y de la misma manera esta prevalencia aumentaría según la edad, situándose en mayores de 70 entorno en el 50% (25). Algo similar ocurriría en Suecia, donde un 5% de los sujetos estudiados tendrían problemas para la erección de forma frecuente (26). En Alemania en un estudio realizado con 4900 varones, el 19% de ellos presentaba alteraciones en la función eréctil en al menos la mitad de las ocasiones, mostrando mayor insatisfacción los pacientes jóvenes (27). En Holanda se estimó una prevalencia de DE de 6, 9, 22 y 38% en varones comprendidos entre 40-49, 50-59, 60-69 y 70-79 respectivamente (28). En un estudio francés se informó de una prevalencia del 11 % en hombres de entre 18 y 70 años (29).

En España destaca un estudio transversal realizado sobre 2500 sujetos no institucionalizados, conocido como EDEM (Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina). Éste analiza la magnitud de la DE y agrupa y analiza los datos obtenidos en función de la edad, la comunidad autónoma y factores culturales, personales, psicosociales, medicamentosos o de hábitos de vida. Cabe destacar la introducción en este estudio de dos métodos de valoración de la DE: el Índice Internacional de Función Eréctil, en adelante IIEFF (8), y una pregunta simple de autovaloración. La prevalencia global para varones con edades comprendidas entre 25 y 70 años se estimó en 18,9% según el dominio de función eréctil y en un 12,1% según la pregunta de autovaloración. Si tomamos como referencia la prevalencia global de la población -un 12,1%-, podemos decir que la DE está presente en un 46,2% de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus, un 46,7% de los sujetos afectados de patología prostática, un 38,6% entre los que tienen patología respiratoria o un 27,4% de los sujetos con hipertensión arterial. 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. En la siguiente figura se recogen los datos atendiendo a la edad y la gravedad de la DE (30).

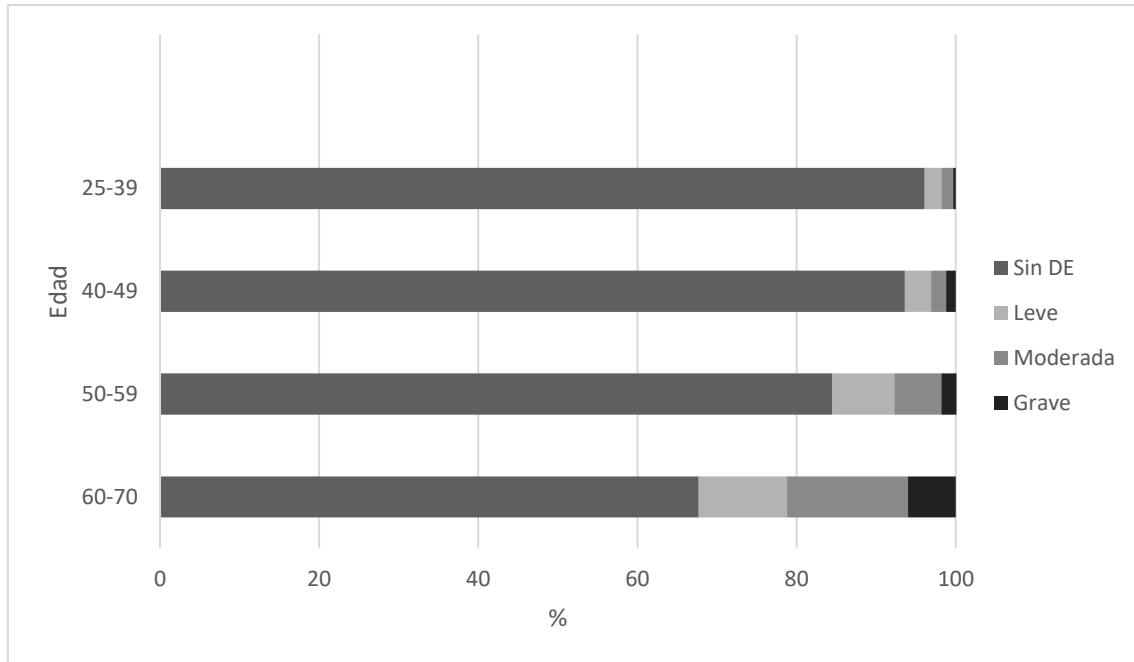


Figura 3. Prevalencia de DE atendiendo a la edad y a la gravedad de la misma (30)

La DE constituye un problema de tendencia creciente en las diferentes poblaciones. La OMS calculó en 1995 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 (10). Este aumento se estima en mayor medida en aquellas zonas en vías de desarrollo como son diferentes países de África, Asia y América del Sur. El gran impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes y su implicación económica, hace que sea una necesidad establecer estrategias para la prevención de esta patología y de gestión de la financiación del tratamiento (31).

Se asocia un aumento de prevalencia de DE asociado a la edad y a otras patologías. 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. En los varones diabéticos es significativamente mayor que en la población general y afecta a alrededor del 50%. En un estudio realizado sobre 541 varones entre 20

y 59 años estimaron una prevalencia de DE en los sujetos entre 20 y 26 años del 6% frente al 52 % estimado en el grupo de 55 a 59 años (32). Aparece 10 años antes que en el resto de varones y se relaciona con patología como la neuropatía periférica y vegetativa, retinopatía o mal control de las glucemias. Se aconseja investigar la presencia de DE en la historia clínica del paciente diabético (22). Además, se ha relacionado en estudios observacionales la DE como un factor predictor de eventos cardiovasculares en varones diabéticos (33), (34),

### **1.3. Clasificación de la disfunción eréctil**

Podemos entender la DE como una patología multifactorial en la que se pueden combinar varios factores. Enfermedades sistémicas, patologías anatómicas y efectos iatrogénicos de terapias activas pueden establecerse como concomitantes y ser a la vez causantes. Además en la mayoría de los casos hay un componente psicógeno de magnitud variable (35), (36).



<b>Vasculares</b>
Enfermedad cardiovascular (HTA, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, etc.), Diabetes Mellitus, Dislipemia, Tabaco, Radioterapia o cirugía pélvica mayor.
<b>Neurológicas</b>
<b>Causas centrales</b> Enfermedades degenerativas (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, etc.), patología o traumatismos medulares, infartos, tumores del sistema nervioso central
<b>Causas periféricas</b> Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, polineuropatía, cirugía (pelvis, retroperitoneo, colorrectal, uretra, etc.).
<b>Alteraciones anatómicas o estructurales</b>
Hipospadias, epispadias, micropene, enfermedad de Peyronie
<b>Hormonal</b>
Hipogonadismo, hiperprolactinemia, hiper e hipotiroidismo, hiper e hipocortisolismo, panhipopituitarismo
<b>Inducido por drogas</b>
Antihipertensivos (tiazidas, diuréticos, etc.), antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), antipsicóticos (neurolépticos), antiandrógenos, drogas de consumo (alcohol, heroína, marihuana, esteroides, etc.)
<b>Causas psicógenas</b>
<b>Traumatismos</b>
Fracturas de pene, fracturas pélvicas.

Tabla 1. Clasificación funcional DE (36)

Existen diversas clasificaciones de la DE como describiremos a continuación.

### **1.3.1.DE Primaria o Secundaria**

Consideramos Disfunción Eréctil primaria cuando encontramos el origen de la misma en alteraciones anatómicas o fisiológicas desarrolladas en el periodo embrionario o en la infancia, existiendo una alteración en el desarrollo de estructuras peneanas o en el aporte vascular o nervioso.

- Alteraciones estructurales o vasculares, como la ausencia de tejido cavernoso (37) o su reemplazamiento por tejido fibroso y atrofia del músculo liso (38) hipoplasia de arterias cavernosas (39) o un drenaje venoso anómalo (40) con fracaso venoclusivo generando un insuficiente aporte sanguíneo.

- Micropene. Hipoplasia simétrica del pene generalmente asociada a anomalías del desarrollo uretral como hipospadias y epispadias (41), 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 (42).

- Influencia genética. Se han descrito ciertos polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina asociados a la DE (43). Por otro lado, alteraciones en receptores y proteínas involucradas en la cadena del óxido nítrico, pueden verse alteradas y generar DE. Actualmente se están investigando tratamiento basados en terapia génica, así como marcadores genéticos sin lograr aún establecerse una asociación consistente (44), (45).

La Disfunción Eréctil secundaria se asocia alteraciones adquiridas de alguno de los mecanismos o estructuras que intervienen en la erección: fenómeno neurovascular sometido a control hormonal en el que interviene la dilatación arterial, relajación del músculo liso trabecular y activación del mecanismo venoclusivo de los cuerpos cavernosos (46) o debido a la complianza del tejido alterado por mecanismos secundarios.

### 1.3.2.DE Orgánica o psicogénica.

La clasificación más habitual es la establecida por la *International Society of Impotence Research* (ahora *International Society for Sexual Medicine ISSM*) en 1999 donde tipifica, en primer lugar, si la DE es psicogénica u orgánica (47). Dentro de la DE psicógena, podemos subclasificarla como 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.

La creencia inicial atribuía el origen psicógeno a todos los casos de DE. Actualmente se acepta que el 90% de los casos de DE son por causa orgánica y solo un 10% psicógena (48). Esta distribución porcentual no es compartida por otros autores como Lue que sitúan tanto la causa orgánica como la psicógena en un 25 % cada una, un 45% serían mixtas y un 5 % desconocida (49).

En cuanto a las causas orgánicas, se pueden dividir en varios grupos: vasculares, neurológicas, hormonales, quirúrgicas/yatrógenas, farmacológicas/drogas y estructural peneano (tabla 2).

<b>Causas orgánicas de DE</b>	
Vascular	40%
Diabetes	30%
Fármacos	15%
Cirugías pelvianas, radiación o traumas	6%
Neurológicas	5%
Endocrinas	3%
Otras	1%

Tabla 2. Causas orgánica de DE (49).

Las causas psicógenas, atendiendo a DSM-V, se pueden clasificar en leves, moderados o severos; permanentes o adquiridos y en generalizados o situacionales (DSM-V, 2013).

En la tabla 3 se recoge, de forma resumida, la clasificación de la DE:

<b>Clasificación de la disfunción eréctil masculina.</b>
<p><b>Orgánica</b></p> <p><b>I. Vasculogénica</b></p> <p>A. Arteriogénica</p> <p>B. Cavernosa</p> <p>C. Mixta</p> <p><b>II. Neurogénica</b></p> <p><b>III. Anatómica</b></p> <p><b>IV. Endocrinológica</b></p>
<p><b>Psicógena</b></p> <p><b>I. Generalizada</b></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><b>II. Situacional</b></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 masculina (50)



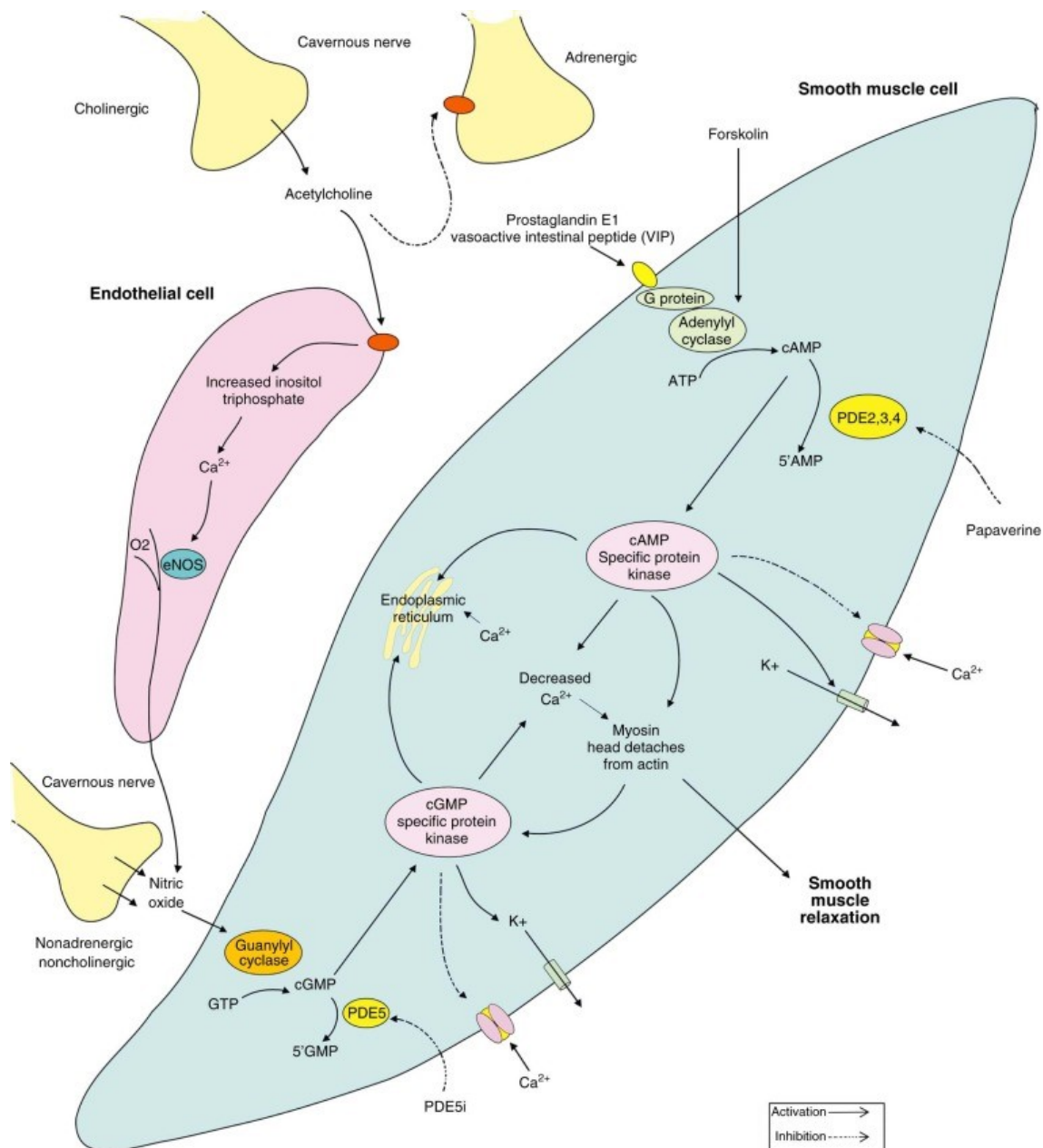


Figura 5. Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso peneano (56).

#### 1.4.1.1. Fisiopatología DE arteriográfica.

Derivada de la enfermedad aterosclerótica u oclusiva arterial de las arterias hipogástricas que irrigan las cavernosas. Esto puede disminuir la presión de perfusión y el flujo arterial a los espacios sinusoides. En la mayoría de los pacientes, esta alteración forma parte de un proceso de aterosclerosis generalizada, por lo que se ha observado que la incidencia y la edad de inicio de la enfermedad coronaria y la DE son paralelas (57).

En estudios con arteriografía, se encuentra una enfermedad difusa bilateral de la arteria pudenda interna, arteria común del pene y de las arterias cavernosas en pacientes con aterosclerosis. La estenosis focal es más frecuente, en cambio, en pacientes jóvenes con antecedentes de traumatismo pélvico o perineal, siendo el inicio de la DE más agudo (58). Se ha descrito en pacientes ciclistas de larga distancia una relación con la DE de causa vascular y neurógena (59).

Mecanismos de la DE arterial:

1. Cambios estructurales: la obstrucción arterial proximal o el aumento de resistencia vascular periférica pueden producir disfunción eréctil por insuficiente aporte sanguíneo y por tanto de oxígeno en los tejidos. Las prostaglandinas E1 y E2 son eicosanoides oxígeno dependientes. Un aumento de la tensión de oxígeno se asocia con elevación de PGE2 y la supresión de la síntesis de colágeno inducida por TGF1. En consecuencia la aterosclerosis genera una disminución de la tensión de oxígeno en el tejido generándose un proceso profibrótico y disminuir el tejido trabecular de músculo liso (60), (61).

Este aumento de fibrosis afecta a una correcta venoclusión conduciendo a fuga venosa difusa y por tanto influyendo en la DE (55). El aumento de la resistencia vascular en modelos de animales con hipertensión produce alteraciones estructurales del tejido arterial y eréctil (62).

2. Incremento de la vasoconstricción. En modelos de hipertensión en ratas se observa un aumento del tono basal y miogénico en arterias (63). El aumento de la actividad adrenérgica del sistema vegetativo genera contracción del músculo liso del pene dificultando la llegada de sangre y favorece un estado de flacidez. Este aumento de actividad simpática se ha descrito en modelos animales y humanos hipertensos (64).

3. Vasodilatación disminuida: en pacientes hipertensos existe una reducción significativa de la vasodilatación mediada por el endotelio provocada por diferentes agonistas como la acetilcolina o la bradicinina, generando una disminución del flujo arterial (65) (66).

Además de la hipertensión, al dislipemia también produce una disminución de la relajación dependiente del endotelio en el cuerpo cavernoso según se ha descrito en modelo animal (67),(68).

La diabetes también afecta al endotelio y presenta además afectación neurológica que favorece la DE según se ha demostrado en modelos animales (67), (69), (70).

#### **1.4.1.2. Fisiopatología DE venogénica**

El fallo de una adecuada oclusión venosa es una causa común de DE vasculogénica (71). Puede ser consecuencia de diferentes procesos fisiológicos:

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

b. Cambios degenerativos (enfermedad de Peyronie, envejecimiento, diabetes, fractura de la albugínea en el traumatismo peneano) que producen una insuficiente compresión de las venas subtunicales y emisarias. En el Peyronie una albugínea inelástica puede impedir el cierre de las venas emisarias, hecho que puede ocurrir en otras patologías que provoquen una alteración en la estructura de esta túnica (72), (73).

c. Alteraciones estructurales en la elasticidad de las trabéculas, el músculo liso cavernoso y el endotelio que puedan favorecer fugas venosas. Estos cambios en las propiedades del tejido pueden ser inducidos fenómenos como una isquemia cavernosa (74). La pérdida de elasticidad de los sinusoides peneanos conlleva a un aumento del depósito de colágeno en múltiples enfermedades (75), (76).

d. Relajación insuficiente de las trabéculas del músculo liso. Genera una inadecuada expansión sinusoidal y una falta de compresión de las vénulas subtunicales puede producirse por un tono adrenérgico excesivo o si hay una insuficiente liberación de neurotransmisores a través de una disminución de la liberación de óxido nítrico (77).

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

#### **1.4.1.3. Disfunción Eréctil y factores de riesgo cardiovascular.**

El óxido nítrico (NO) junto con el guanósil monofosfato cíclico (GMPc), su principal mediador intracelular tienen una importante implicación a nivel fisiológico para generar la erección del pene, participando en la relajación de las arterias cavernosas y senos cavernosos que genera una acumulación de sangre en los sinusoides con el consiguiente aumento de presión cavernosa (78). Esta ruta está presente en arterias sistémicas, coronarias o pulmonares donde ejercen un papel fundamental en la dilatación de las mismas y, además, el NO ejerce un papel importante en funciones antiaterogénicas



(79), (80). El NO actúa a nivel de la expresión de moléculas de adhesión al endotelio, citocinas proinflamatorias y quimiocinas, afectando al reclutamiento vascular de los leucocitos (81). Por tanto, podemos entender que la alteación endotelial y el consiguiente decremento de NO contribuye al curso de la aterosclerosis vascular.

Debido a la relación entre la pérdida de NO, la fisiopatología de la aterogénesis y su implicación en el endotelio de todos los lechos vasculares, la DE supondría un predictor de riesgo de aterogénesis y, por tanto, de eventos cardiovasculares (53), (82), (83), (84), (85), (86), (87).

Otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia se han relacionado con alteraciones en la erección (30), (88). A la hipercolesterolemia se atribuye una inhibición de la vía NO-GMPc mediante el aumento del anión superóxido, lo que deriva en una afección endotelial y una disminución de la biodisponibilidad de NO(89) o por la disminución en la actividad de Oxido-nítrico sintetasa (90). Por otro lado, la hipercolesterolemia afecta al músculo liso cavernoso alterando su relajación (67).

El sedentarismo y el sobrepeso son factores cardiovasculares independientes que también se han relacionado con la DE. La incidencia de disfunción eréctil se reduce, en la edad madura, en sujetos con ejercicio activo regular frente a varones sedentarios en un 70% (91).

Epidemiológicamente se ha descrito una relación de la HTA con la disfunción eréctil, pudiendo constituir un potencial factor de riesgo (92), afectando a un mayor número de pacientes hipertensos –con una prevalencia estimada entre el 28 y 47%- y aumentando la incidencia de DE grave (12), (93), (94) ((95), (96).

Otra enfermedad prevalente como la Diabetes es un factor de riesgo protagonista para la disfunción eréctil que conlleva además una importante implicación en la calidad de vida de los pacientes (97), (98). La DE se diagnostica hasta tres veces más en el paciente diabético.

El síndrome metabólico supondría un aumento de 2,6 la incidencia de DE. Su asociación junto al componente de factor de riesgo cardiovascular implica una correcta anamnesis y exploración de los pacientes con alguna de las patologías asociadas (99).

Se ha descrito una mayor probabilidad de aparición o empeoramiento de disfunción eréctil en pacientes con trastornos respiratorios, principalmente la apnea obstructiva del sueño, existiendo discusión actualmente si hay una relación directa entre

estas patologías o se deriva de la coincidencia de comorbilidades relacionadas como la obesidad, edad avanzada o el tabaquismo (100).

En la siguiente tabla se presentan los factores de riesgo estudiados por Selvin y Burnett en pacientes estadounidenses (101).

<b>Análisis multivariable factores de riesgo</b>	
<b>Factores de Riesgo</b>	<b>Odds Ratio</b>
Diabetes mellitus	2,9
Hipertensión	1,6
Enfermedad cardiovascular	1,1
Hipercolesterolemia	1
Hiperplasia benigna de próstata	1,6
STUI vaciado	2,2
Obesidad (IMC>30)	1,5
Inactividad física	1,5
Tabaquismo activo	1,6
Fármacos antidepresivos	9,1
Fármacos antihipertensivos	4

Tabla 4. Análisis multivariable factores de riesgo (101).

#### **1.4.2.Causas neurogénicas**

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 (78). La disfunción eréctil de origen neurógena se atribuye a procesos que alteren la función de vías nerviosas tanto somáticas como autónomas o componentes del Sistema Nervioso Central que estén involucrados en la erección (102). Se estima que esta etiología supone el 10-20% de las causas de DE (60). Las causas son variables: traumáticas, degenerativas, vasculares, tumorales, iatrogénicas, compresivas, metabólicas, inflamatorias...

Niveles neurológicos involucrados:

**Central o cerebropatías:** diversas estructuras centrales están involucradas directa e indirectamente con el inicio y el mantenimiento de la erección. La integración de fibras aferentes transmite información de otros órganos y sistemas como la vista o el olfato, así como de los genitales externos. En el aspecto molecular debemos destacar el papel de los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos que se relacionan con la excitación sexual y

el deseo (102). Estructuras centrales como como el hipotálamo (núcleo preóptico, núcleo paraventricular), sistema límbico (núcleos olfatorios, accumbens, amígdala o hipocampo) o sustancia gris periacueductal resultan claves para la correcta respuesta sexual masculina (103).

<b>Centros encefálicos encargados de la función sexual</b>		
<b>Nivel</b>	<b>Región</b>	<b>Función</b>
Prosencéfalo	Amígdala medial	Control de la motivación sexual
	Estría terminal	
	Corteza piriforme	Inhibición de la excitación sexual (hipersexualidad cuando es dañado)
	Hipocampo	Interviene en la erección del pene
	Ínsula derecha y corteza frontal inferior	Aumento de la actividad durante la estimulación sexual visual
	Corteza cingulada anterior izquierda	
Hipotálamo	Área preóptica medial	Capacidad de reconocer a una pareja sexual, integración de factores hormonales y sensitivos
	Núcleo paraventricular	Facilitación de la erección del pene a través de neuronas oxitocinérgicas que envían señales a eferentes autónomos y somáticos en la médula lumbosacra
Troncoencéfalo	Núcleo paragigantocelular	Inhibición de la erección del pene (a través de neuronas serotoninérgicas que envían señales a neuronas e interneuronas de la médula lumbosacra)
	Grupo de células catecolaminérgicas A5.	Centro noradrenérgico mayor
	Locus ceruleus	
Mesencéfalo	Sustancia gris periacueductal	Centro de transmisión de estímulos importantes para la sexualidad

Tabla 5. Centros encefálicos encargados de la función sexual. Adaptación (104).

Por tanto, patologías que afecten dichas áreas como las expuestas en la tabla anterior, pueden tener una repercusión sobre la erección (105). El Parkinson es una de las enfermedades causantes de DE neurógena que afecta hasta el 50% de estos pacientes. Además hay que añadir las dificultades motoras y de temblor que se ven agravadas durante el coito y reducen la posibilidad de relación sexual satisfactoria. Muchos de los fármacos habitualmente usados en esta patología presentan efectos dopaminérgicos secundarios que también pueden afectar a la esfera sexual (106). Los accidentes cerebrovasculares son causas frecuentes de alteración en la erección, especialmente si hay afectación del tálamo (107). En hombres que han presentado un accidente cerebrovascular, se ha informado que la prevalencia de DE es de hasta 71% (93). Otras patologías también asociadas son los tumores, demencias, traumatismos craneoencefálicos, encefalitis o epilepsia del lóbulo temporal.

**Medular:** en pacientes con lesión medular la DE dependerá en gran medida de la localización y su extensión. Según el grado de lesión puede ser completa -grado A- o incompleta -grados B, C y D- (108). Además influirá el nivel metamérico afectado (cervical, dorsal, lumbar o sacra) o si las lesiones son transversas o longitudinales (109), (110).

Los mecanismos de producción de estas lesiones pueden ser traumáticos, por compresión (patología discal), desmielinización (esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple), patología tumoral, infarto medular, tabes dorsal, mielomeníngeocele, enfermedades degenerativas o iatrogenias (111).

El 95% de los pacientes con lesiones completas altas de médula (por encima de D10) consiguen una erección reflexógena, sin embargo solo la presentarán el 25% de los pacientes con lesión completa baja (112). Las neuronas parasimpáticas sacras tienen gran importancia en la conservación de la erección de tipo refleja que se provoca por estímulos en genitales generando un arco reflejo que lleva los impulsos hasta los centros parasimpáticos medulares sacros (aunque la toracolumbar puede compensar la pérdida de fibras sacras a través de conexiones sinápticas) y vuelve al pene, condicionando esta erección. Puede establecerse tras estimulación táctil pero cuya duración suele ser breve y con necesidad de estimulación continua. Además de dificultad en la erección, los pacientes con patología medular pueden experimentar alteraciones eyaculatorias y en orgasmo.

**Periférica:** debemos considerar dos aspectos fundamentales relacionados con los nervios periféricos implicados en la erección: las fibras aferentes implicadas en el estímulo sexual y las eferencias parasimpáticas implicadas en la relajación de la musculatura lisa y el aumento de flujo sanguíneo. La afectación de estas estructuras puede deberse a enfermedades sistémicas, traumatismos accidentales o iatrogénicos. Cabe destacar, debido a la estrecha relación entre los nervios cavernosos y los órganos situados en la pelvis, la incidencia de impotencia iatrogénica derivada de procedimientos quirúrgicos como la cirugía prostática, amputación rectal o esfinterectomías (113), (114). Las enfermedades sistémicas más frecuentes que afectan al sistema nervioso periférico son la diabetes, alcoholismo y enfermedades carenciales (déficit de vitaminas o tóxicos) (115).

#### **1.4.3.Causas endocrino-metabólicas.**

La prevalencia de las patologías endocrinas en la disfunción eréctil se ha estimado, según diferentes estudios, entre el 2 y en 23%. Debemos tener en cuenta la dificultad para asignar un factor causante único debido a la frecuente asociación de factores potencialmente causales. En el caso de la patología endocrinológica aumenta, al igual que en la disfunción eréctil, con la edad (116). No solo la diabetes o el síndrome metabólico se han relacionado, otras patologías como la obesidad, el hipogonadismo secundario o la hipoprolactinemia son más frecuentes en pacientes con DE que en la población general, por lo que el estudio hormonal incluyendo testosterona, LH, prolactina, TSH o T4 puede tener su importancia en la valoración de DE (117).

##### **1.4.3.1. Exceso de estrógenos.**

El aporte de estrógenos puede ser endógeno o exógeno. En el ser humano se producen de forma natural en el ovario, la glándula suprarrenal, la placenta y el testículo. Su exceso se puede deber a patología hepática subyacente, aportes exógenos o ciertos tumores (118).

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 Hormona Luteinizante (LH) y en consecuencia reducen la producción de testosterona sintetizada en el testículo mediante acción directa y dado que asocian mayores niveles de globulina

fijadora de tiroxina (TBG) asocian mayor disminución de los niveles de testosterona libre (119).

Está en discusión si el balance testosterona-estradiol influye en la esfera sexual y, en concreto, en la erección (120), (121).

#### **1.4.3.2. Hiperprolactinemia.**

La prolactina es un péptido formado por 198 aminoácidos. Es una hormona secretada en la hipófisis anterior y fue descubierta en 1933 (Riddle, O.; Bates, R. and Dykshorn, S. (1933). The preparation, identification and assay of prolactin—a hormone of the anterior pituitary.). Su función en el varón se desconoce pero se sabe que su anormal elevación de concentración en el plasma causa disminución de la libido, disfunción eréctil y trastornos en la espermatogénesis.

La afectación de la esfera sexual en relación con el aumento de prolactina suele encontrarse en elevaciones notables (por encima de 35ng/ml) mientras que las cifras levemente elevadas no suele alterar la función sexual (Buvat, J. (2003). Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res*, 15(5), pp.373-377.). Debemos tener en cuenta la secreción pulsátil de esta hormona y su condicionamiento a situaciones como el estrés, la hipoglucemia o el esfuerzo físico, por lo que es conveniente su confirmación analítica (122).

Las causas de hiperprolactinemia 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 neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, benzodiacepinas, barbitúricos, opiáceos y fármacos de acción vegetativa con efectos centrales como la carbidopa (123).

El tumor hipofisario secretor más frecuente es el prolactinoma que suele ser esporádico y benigno. Según su tamaño se clasifican en microadenomas (<10mm) o macroadenomas (>10mm) siendo los segundos los más frecuentes en varones (60%) (124).

La DE está presente hasta en el 88% de los varones con hiperprolactinemia. Puede asociarse, aunque no necesariamente, con disminución del deseo sexual y también alteraciones del orgasmo. Otras manifestaciones menos frecuentes son la disminución del vello corporal, la ginecomastia o inusualmente la galactorrea (125).

El mecanismo por el que produce DE es por la disminución de testosterona sérica debido a la alteración de secreción de LH (126). Se recomienda medir la prolactina en varones con DE únicamente cuando las cifras de testosterona son bajas (127).

Ante un paciente con parámetros de hiperprolactinemia se debe descartar su origen farmacológico. Si se descarta se debe indicar una resonancia magnética (RM) para la valoración de posibles adenomas hipofisarios cuyo tratamiento de elección consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos y, en ocasiones, cirugía. 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 (128).

#### **1.4.3.3. Alteración de la hormona tiroidea.**

Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden generar alteraciones en la erección, eyaculación o la libido (129).

En los varones con hipotiroidismo hay menores concentraciones de testosterona libre y de SHBG que en controles del estudio, lo que contribuiría a disminuir la erección. Su tratamiento con hormona tiroidea sintética normalizaría también la testosterona (130).

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 (131). No obstante la determinación de la hormona tiroidea no se incluye de forma sistemática en el estudio de la eyaculación precoz ni en la disfunción eréctil si no hay otra sintomatología acompañante (132), (133).

#### **1.4.3.4. Alteración del metabolismo lipídico.**

Aunque no es una alteración hormonal es un trastorno endocrino-metabólico. La dislipemia es un factor de riesgo para la disfunción eréctil, presentando una prevalencia entre estos pacientes del 42% (134). 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 (67).

#### **1.4.3.5. Alteraciones adrenales.**

Las glándulas suprarrenales, productoras de múltiples hormonas, son responsables de la síntesis de los denominados corticoesteroides, corticoides o esteroides corticales, hormonas de naturaleza esteroidea. Se ha encontrado relación entre patología suprarrenal y disfunción eréctil, bien sea por insuficiencia primaria o secundaria, aunque su incidencia no se conoce con exactitud. La insuficiencia adrenal primaria se asocia con un descenso de glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos suprarrenales, dehidroepiandrosterona (DHEA) y derivados de ésta frente a la secundaria en la que no se alteran los mineralocorticoides.

#### **1.4.3.6. Testosterona y disfunción eréctil.**

Con la edad descienden los niveles de dehidroepiandrosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona tal como se recoge en el estudio español liderado por Martínez Jabaloyas (135) y también en el estudio MMAS (85), (Feldman, Goldstein et al. 2009) Asimismo se han observado niveles más bajos de DHEA en pacientes con DE frente a varones sanos (136). El aporte exógeno de DHEA se ha estudiado en varios ensayos como tratamiento de la DE al ser un precursor de la testosterona y aumentando los niveles de esta hormona. Actualmente no existe evidencia para constatar que el aporte de DHEA genera efectos beneficiosos sobre la esfera sexual (137), (138), (139).

#### **1.4.3.7. Alteraciones nutricionales.**

Se ha relacionado bajos niveles séricos de vitamina D en pacientes con DE. Este hecho podría ser un factor de riesgo independiente para la disfunción eréctil y de ser así potencialmente modificable (140).



#### **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 abdominal no urológica.**

Las estructuras nerviosas autónomas (plexos hipogástricos) pueden ser dañadas en el contexto de una cirugía con abordaje abdominal (141). En la cirugía colorrectal se han descrito alteraciones en la esfera sexual tanto en hombres como en mujeres. La disminución de la libido, alteraciones en la eyaculación o lubricación o la DE son algunos de los síntomas relacionados con estas cirugías. La prevalencia de la disfunción sexual derivada de la cirugía es difícil de definir, en parte debido a los métodos variables de recopilación de datos y la falta de datos de referencia sobre la actividad sexual. Una revisión sistemática de la función sexual después del tratamiento para el cáncer de recto concluyó que existe gran variabilidad en las tasas de disfunción sexual en estudios publicados (entre el 23 y 69% en hombres) pero que, en promedio, entorno al 30 y 40% de los pacientes previamente activos sexualmente informó la inactividad sexual después del tratamiento (142). Los estudios demuestran que la disfunción sexual no se aborda durante el tratamiento o seguimiento del cáncer colorrectal a pesar de la importancia y el impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes (143).

La cirugía de aorta abdominal también puede generar alteraciones en la función eréctil aunque los estudios que informan sobre la incidencia varían desde el 0 al 88% de incidencia (144). En una revisión retrospectiva, el 60% de los pacientes referían DE antes de la reparación del aneurisma de aorta abdominal (AAA) y menos del 10% desarrolló DE en el primer año después de la reparación de AAA. Aunque el abordaje quirúrgico debe evitar lesiones nerviosas y preservación de estructuras, la DE es prevalente en estos pacientes por la asociación de patología concomitante, por lo que se debe documentar en la historia clínica e informar a los pacientes previamente y durante el seguimiento de estas cirugías (145).

## **b. Cirugía hiperplasia benigna de próstata (HBP).**

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una patología muy común que aumenta con la edad en los varones. Debido a que la DE presenta también una alta prevalencia asociada a la edad, se ha estudiado una posible asociación causal entre Sintomatología del Tracto Urinario Inferior (STUI) y DE (146), (147).

*The Multinational Survey of Aging Male* es una encuesta multinacional que recoge una muestra de unos 14000 hombres mayores de 50 años, estudiando síntomas del tracto urinario inferior y alteraciones de la esfera sexual (148). En este estudio se observa una asociación entre la gravedad de los STUI y problemas en la erección, independientemente de comorbilidades asociadas. Esta relación también se aprecia en el estudio MexiLUTS en la que se incluye una población variable con una muestra superior a 1000 sujetos y concluyendo que la edad, la Diabetes Mellitus y la gravedad en STUI son factores de riesgo independientes para la DE grave (149). La asociación también se describe en el estudio de Colonia en el que se evaluaron a más de 4400 sujetos (150). La coexistencia de ambas entidades patológicas supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (151). A continuación revisamos los principales tratamientos quirúrgicos destinados a mejorar la sintomatología del tracto urinario inferior en el varón:

b.1. Adenomectomía de próstata. La prostatectomía simple por vía anterior no debería tener consecuencias en la función eréctil o en el orgasmo (152), excepto si se produce un desgarramiento en la cápsula prostática entre las 5 y las 7 del horario endoscópico (con posible afectación de las bandeletas neurovasculares) o complicaciones como hematomas o infección. Tampoco se ha objetivado aumento de la DE en las técnicas laparoscópicas de adenomectomía (153).

Los pacientes no informados sobre la eyaculación retrógrada refieren mayores alteraciones de la erección (154).

b.2. Resección transuretral de próstata (RTUp). La relación de la disfunción eréctil y el tratamiento mediante RTUp ha resultado variable según los diferentes estudios, posiblemente en relación a la diversa metodología de los mismos. Según lo publicado en el estudio multicéntrico *American Urological Association Corporative Study* los sujetos

que referían DE tras la RTUp era del 13% (155). Un metaanálisis retrospectivo en el que se incluían diferentes técnicas quirúrgicas, adenomectomía abierta, RTUp e incisión transuretral, comunicó una tasa de DE del 15,6; 13,6 y 4,6% respectivamente (156). Por otro lado, otro metánalisis en el que revisa el impacto en la esfera sexual de diferentes abordajes quirúrgicos, concluye que no hay una relación entre la cirugía de RTUp con la DE aunque cabe destacar la alta incidencia de eyaculación retrógrada (157).

b.3. Fotovaporización prostática (FVP). Diversos estudios han evaluado la DE tras el tratamiento de los STUI con FVP, donde se recogen resultados en los que se mantiene la función eréctil tras el tratamiento con láser (158), (159). Estos procedimientos podrían alterar la erección si se afecta la cápsula o hay un sobrecalentamiento del láser pudiendo dañar las estructuras nerviosas adyacentes (160).

b.4. Enucleación prostática con láser. Asistidos por diferentes fuentes de energía láser como el Holmium (HoLEP) o el láser verde, se pueden realizar enucleaciones de adenoma prostático de forma endoscópica y constituyéndose así una alternativa a la RTUp o la prostatectomía en el tratamiento quirúrgico (161). La utilización de láser verde (160w) tampoco parece afectar a la función eréctil (162), (163), (164).

La técnica HoLEP respecto a RTUp no supone un aumento de riesgo de DE postoperatoria tras un año de seguimiento (165).

Al igual que en otras técnicas quirúrgicas, la eyaculación retrógrada o la disminución del volumen eyaculado son efectos secundarios habituales del HoLEP o el láser verde (166).

### **c. Cirugía Urológica Radical.**

c.1. Prostatectomía Radical (PR). El cáncer de próstata (CaP) 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 (91). Desde la implantación del diagnóstico a través del marcador PSA el diagnóstico de CaP se realiza en varones más jóvenes, lo que lleva a la necesidad de la preservación de la función sexual como una de las prioridades frente a la morbilidad del tratamiento oncológico del CaP (167). El resultado óptimo tras la PR se ha definido como ausencia de recurrencia bioquímica recurrencia junto con la recuperación de la continencia urinaria y la función eréctil, lo que se conoce como “trifecta” (168).

Entre los factores que influyen en la función eréctil tras la PR, destaca la presencia de erecciones previas a la cirugía como uno de los principales factores pronósticos (169). Valorar la función sexual de los pacientes mediante cuestionarios, como el IELF, debe tenerse en cuenta a la hora de abordar de forma íntegra el tratamiento del CaP (170).

Otros factores como las características del tumor basal, el abordaje quirúrgico, las estrategias de conservación de haces nerviosos, experiencia del cirujano o duración del seguimiento tras la cirugía también se han relacionado con la DE posoperatoria (171).

Walsh introdujo el concepto de preservación nerviosa en la PR (113) y la mejora de la calidad de vida se tiene cada vez más en cuenta con las técnicas modernas de laparoscopia (172). La prostatectomía radical asistida por robot ha mostrado mejores tasas de función eréctil que la cirugía abierta: 70,4 frente a 74,7% respectivamente (173).

El grado de preservación de los nervios cavernosos es el factor crítico independiente para la recuperación de la erección (174). 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 (arterias pudendas), hematomas o la inflamación local tras el trauma quirúrgico (175)(175)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003)(Burnett 2003) (176). Los cambios histológicos pueden alterar también la estructura de los cuerpos cavernosos (177).

c.2. Cistectomía Radical (CR). Las tasas de DE tras la CR oscilan entre un 14 y 80% (178), aunque son pocos los pacientes que buscan tratamiento para recuperar la erección tras esta intervención (179).

La etiología de la DE en el contexto de esta cirugía tiene una base similar a la disfunción sexual en PR: daño directo a los plexos neurovasculares, así como a la lesión del plexo nervioso de la pelvis que proporciona inervaciones autonómicas a los cuerpos cavernosos conducen a una alta tasa de ED tras esta cirugía.

Se han descrito técnicas que posibilitan la preservación de estas estructuras (180) incluso en técnicas reconstructivas (181).

Schoenberg informa en una serie relación sexual satisfactoria en el 42% de los pacientes después de CR con preservación de nervios, con una tasa de recuperación de función eréctil de 62% en hombres entre 40-49 años (180). A diferencia de PR, las técnicas de preservación nerviosa durante RC han sido cuestionadas con respecto a un posible aumento en la recurrencia local de enfermedad, lo que limita la indicación de preservación en los pacientes (182).

c.3. Linfadenectomía retroperitoneal (LRP). Estas cirugías se realizan en el control de adenopatías secundarias a patologías como el tumor testicular. En estos casos, los esquemas de tratamientos son multimodales, por lo que es difícil determinar la causalidad de la cirugía en la disfunción eréctil y donde la radioterapia parece tener un impacto importante (183), (184).

Se debe reseñar la aparición de alteraciones eyaculatorias (eyaculación retrógrada) tras estas cirugías donde se pueden lesionar los nervios simpáticos de la zona. La disección y extirpación de los ganglios linfáticos retroperitoneales puede causar la ausencia de eyaculación permanente debido a la lesión de los nervios simpáticos posganglionares que se unen al plexo hipogástrico bajo la arteria mesentérica inferior (185). Se han descrito modificaciones en la técnica quirúrgica con el objetivo de preservar las estructuras nerviosas que podrían aplicarse a casos seleccionados (186).

#### **d. Otras cirugías Urológicas.**

d.1. Trasplante renal. La disfunción eréctil es extremadamente frecuente en pacientes con insuficiencia renal terminal que esperan un trasplante de riñón con cifras que se sitúan en torno al 70% llegando en algunas series hasta el 90% (187). Junto a la

enfermedad renal, estos pacientes suelen presentar comorbilidades como la diabetes, trastornos nutricionales, hiperparatiroidismo, neuropatía autónoma o alteraciones en las hormonas sexuales especialmente la disminución de testosterona que empeora con el barrido permanente que se realiza durante la hemodiálisis. También se debe tener en cuenta la medicación asociada a estos pacientes y su efecto sobre la función eréctil.

La prevalencia de la DE es mayor en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal que en pacientes trasplantados (188). El-Bahnasawy describe en la serie estudiada que un 44% de los pacientes refirió mejoría en su función eréctil tras el trasplante renal. Un 12,5 y un 43,5% refiere que se deterioró o permaneció estable respectivamente (189).

d.2. Cirugía uretral. La DE es una complicación posible aunque poco frecuente de la uretroplastia, afectando aproximadamente al 1% de los pacientes tras uretroplastia anterior y entorno al 3% tras reparación de uretra tras fractura de pelvis (190), (191).

El riesgo de DE se explica por la proximidad de los nervios cavernosos a la uretra proximal y la posibilidad de dañar estos o la arteria bulbar (192) produciéndose más DE en la uretroplastia posterior que en la anterior (193).

Otro aspecto que pueden afectarse dentro de la esfera sexual es la eyaculación cuya calidad puede empeorar o mejorar. La disminución de la obstrucción conduce a un aumento de la fuerza eyaculatoria. Por otro lado, durante la técnica quirúrgica, puede producirse una lesión de los nervios perineales o afectarse el músculo bulboesponjoso produciéndose así una disminución de la fuerza de la eyaculación. La afectación de los nervios perineales también puede suponer una alteración en la sensibilidad de periné, escroto o pene (194).

En la tabla 6 se pueden comparar los porcentajes de DE asociados a cirugías de la uretra.

<b>Tipo de uretroplastia</b>	<b>Disfunción Eréctil %</b>
<b>Uretroplastia anterior</b>	
Uretra peneana (colgajo)	40
Uretra peneana (injerto)	4,5-19,2
Bulbar (“transecting”)	1-50
Bulbar (“non-transecting”)	1,26
<b>Uretroplastia posterior</b>	
General	25-86
De novo	2-5

Tabla 6. Porcentaje de Disfunción Eréctil tras diferentes tipos de uretroplastias (194).

#### **1.4.4.2. Iatrogenia No Quirúrgica.**

##### **a. Radioterapia Externa.**

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 (195). Este tratamiento no solo genera DE en el tratamiento para el cáncer de próstata sino que también supone un factor de riesgo en pacientes radiados por cáncer de recto (196).

Inicialmente, se postuló un origen vascular a la DE secundaria a la radioterapia, debido a la exploración neurológica normal y las alteraciones visualizadas en el estudio con Doppler peneano (197) y en 1998 Zelefsky apunta que un 63% de los pacientes tratados con radioterapia presentaban alteraciones en el Doppler peneano compatibles con disfunción arterial (198). Pero otras teorías sugieren una etiología nerviosa al encontrarse los parámetros hemodinámicos peneanos sin alteraciones (199). Carrier estudió en

modelo animal el comportamiento del óxido nítrico observando una reducción en la concentración del enzima óxido nítrico sintasa en las terminaciones nerviosas peneanas tras la radioterapia (200).

### **b.Braquiterapia.**

Está demostrado el efecto negativo en la función eréctil de esta técnica en la que influyen múltiples factores como coadyuvantes: función sexual preimplante, edad, RT externa adyuvante, dosis total, dosis de radicación al bulbo cavernosos y diabetes mellitus (201).

El impacto de la braquiterapia en la función eréctil varía según los estudios, situándose en torno al 45% de los pacientes. En contraposición a la prostatectomía radical, la DE secundaria a braquiterapia suele aparecer de forma gradual a lo largo de tiempo tras el tratamiento (202), (203).

Algunos autores correlacionan la DE con la dosis de radiación recibida por el haz neurovascular (204) o la dosis total recibida, mientras que no determinan una asociación con en el isótopo utilizado, yodo-125 o paladio-123 (205).

### **c.Crioterapia.**

El tratamiento del cáncer de próstata mediante esta técnica se basa en la congelación del tejido circunscrito mediante criosondas. Puede implicar a la zona periprostática y por tanto afectar a los haces neurovasculares, pudiendo ser este un efecto causal de la DE secundaria (206).

En el estudio COLD, que cuenta con más de 1100 pacientes tratados mediante crioterapia un 25% de los pacientes con erecciones previas siguieron manteniendo relaciones sexuales posteriormente, aunque solo un 8% lo hicieron sin necesidad de tratamiento médico o dispositivos para facilitar la erección (207).



#### **d.Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU).**

Usa ondas sónicas generadas externamente para crear un área de energía térmica que produce una destrucción del tejido. Ha descrito una baja morbilidad y buenos resultados funcionales, aunque una de las complicaciones asociadas es la DE con unas tasas reportadas de entre el 20 y el 80% (208), (209).

#### **1.4.5.Causas Funcionales o Psicógenas.**

La función eréctil puede verse alterada por diferentes patologías que afectan al control del sistema nervioso, a la percepción y al estímulo sexual que desencadena la erección. Determinar los factores orgánicos, debido a la complejidad de la erección, es difícil pero todavía lo es más determinar los elementos psicológicos y neurobiológicos que desencadenan o mantienen la erección.

Aunque en el pasado se consideraban los factores psicógenos como principales causantes de la DE, actualmente se ha demostrado que tan solo el 10% presentaría DE por causas psicógenas frente a patologías de causa orgánica que se han relacionado con los problemas de erección (87).

La dificultad para estudiar en la clínica cómo afectan los trastornos psicológicos a la DE puede que tenga relación con la escasez de estudios científicos que abordan esta relación, como el Massachusetts Male Aging Study (85) y el National Health and Social Life Survey (210). Se observa una asociación significativa entre depresión, estrés emocional, perspectivas negativas de la vida e historia de coacción sexual.

En la tabla 7 se recogen algunas posibles causas de trastorno psicógeno en la DE.

- Ansiedad de rendimiento
- Conflictos en la relación de pareja
- Problemas en el entorno social y laboral
- Problemas afectivos
- Estrés
- Baja autoestima
- Depresión
- Inhibición sexual
- Consecuencias del abuso sexual durante la infancia
- Tabúes religiosos o culturales
- Resultado de preferencias sexuales
- Miedo al embarazo y enfermedades de transmisión sexual
- Neurosis, psicosis
- Creencias sexuales erróneas
- Consecuencia de otros trastornos sexuales (deseo sexual inhibido, eyaculación prematura o retrasada, etc.)

Tabla 7. Posibles causas de trastornos psicógenos en la DE (211).

Cabe destacar la ansiedad de ejecución que presentan determinados hombres después de haber experimentado algún fracaso en la erección. Genera tras dicho episodio temor al fracaso, obligación de resultados y pérdida de confianza ante la siguiente relación sexual (212). Con frecuencia, la DE de origen psicógeno coexiste con otras alteraciones de la esfera sexual como la eyaculación precoz o factores relacionados con la pareja, alteraciones en la comunicación o patología crónica u oncológica en el seno familiar (213).

También los problemas psiquiátricos pueden relacionarse con la DE. La depresión es un factor de riesgo con un riesgo relativo de 1,82 (214), suponiendo así una concomitancia entre las patologías importante que alcanza una prevalencia de entre el 50 al 70% de los pacientes con depresión (215) empeorado por los tratamientos antidepressivos (216).

El 54% de las personas que padecen ansiedad generalizada tendrán DE y también influyen las diferentes estructuras de la personalidad: una escasa asertividad, pasividad y dominancia baja influyen negativamente (217).

#### **1.4.6.Causas tóxicas distintas al alcohol.**

Hasta el 25% de los casos de DE están asociadas al consumo de fármacos y otras drogas (218).

##### **1.4.6.1.Tabaco**

Hay una creciente evidencia sobre la implicación del tabaco en la disfunción eréctil (219), (220). El tabaco es factor de riesgo de patologías como trombosis, arteriosclerosis, infarto y enfermedad coronaria, proponiéndose un mecanismo aterogénico similar en la vasculatura del pene y la consecuencia derivada: disfunción eréctil.

Asociado a otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, hipertensión arterial o arteriosclerosis, el padecimiento de DE es mayor (221). También los pacientes con sobrepeso y hábitos sedentarios tienen mayor incidencia DE (222).

Además del efecto generado en las arterias, se ha comprobado su influencia negativa en el mecanismo venocorporooclusivo (223), así como afectación sobre las erecciones nocturnas con su implicación directa sobre el mantenimiento del endotelio peneano (224). La estructura del tejido del pene se ve afectada por la exposición crónica al tabaco, así como un aumento del estrés oxidativo (225).

##### **1.4.6.2.Drogas de abuso.**

El término droga es amplio y ambiguo. Aún se usa en la farmacología clásica para designar un medicamento y así continúa utilizándose en la literatura inglesa con el término *drug*. Para diferenciarlo, se acuñó el término droga de abuso como “aquella de uso no médico con efectos psicoactivos y susceptible de ser autoadministrada”, y que asocia nocividad social, bien sea a nivel familiar, laboral o personal. En las últimas décadas también se ha acuñado el término de *sustancia psicoactiva* para referirse a este tipo de drogas (226).

- **Cannabis.** Droga de origen vegetal de mayor producción y tráfico a escala mundial. Se estima que 87,7 millones de europeos adultos han consumido esta droga a lo largo de su vida y supone el 70% de las incautaciones de droga ilegal realizadas en Europa (227). Los efectos de la inhalación de humo de cannabis depende de variables como el consumidor o la dosis consumida. De manera general se puede concluir que genera efecto conductual depresor. Pueden conllevar alteraciones motoras como hipocinesia o movimientos de ataxia así como hipotermia. Puede inhibir el eje hipotálamo-hipofisario (produciendo una estimulación de ACTH y corticosteroides) y una reducción de TRH y los niveles plasmáticos de T3 y T4 y de testosterona sérica, lo que puede empeorar la función eréctil así como provocar cierto grado de oligospermia. Se ha llegado a detectar alteraciones como hiperprolactinemia y descrito casos de galactorrea (228), (229). Junto con la hipotensión y taquicardia refleja que genera a nivel cardiovascular, también inhibe la citocromo P450 (CYP) 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 (230). A los consumidores de cannabis, hachís o mariguana se debe advertir de la incompatibilidad de tomar inhibidores de la PDE5 con estas sustancias.
- **Anfetaminas.** Las anfetaminas pertenecen al grupo de drogas sintéticas que generan poderosas acciones estimulantes sobre el Sistema Nervioso Central (euforia, aumento de actividad psíquica, disminución de apetito...) y efectos periféricos como alteraciones en el sistema cardiovascular (vasoconstricción periférica, aumento de frecuencia cardiaca y presión arterial) o en el músculo liso (en el caso del aparato urinario contracción del esfínter de la vejiga). La cocaína y las anfetaminas a pesar de que inicialmente estimulan la libido, su consumo crónico puede afectar negativamente a la función sexual. Causa menos DE que otras drogas recreativas pero pueden producir alteraciones en la erección posteriormente, hasta 7 años después de su abandono (231).
- **Otras drogas de diseño.** Término introducido en los años sesenta al referirse al conjunto de nuevas drogas de abuso con fines recreativos. Entre las más extendidas se encuentra el “éxtasis” o MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), la “droga del amor” o MDA (3,4-metilenodioxianfetamina) cuyos efectos son similares en la esfera sexual. La metanfetamina o *speed* aumenta la liberación de

serotonina, dopamina y norepinefrina, inhibe la recaptación de estos neurotransmisores a nivel presináptico y genera un acúmulo de estos neurotransmisores generando la clínica. Al consumirla frecuentemente ocasiona la disminución del deseo sexual y puede provocar alteraciones en la eyaculación (232). Según un informe del Observatorio Español sobre Drogas, un 34,7% de los consumidores de éxtasis lo haría para mejorar sus relaciones sexuales (233).

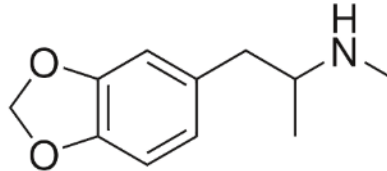


Figura 6. Estructura química de MDMA (Dominio Público)

- **Cocaína.** Es el principal alcaloide de las hojas de *Erythroxylon coca*, un arbusto originario de la zona tropical de los Andes. Es la droga estimulante ilegal más consumida en Europa, estimándose que 17,5 millones de adultos europeos han consumido cocaína en algún momento de su vida y 2,3 millones lo han hecho en el último año (234). Las vías de administración habituales son la intranasal (esnifada), pulmonar (fumada) o parenteral, aunque se extienden prácticas sexuales donde se aplica en mucosas como glande, vagina o ano. La cocaína produce efectos noradrenérgicos y dopaminérgicos sobre el SNC. Por un lado genera en el consumidor una sensación agradable, dependiente de la dopamina, y simultáneamente hipertensión noradrenérgica que se refleja en un aumento del tono simpático y de la excitabilidad de las neuronas. No son desdeñables las complicaciones orgánicas derivadas del consumo de esta droga que afecta a numerosos órganos y sistemas. El consumo conjunto de alcohol y cocaína es muy frecuente, hay estudios que cifran el consumo simultáneo en el 77%. Diversos datos epidemiológicos indican que esta asociación aumenta el riesgo de muerte súbita por cocaína hasta 18 veces. (226). En cuanto a la esfera sexual, se extiende su fama afrodisiaca posiblemente relacionada con el retraso en la eyaculación. Su uso a largo plazo causa DE por aumento de la prolactina y por alteraciones vasculares (231). La incidencia de DE en los consumidores habituales de cocaína es del 62% asociándose al consumo de otras sustancias (235).

- **Opio y heroína.** El opio es una resina obtenida de la adormidera o *papaver somniferum*. La heroína fue desarrollada a partir de la morfina y comercializada a finales del s.XIX. Los opiáceos parecen afectar al comportamiento sexual e inducir DE a través del SNC (236) así como retraso en la eyaculación o alteraciones en el interés sexual. 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 (237).

La heroína produce una supresión de LH y disminución de los niveles de testosterona en plasma (238). Entre los pacientes en programas de desintoxicación con metadona o buprenorfina también se hallan porcentajes elevados de DE (239).

#### 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.

- **Opioides.** Este grupo de fármacos pueden ser derivados naturales, semisintéticos o sintéticos del opio. Los más utilizados como analgésicos son la morfina y la codeína y producen una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-testicular inhibiendo la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GNRH) reduciendo, por tanto, la tasa de LH y FSH y produciendo un aumento de los niveles de prolactina y de hormona del crecimiento (231).
- **Antihipertensivos:** el estudio TOMHS (240) permitió comparar las principales clases de antihipertensivos frente a placebo.
  - o **Diuréticos tiazídicos.** El mecanismo por el que empeoran la función sexual no está claramente demostrado. Producen una disminución del volumen plasmático circulante, lo que afecta al volumen hemodinámico, aunque también se ha postulado el efecto que pueden generar sobre el músculo liso vascular al condicionar una respuesta menor a las catecolaminas. Las altas dosis (50mg/día) de tiazidas se asocian a un incremento de la DE respecto a placebo (241). Es probable que las dosis bajas (6,25-12,5mg/día) minimicen el impacto sobre la esfera sexual.
  - o **Diuréticos no tiazídicos.** La espironolactona es un inhibidor de la aldosterona. Tiene una estructura similar las hormonas sexuales y puede

inhibir la unión a los receptores androgénicos de la dihidrotestosterona, por lo que aumenta el aclaramiento de la testosterona. Es, por tanto, más frecuente la disfunción sexual en pacientes que toman este fármaco (242).

- **Beta-bloqueantes.** Son fármacos que disminuyen el impulso simpático central, alteran la vasodilatación (alterando, por tanto, la fisiopatología a nivel de los cuerpos cavernosos) y aumentan la tendencia a la sedación o depresión afectando el deseo sexual (243). Además en el cuerpo cavernoso el 10% de los receptores adrenérgicos son de tipo B y su estimulación causa relajación. 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 IECA (244). También comparando con valsartán, se observó que el Beta-bloqueante inducía un empeoramiento de la función sexual y disminución en las concentraciones de testosterona en plasma (245). **Alfa-bloqueantes.** Ejercen un efecto antagonista sobre los receptores alfa1-adrenérgicos. Además de su uso como antihipertensivos, se emplean en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior. Destaca su efecto de aneyaculación, especialmente en los más uroselectivos (246). Algunos autores refieren que en pacientes con STUI e HTA se genera un beneficio sobre la esfera sexual o, al menos, no se observan efectos negativos, como lo descrito en un estudio de seguimiento de 364 pacientes hipertensos tratados con terazosina (247). Por otro lado, en pacientes con DE en los que la inyección de alprostadilo en monoterapia frente a asociación con doxazosina oral, se registró una mejoría significativa de la puntuación IIEF en pacientes tratados con doxazosina (248).
- **Antagonistas de Calcio.** Estos fármacos reducen la entrada intracelular de calcio en el músculo liso vascular. Existen pocos datos acerca de DE inducida por calcioantagonistas. En el estudio TOMHS el amlodipino no pareció afectar a la función eréctil al compararlo con placebo y con otros fármacos. En otros estudios clínicos el nifedipino no provocó alteración función eréctil ni variación en los niveles hormonales, aunque sí producen trastornos transitorios en la eyaculación (249).

- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).** Este grupo es el más utilizado en hipertensos en España en los últimos años. Estudios como el desarrollado por Suzuki (249) o el Sundar (250) no evidencian alteración sobre la función eréctil.
- **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).** Algunos estudios han demostrado la mejoría respecto a otros antihipertensivos en la esfera sexual. Llisterri (251) observa en un estudio prospectivo que el tratamiento con losartán mejoraba la función sexual y también la satisfacción y la frecuencia de la actividad sexual. En otro estudio prospectivo realizado en 3502 varones se observó como el Ara II mejoría la función sexual incluida la DE (252).
- Antidepresivos:
  - **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).** En esta familia farmacológica se incluyen la paroxetina, escitalopram, venlafaxina, sertralina y fluoxetina. Hasta el 50% de los pacientes presentan alteraciones en la función sexual, no solo en la erección si no alteraciones en el eyaculado, libido u orgasmo (253). Así mismo estos fármacos han sido utilizados habitualmente en el tratamiento para la eyaculación precoz, aunque su eficacia o impacto clínico no está claramente definida en la literatura (254). La paroxetina es el fármaco de esta familia que parece que puede tener un mayor índice de disfunción eréctil (255), (256). Otros en cambio con la mirtazapina o el citalopram presentan menos efecto sobre la esfera sexual (257), (258).
  - **Antidepresivos tricíclicos.** Imipramina (primer atidepresivo tricíclico introducido en el 1975), clomipramina, amitriptilina. Antagonizan diversos neurotransmisores y ejercen efectos bloqueantes de los receptores adrenérgicos, antihistamínicos, antiserotoninérgicos y antimuscarínicos. La incidencia de DE es menor que la producida por ISRS (259)
  - **Antipsicóticos:** Los fármacos antipsicóticos ejercen numerosas y diferentes acciones diferentes sobre los receptores en el sistema nervioso central, así como en el endocrino al aumentar la prolactina. La alteración en la función sexual es común entre los pacientes tratados con neurolépticos, aunque su prevalencia real no se ha precisado. Este efecto



secundario afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y a la adherencia al tratamiento (260).

- **Inhibidores de la monoaminooxidasa.** Fenalzina, moclobemida y selegilina. Poca incidencia de DE pero retrasan el orgasmo en el 30% de los tratados (261), (262). Los IMAO pueden ser una alternativa ante pacientes con disfunción sexual inducida por fluoxetina (263).
- **Antiandrógenos.** Estos fármacos inducen una reducción significativa de la testosterona circulante (264). Se ha observado como la testosterona es necesaria para el mantenimiento de la función eréctil en modelos animales (265) tal como se apuntaba anteriormente en el apartado relacionado con esta hormona. Estas terapias afectan a la producción de Óxido Nítrico y por tanto al músculo liso del pene (266). La ausencia prolongada de erecciones afecta a la oxigenación cavernosa que se ve disminuida y las células del músculo liso se exponen a un ambiente hipóxico prolongado (267). Otros efectos que se han descrito son alteraciones en la sensibilidad peneana, ginecomastia, aumento de peso, fatiga o alteraciones en el tamaño de pene o testículos (268).
- **Digoxina.** Es un glucósido cardíaco. Inhibe la enzima ATPasa de la membrana dependiente de sodio-potasio, reduciendo la salida de sodio de la célula y aumentando secundariamente el calcio intracelular. A nivel de músculo liso se produce vasoconstricción e impide, por tanto, la relajación del cuerpo cavernoso humano mediada por el NO (269). Para otros autores como Neri (270) la acción principal causante de DE por la digoxina es la disminución de la testosterona.
- **Ketoconazol.** Utilizado como antifúngico y también en el tratamiento del cáncer de próstata dado que en dosis de 800-1200mg al día produce bloqueos prolongados de la síntesis de testosterona, alterando el esperma, el deseo sexual y DE (221).
- **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 2 a las cifras de afectación de la función eréctil se incrementan (271).

#### **1.4.6.4. Esteroides androgénicos anabolizantes**

Tras la síntesis de la testosterona, en la década de los 1940 se observó cómo tras la administración de testosterona se aumentaba la masa muscular y la resistencia al trabajo (272). Los laboratorios investigaron para generar moléculas derivadas con mayor potencia anabólica, obteniendo así diversos esteroides androgénicos anabolizantes. Su consumo no clínico ha supuesto un grave problema en el mundo del deporte, prohibiéndose su utilización desde los Juegos Olímpicos de 1976 en Montreal. Actualmente el uso de estas sustancias se ha extendido a deportes recreativos, de competición o simplemente para alterar la apariencia física. La prevalencia de consumo abusivo (con fines no terapéuticos) de estas sustancias se ha establecido en Estados Unidos de entre 1 y 3 millones (273). La administración de dosis supra fisiológicas de EAA produce, por un lado, hipogonadismo hipogonadotrópico secundario y, por otro lado, altera el equilibrio andrógeno/estrógeno, aumentando los niveles de estrógenos y la disminución de andrógenos libres (274).

#### **1.4.6.5. Tóxicos ambientales.**

Se ha descrito mayor incidencia de disfunción eréctil asociada a exposición con tóxicos medioambientales, como los derivados del estilbeno, productos utilizados en la industria de los tintes y prohibidos en la actualidad (275). Otro producto usado en la industria química, el disulfuro de carbono, altera el deseo sexual y dificulta la erección (276). Estudiando las zonas geográficas de Taiwán expuestas de forma endémica a Arsenio, se detectó una mayor prevalencia de Disfunción Eréctil frente a áreas no endémicas (277). Los pesticidas y plaguicidas también se han visto relacionados con disfunción eréctil en los sujetos expuestos a estas sustancias (278), (279). El síndrome del aceite tóxico, del que se generó un brote epidémico en los años ochenta en España, también se ha relacionado con la Disfunción Eréctil (280).

#### **1.4.7. Causas estructurales**

Las estructuras del pene, así como el mantenimiento de sus características, permiten el llenado de sangre de los cuerpos cavernosos y, por tanto, la erección. La expansión y complianza de los tejidos son propiedades conferidas por fibras de colágenos I y III entrelazadas con elastina permitirán la erección completa. Alteraciones en las partes

anatómicas del pene que influyen en la erección pueden conllevar disfunción eréctil. La integridad de la túnica albugínea, correcto funcionamiento de los músculos isquio y bulbocavernosos, el mecanismo venooclusivo o la alteración de la composición histológica son factores involucrados en la aparición de la DE (281).

Podemos clasificar las causas de DE de origen estructural peneano en causas congénitas y adquiridas, como se recogen en la tabla 8.

<b>Congénitas</b>	<b>Adquiridas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incurvación congénita</li> <li>• Drenaje anómalo cuerpos cavernosos</li> <li>• Hipoplasia cuerpos cavernosos</li> <li>• Micropene</li> <li>• Estados intersexos y de ambigüedad sexual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de la Peyronie</li> <li>• Priapismo</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Infiltraciones neoplásicas</li> <li>• Traumáticas: fístula arteriovenosa, fractura de pene, yatrogenia quirúrgica.</li> <li>• Cavernositis</li> </ul>

Tabla 8. Causas de disfunción eréctil de origen estructural (281).

#### **1.4.7.1. Enfermedad de La Peyronie.**

La enfermedad de Peyronie, descrita en el 1743 por François Giyot de La Peyronie, es un trastorno que afecta al tejido conectivo del pene que produce una cicatriz fibrosa, afectándose las propiedades expansivas de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. Esta cicatriz genera deformidades llegando a generar una incurvación durante la erección y asocia habitualmente dolor y acortamiento. Su etiología es desconocida, aunque se postulan diferentes hipótesis como los microtraumatismos generados en el coito (282). 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 (283).

La DE asociada a esta enfermedad puede deberse a varios factores. En primer lugar, la deformidad del pene puede llegar en ocasiones a generar dificultad para la penetración, asociándose un elemento de ansiedad de rendimiento (284). Otro factor que puede intervenir es la ausencia localizada de erección y flacidez distal asociada a zonas con fibrosis en los cavernosos. También puede generarse disfunción muscular que altera

el funcionamiento arterial y el sistema venooclusivo, llegando a presentar el 94,7% de los pacientes una cavernosimetría patológica compatible con disfunción venooclusiva (285), (286).

#### **1.4.7.2.Priapismo.**

El priapismo es una erección anormal y prolongada del pene, que no se asocia a placer ni estímulo sexual. Afecta a los cuerpos cavernosos y puede estar asociado o no a dolor. El priapismo venooclusivo se caracteriza por una obstrucción completa o parcial del drenaje de los cuerpos cavernosos. Genera un ambiente de isquemia y acidosis que puede perjudicar al tejido peneano. La ausencia de óxido nítrico y prostaciclina en el cuerpo cavernoso favorece la agregación plaquetaria, formación de trombos y cambios inflamatorios que pueden ser intensos y conllevar muerte celular y posterior fibrosis en el periodo de reparación del tejido (287), (288)

Debido a estos cambios estructurales, el tratamiento del priapismo debe considerarse una urgencia. A las 12 horas, si se analiza el tejido por microscopía, se detecta destrucción del endotelio sinusoidal. A las 24 horas adherencia de trombocitos y exposición de la membrana basal y a las 48 horas trombos, transformaciones fibroblásticas y necrosis (289).

Algunos autores ante un priapismo evolucionado abogan por un tratamiento con implante de prótesis peneana precoz, debido a la fibrosis instaurada, retracción peneana consiguiente y las dificultades de colocarlo de forma diferida (290), aunque no se ha establecido este tratamiento como estándar respecto a los conservadores (291).

#### **1.4.7.3.Infiltración neoplásica.**

La infiltración de tejidos adyacentes es común en la extensión de las neoplasias, alterando la anatomía y funcionalidad de los tejidos afectados. El cáncer de pene tiene una incidencia global de 1 cada 100.000 varones en zonas occidentales (292). Dentro de los subtipos histológicos el más frecuente es el carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide) localizándose habitualmente en el prepucio interno o glande. Otros tumores como los basocelulares, melanomas, linfomas o metastásis son menos frecuentes (293). Los tumores primarios más comunes que metastatizan en estos tejidos son el cáncer de próstata, vejiga o el de colon sugiriendo estadíos avanzados de la enfermedad primaria

(294). La disfunción eréctil en estos casos no suele tener soluciones terapéuticas satisfactorias. En ocasiones requiere tratamiento quirúrgico radical del pene, otras son consecuencia de un estadio avanzado de la enfermedad y generalmente responden mal a tratamientos habituales (281).

#### **1.4.7.4. Infiltración no neoplásica.**

De causa metabólica o inflamatoria. En patologías como la enfermedad de Fabry en la que se afecta el terreno neurológico y cardiovascular entre otros, se han descrito casos aislados de DE por infiltración de cuerpos cavernosos (289). También el amiloidosis donde se puede generar una neuropatía o en el tratamiento de esta patología con bortezomib (295).

La causa inflamatoria es poco común debido a las características histológicas del pene, puesto que la disposición de tejidos y la amplia vascularización hace infrecuente la afectación inflamatoria por agentes infecciosos. La inflamación de cuerpos cavernosos o cavernositis puede conllevar a una fibrosis y tejido cicatricial en estas estructuras, con mal pronóstico funcional (289). Se han descrito casos secundarios a inyecciones intracavernosas como tratamientos locales para la DE (296).

Incluimos en este apartado las alteraciones estructurales generadas en las hiperglucemias en pacientes diabéticos. Además de la patogenia descrita en el apartado dedicada a alteraciones endocrinológicas, cabe destacar la fibrosis generada en el pene secundaria a la glicosilación no enzimática de las proteínas del músculo liso peneano que se generan en estados de hiperglucemia (297).

#### **1.4.7.5. Traumatismos peneanos.**

La fractura de pene es una forma poco común de traumatismos genitourinarios, siendo la relación sexual la causa más frecuente de los mismos. La alteración de la túnica albugínea indica la exploración quirúrgica urgente con el objetivo de restaurar la integridad anatómica y funcional, sin estar exento de complicaciones entre las que se encuentra la disfunción eréctil. El tratamiento inmediato conduce a una menor incidencia de curvatura peneana o alteraciones en la erección a largo plazo (298). Otros autores concluyen que la reparación inmediata de la túnica albugínea no está ligada a una mayor

tasa de disfunción eréctil, achacando esta sintomatología al aspecto psicosocial que conlleva y recuperándose posteriormente (299)

#### **1.4.7.6. Congénitas.**

Alteraciones estructurales o genómicas del pene derivadas del proceso de desarrollo embriológico durante la gestación o infancia puede acarrear disfunción eréctil primaria. Durante el tercer mes de desarrollo embrionario se desarrolla el pene a partir del tubérculo genital, donde la influencia de los andrógenos es crucial. Pueden desarrollarse alteraciones estructurales en el pene como curvaturas congénitas, alteraciones uretrales, ausencias de cuerpos cavernosos o micropene. Además, derivado de defectos cromosómicos, se pueden encontrar genitales externos modificados dándose lugar a estados intersexuales (289).

### **1.5. Diagnóstico de la disfunción eréctil**

#### **1.5.1. Historia clínica**

La evaluación ha de practicarse con un enfoque multidisciplinario. Es importante generar un ambiente relajado y de confianza, así como una historia médica completa del paciente y, si es posible, de la pareja (300).

##### **1.5.1.1. Historia médica.**

Una historia clínica completa presenta una alta sensibilidad en el diagnóstico de Disfunción Eréctil (301). En esta entrevista el facultativo puede identificar el tipo de disfunción sexual, inicio del mismo, duración, gravedad y permite la elección de tratamientos para ofrecer al paciente de acuerdo a sus expectativas (302).

La historia clínica debe estar dirigida a la identificación de antecedentes médicos y psicológicos relacionados con DE y que hemos detallado anteriormente. Diferentes datos que, o bien por su prevalencia o por su implicación en el proceso diagnóstico o terapéutico, deben quedar registrados en la historia. Evaluar y manejar los factores de riesgo y modificar las causas reversibles suponen un primer paso conveniente en el manejo de la DE en la primera consulta. No podemos ignorar la disfunción eréctil como síntoma de enfermedad cardiovascular o enfermedad crónica, por lo que el proceso de

anamnesis y exploración física debe buscar patología correlacionada y tener en cuenta signos de alarma.

- Alteraciones cardiovasculares:
  - Hipertensión arterial. Presenta una alta incidencia y el tratamiento para la misma puede influir en la DE (303).
  - Cardiopatía isquémica, infarto de miocardio.
  - Patología aórtica.
  - Enfermedad arterial periférica.
- Trastornos metabólicos:
  - Diabetes Mellitus.
  - Obesidad.
  - Hiponutrición.
  - Dislipemias.
  - Hipertiroidismo e hipotiroidismo.
  - Patología hepática o renal.
  - Patología suprarrenal.
  - Hipogonadismos.
- Enfermedades respiratorias:
  - Broncopatías crónicas (EPOC).
  - Insuficiencia respiratoria.
  - Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS).
- 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...
  - Polineuritis: alcohólica, diabética o postquirúrgica.
- Trastornos psiquiátricos:
  - Depresión.
  - Esquizofrenia.
  - Trastornos obsesivos/compulsivos.
- Posibles antecedentes de traumatismos:

- Traumatismos en área pélvica.
- Lesiones perineales.
- Lesiones en cráneo o esqueleto oseo.
- Lesiones genitales.
- Antecedentes de cirugías previas. Cirugía de próstata, retroperitoneo, colorrectal, vejiga o vascular.
- Consumo de medicamentos.
- Hábitos de vida. Tabaco, alcohol.

### **1.5.1.2. Historia psicosocial**

En el pasado se consideraba la etiología psicógena como principal causa de DE, todo lo contrario de lo que sucede en la actualidad donde determinadas patologías se han relacionado con la DE. No debemos olvidar, aun así, la implicación de los factores psicológicos y sociales en la esfera sexual (85)

Existen diferentes posibles causas de DE psicógena. Las más frecuentes están incluidas en la siguiente tabla. Debemos mencionar la ansiedad por ejecución relacionada con un fracaso de erección previa. Se establece temor y pérdida de confianza en las siguientes relaciones sexuales, focalizando la atención en el pene y perdiendo el estímulo sexual y la atención hacia la pareja (304). También pueden existir problemas en la vida en pareja, pérdida de interés sexual o no interiorización de la orientación sexual. Procesos como enfermedades crónicas o situaciones traumáticas cercanas como el fallecimiento o enfermedad de allegados puede afectar a la esfera sexual.

### **1.5.1.3. Historia sexual**

La historia sexual debe recabar información sobre la orientación y preferencias sexuales del afectado, las características de los actos sexuales pasados y actuales, situación emocional y las características de la disfunción sexual presente. Debemos tener en cuenta que la sexualidad constituye un área de intimidad para muchas personas, debiendo generar cierta empatía y establecer una perspectiva que se centre en el paciente y su situación, sin afectar a la práctica clínica para la obtención de datos relevantes. Una



correcta historia clínica puede fortalecer la alianza terapéutica y afectar al tratamiento (305).

Las características de las erecciones aportan gran información sobre el proceso que está generando la DE. Debemos describir de forma detallada la presencia o no de erecciones matutinas, su duración y rigidez que se consigue, así como las características eréctiles durante la masturbación. El número de parejas sexuales y si existe diferencia en la capacidad de erección entre unas y otras pueden ayudar a discriminar una disfunción eréctil de causa psicógena. El tiempo que se tarda hasta alcanzar la máxima erección está alargado en la DE de origen arterial. La incapacidad para mantener la erección matutina o en las relaciones sexuales orienta hacia un fracaso del mecanismo venocorporooclusivo.

La presencia de dolor en erección hace sospechar alteraciones anatómicas como curvaturas congénitas o Peyronie.

Es importante valorar otras disfunciones sexuales como alteraciones en el deseo sexual, la excitación, la eyaculación o el orgasmo (306).

Una entrevista estructurada permite recabar amplia información (307):

1. Tiempo de evolución: ¿desde cuándo ha surgido/tiene el problema?
2. ¿Relaciona el paciente la DE a una causa en concreto? Puede describir antecedente de traumatismo, situación emocional, comienzo de toma de fármacos.
3. Forma de comienzo: ¿cómo se inició? ¿De forma insidiosa, progresiva o brusca? 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? ¿Cuándo se genera mejor o peor 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? Presentar erección con la masturbación y no en el contexto del coito, puede orientarnos hacia una DE psicógena.
7. ¿El deseo sexual es normal, está disminuido o ausente? La disminución del deseo puede estar relacionada con causas psicosociales o alteraciones endocrinas.

8. ¿Existe eyaculación? ¿Cómo es la eyaculación: normal, precoz, retardada o aneyaculación? ¿Es dolorosa?
9. ¿Se ha realizado tratamiento previo? ¿Qué respuesta consiguió? Respuestas satisfactorias previas prevé un daño tisular menor.
10. ¿Cuáles son las expectativas del paciente y de su pareja? ¿Está dispuesta a colaborar la 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.

La pareja presenta un papel fundamental en la valoración de la Disfunción Eréctil. Puede generar frustración, afectar su propia situación sexual y cuestionar su relación de pareja realizándose preguntas como: “¿Es mi culpa?, ¿soy poco atractivo o atractiva?, ¿habrá otra persona?”. Además puede establecerse una demanda de ejecución hacia la persona con disfunción eréctil que genera una negatividad a la hora de establecer relaciones (308). Por otro lado, parejas poco activas sexualmente pueden establecer una disminución de la sexualidad al evitarse dichas situaciones. El acompañamiento de la pareja en el proceso diagnóstico y terapéutico presenta ventajas a la hora de comprender la patología, establecer expectativas y proponer y cumplimentar los tratamientos acordados, reduciéndose con la terapia combinada (fármaco y psicosocial) el abandono terapéutico (309), (310).

#### **1.5.1.4. Cuestionarios**

Los cuestionarios validados se pueden utilizar para medir y/o diagnosticar la Disfunción Eréctil. Sirven para monitorizar los cambios inducidos por el tratamiento en la función sexual. Algunos de ellos se centran específicamente en el paciente o en los diversos aspectos de la esfera sexual, mientras que otros describen el estado general o aspectos relacionados con el bienestar o la angustia relacionados con la función sexual.

1. Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF). Este cuestionario, con un nivel de evidencia A-1, se caracteriza por su validez interna y su adecuada reproductibilidad. En él se valoran aspectos como la función eréctil, el orgasmo, el deseo sexual, la satisfacción en el coito y la satisfacción global (311).

<b>Cuestionario IIEF</b>		
<b>Campo</b>	<b>Preguntas</b>	<b>Puntuación total</b>
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
<b>Puntuación función eréctil</b>	<b>Clasificación DE</b>	
6 a 10	Grave	
11 a 16	Moderada	
17 a 25	Leve	
26 a 30	Sin DE	

Tabla 9. Interpretación del cuestionario IIEF (311).

2. Sexual Health Inventory for Men (SHIM). Es la forma abreviada del IIEF, los pacientes con una puntuación mayor de 21 no padecen DE (312), (313).
3. Erectile Hardness Score (EHS) o Escala de Rigidez Peneana. Consta de una única pregunta que valora el grado de rigidez durante la erección.

<b>¿Cómo puntuaría la dureza de su erección?</b>
<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>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1.El pene aumenta de tamaño pero no llega a estar duro</li> <li>2.El pene está duro pero no lo suficiente como para poder penetrar</li> <li>3.El pene está suficientemente duro como para la penetración pero no completamente duro</li> <li>4.El pene está completamente duro y plenamente rígido</li> </ul>

Tabla 10. Escala de Rigidez Peneana, español (314).

4. Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS). Este cuestionario está diseñado para evaluar la satisfacción con los tratamientos médicos. La satisfacción difiere con la eficacia del tratamiento, ya que se centra en una valoración subjetiva de cada persona respecto al tratamiento recibido. Contiene 11 preguntas que 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. La puntuación del cuestionario se calcula multiplicando por 25 la media de la puntuación de las 11 preguntas. Tendrá un rango que oscilará entre 0, satisfacción más baja, a 100, la mayor satisfacción (315).

Cuestionario EDITS (versión para el paciente)

1. En general, ¿está usted satisfecho con su tratamiento?
2. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué 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 reacciones sexuales?
8. En general, ¿se siente satisfecha su pareja con los efectos del tratamiento?
9. ¿Qué 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 0 a 4)

0= muy insatisfecho/nada/muy improbable/muy difícil de usar

4= muy satisfecho/completamente/muy probable/muy fácil de usar

Tabla 11. Cuestionario EDITS (315).

5. Aging Male Scale Symptoms (AMS). Escala estandarizada confeccionada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de hombres de edad avanzada. Valora los síntomas del envejecimiento independiente de los relacionados con la enfermedad. Consta de 17 preguntas y clasifica la sintomatología en ausente, leve, moderada y severa y puede ser de utilidad a la hora de planificar el tratamiento para la DE (316).
6. Index of Premature Ejaculation (IPE). Nivel de evidencia B-2. Desarrollado para evaluar la satisfacción sexual en hombres con eyaculación precoz (317).

Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM). Cuestionario destinado a valorar y evaluar el hipogonadismo.

Escala	Nivel de evidencia / Grado
Cuestionarios de actividad sexual	
Sexual Function Questionnaire SFQ	3/B
Sexual Interest and Desire Inventory (SIDI)	2/B
International Index of Erectile Function (IIEF)	1/A
Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)	2/B
Premature Ejaculation Profile (PEP)	2/B
Index of Premature Ejaculation (IPE)	2/B
Cuestionarios de actividad sexual para grupos específicos	
PROMIS Sexual Function and Satisfaction (PROMIS SexFS)	
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)	1/A
Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)	1/B
Sexual Activity Questionnaire	1/B
Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire (MSISQ-19)	2/C
Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ)	1/B
Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ)	1/C
Penile Dysmorphic Disorder Scale	1/A
	2/B
Seguimiento del tratamiento y cuestionarios de calidad	
Erectile Dysfunction Inventory for Treatment and Satisfaction (EDITS)	1/A
Treatment Satisfaction Scale (TSS)	2/A
Psychological and Interpersonal Relationship Scale (PAIRS)	1/B
Self-Esteem and Relationship Scale (SEAR)	1/A
Sexual Quality of Life—Male (SQOL-M)	2/C

Tabla 12. Cuestionarios validados para actividad sexual y evidencia y grado de recomendación. Adaptación (318).

### **1.5.2.Exploración física.**

La exploración física debe realizarse en las primeras consultas centrándose en el sistema genitourinario, endocrino, vascular y neurológico. Puede ayudarnos a detectar diagnósticos insospechados como la enfermedad de Peyronie, patología maligna, nódulos o hallazgos que sugieran hipogonadismo.

- Exploración general: peso y talla (IMC), caracteres sexuales, distribución del vello, ginecomastia.
- Exploración genitourinaria:
  - o Pene: importante explorar la posible presencia de placas o fibrosis. Valorara consistencia, elasticidad y sensibilidad.
  - o Pubis. Pene enterrado.
  - o Testículos: descartar presencia de masas y otras alteraciones. El tamaño de los mismos puede indicarnos alteraciones endocrinas como el hipogonadismo.
- Vascular: tensión arterial, frecuencia y pulsos periféricos.
- Neurológica: sensibilidad del área genital y de extremidades inferiores. Reflejos anal superficial y bulbocavernoso
- Tacto Rectal. Indicado ante concomitancia de sintomatología de tracto urinario inferior.

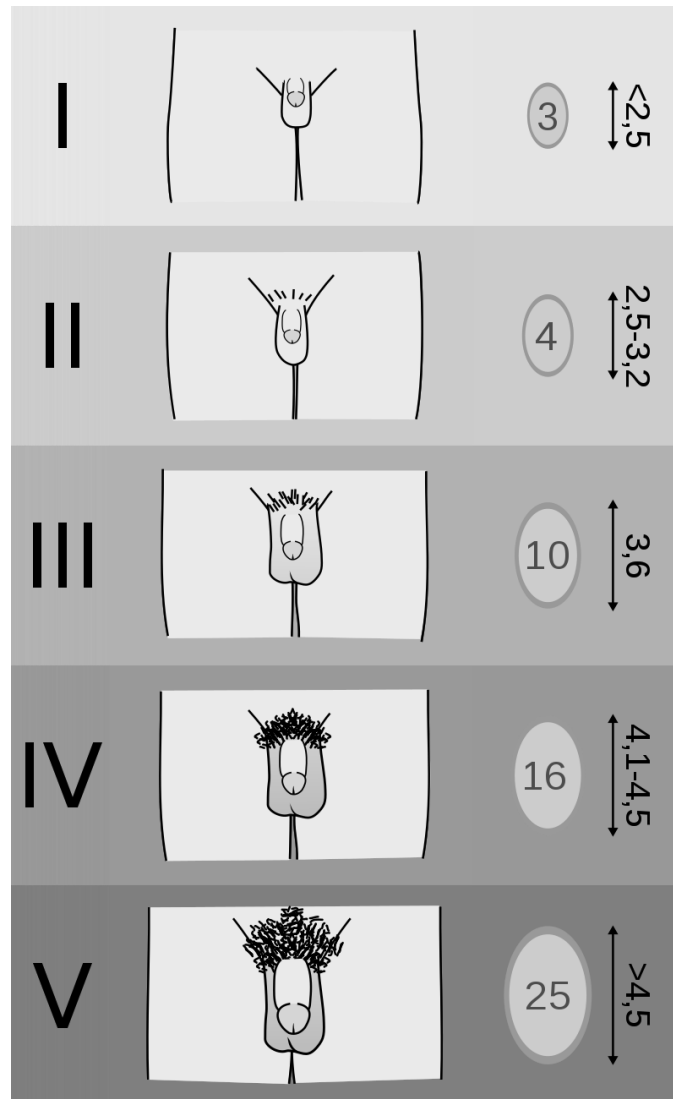


Figura 7. Estadios del desarrollo sexual de Tanner (319).

### 1.5.3. Pruebas analíticas.

Actualmente se disponen de muchas pruebas y evaluaciones para el diagnóstico de la Disfunción Eréctil (320). Las pruebas complementarias podemos categorizarlas como:

- Pruebas altamente recomendadas: deben realizarse a todos los pacientes, entre las que encontramos la medición de presión arterial.
- Pruebas recomendadas: son de valor conocido para el estudio de la DE, recomendándose en la evaluación inicial del paciente. Incluye la medición de glucemia o el perfil lipídico.



- Pruebas opcionales: resultan de utilidad para la valoración de determinados casos, ayudan a generar un juicio clínico. Por ejemplo la medición de prolactina, el hemograma o la determinación del antígeno prostático específico (PSA).
- Pruebas especializadas: realizadas en casos determinados y dentro de una consulta especializada. Por ejemplo el Test de Estimulación Visual.

Las pruebas analíticas pueden detectar patologías asociadas causantes de DE como hiperglucemias, dislipemias o hipogonadismos. De esta manera, las determinaciones analíticas más frecuentemente solicitadas son:

- 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. Debemos tener en cuenta que el umbral de testosterona requerido para mantener una erección es bajo y la DE sería un síntoma en los casos más graves de hipogonadismo (321).

Otros parámetros de laboratorio que pueden solicitarse son: hemograma, función renal y hepática, TSH y T4. Si la testosterona está disminuida se puede ampliar el estudio solicitando una determinación de Prolactina y LH. El cortisol plasmático o en orina o el PSA pueden ayudarnos al diagnóstico de patologías concomitantes.

#### **1.5.4.Pruebas especializadas.**

Las pruebas especializadas pueden tener un valor en determinados pacientes dirigidas a categorizar la etiología de la DE y poder ofrecer un tratamiento encaminado.

##### **1.5.4.1.Valoración vascular**

Las exploraciones vasculares están destinadas al diagnóstico de la DE de origen arterial o veno-oclusivo. Podemos categorizar dichas pruebas en tres líneas: evaluación de primera línea (inyección intracavernosa de prostagladina E1), segunda línea (ecografía doppler de pene) y tercera línea (cavernosometría, caversonografía de infusión dinámica y arteriografía selectiva de pene) (322).

- **Test de inyección intracavernosa de drogas vasoactivas.** Es una prueba que consiste en la inyección intracavernosa de un vasodilatador (generalmente PGE1) o de una combinación varios, la estimulación sexual genital o audiovisual y la evaluación de la erección por un observador (323). Una respuesta positiva es una respuesta eréctil rígida que aparece en los 10 minutos posteriores a la inyección y dura 30 minutos (324). Nos indica una correcta relajación del músculo liso, orientándonos hacia una DE de origen neurológico, hormonal, psicosocial o arterial leve. Debemos tener en cuenta que puede coexistir con insuficiencia arterial o disfunción venooclusiva (325) así como presentarse falsos positivos debido a la fobia por las agujas, ansiedad del paciente o dosificación insuficiente.
- **Arteriografía.** La arteriografía pudenda fue la técnica de elección para el examen de las arterias cavernosas hasta la década de los 80, cuando se propuso la ecografía Doppler (326). Se realiza mediante la cateterización selectiva de la arteria pudenda interna que, tras varias ramificaciones, termina como arteria peneana entrando por la base del pene y ramificándose en arteria dorsal y cavernosa.

Confiere invasividad por lo que no debe emplearse de manera sistemática reservándose para paciente jóvenes en los que se sospecha una interrupción del flujo arterial hacia los cuerpos cavernosos secundaria a traumatismo. La evaluación del mapa vascular permite la localización de zonas estenóticas y la indicación de corrección quirúrgica.

También es usada previa a la embolización en casos de priapismo de alto flujo (327) o malformaciones vasculares (328).

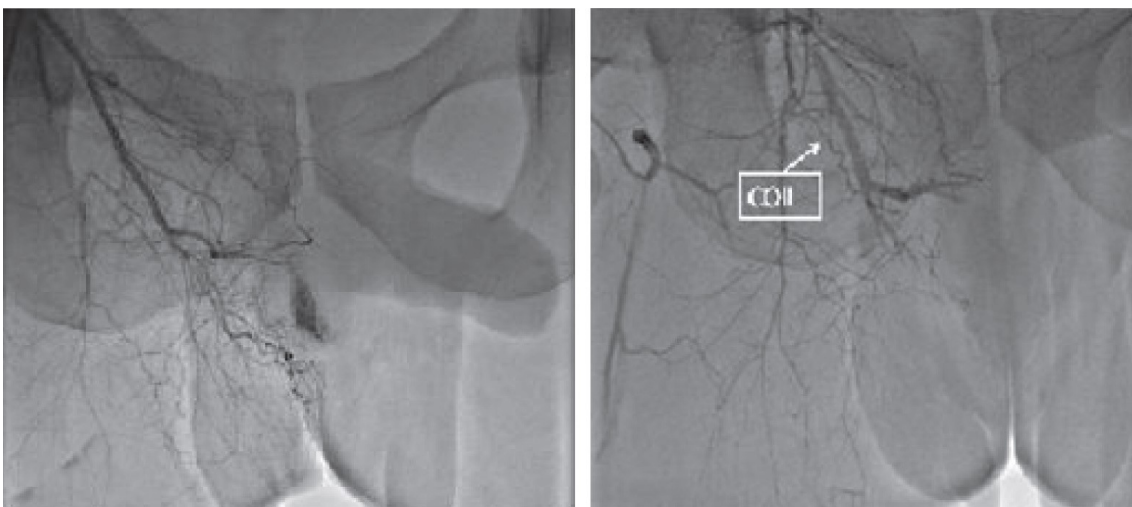


Figura 8. Malformación arterial congénita en cuerpos cavernosos (328).

- **Ecografía Doppler.** Los equipos ecográficos de las últimas generaciones permiten obtener imágenes detalladas y de gran calidad de las distintas estructuras del pene. Esta técnica ampliamente disponible, rápida y mínimamente invasiva, permite un análisis detallado de las estructuras anatómicas del pene así como 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 (329) (329)(329)(Boote 2003)(Boote 2003)(Boote 2003)(Boote 2003)(Boote 2003)(Boote 2003)(Boote 2003)

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 (330).

Los cambios ecográficos en las arterias cavernosas fueron clasificados por Schwartz en seis fases (331).

- Fase 0. Flacidez. Flujo monofásico con velocidad pico sistólica (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.

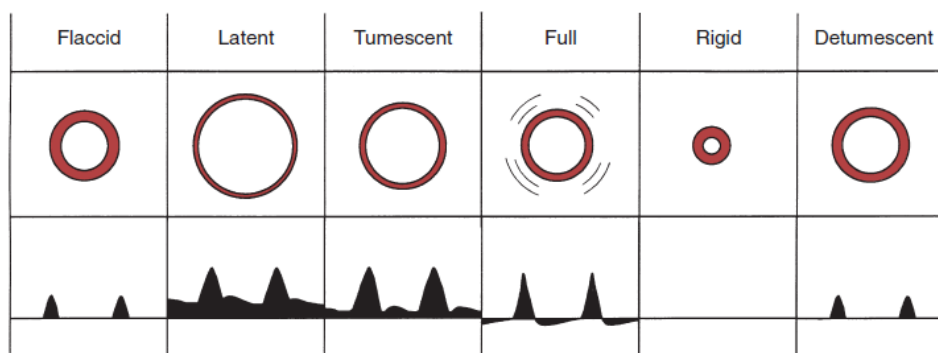


Figura 9. Esquema Schwartz ecografía peneana (331).

Entre los hallazgos anatómicos podemos observar la presencia de calcificaciones p placas frecuentes en la enfermedad de La Peyronie. También alteraciones en las arterias como calcificaciones que son habituales en pacientes con aterosclerosis o diabetes.

En el caso de patología veno-oclusiva, se observa un flujo arterial adecuado y presencia de flujo diastólico persistente. El criterio diagnóstico primario para diagnosticar una insuficiencia arterial, es una velocidad pico sistólica menor a 35cm/s (332). Los criterios diagnósticos secundarios incluyen el fallo en la dilatación de la arteria cavernosa, visualización directa de una estenosis, jets de alta velocidad y pulso amortiguado secundaria a una estenosis arterial proximal. Cuando la VPS es menor de 25cm/s se considera la DE como enfermedad aterogénica.

La ecografía sobre pene flácido puede tener valor para la detección de DE aterogénica con la simple medición del la velocidad sistólica máxima, con un corte para el diagnóstico diferencial de 8,2-8,9cm/s (333).

- **Cavernosografía y caversonometría.** Estudios que se realizaba frecuentemente en el pasado para el diagnóstico de la DE. La caversonometría consiste en la inyección intracavernosa de PGE1, posterior infusión de una solución fisiológica y la monitorización de la presión cavernosa evaluando el sistema de flujo de salida del pene, por lo que en pacientes con disfunción veno-oclusiva se aprecia la incapacidad de aumentar la presión intracavernosa o una caída rápida tras suspender la infusión (334).

La cavernosografía se basa en la infusión de contraste radiológico en los cuerpos cavernosos, después de la erección inducida por vasodilatadores locales, para visualizar puntos de escape venosos (335).

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 o en la programación de cirugías reconstructivas, permitiéndonos hacer un diagnóstico diferencial con rotura de la vena dorsal superficial o la enfermedad de Peyronie (336).

#### **1.5.4.2. Estudios sobre la erección espontánea.**

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

**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 dispositivos que permiten registrar y evaluar en número de episodios eréctiles, la duración, la rigidez peneana máxima y la tumescencia (cambio circunferencial de calibre). De forma normal, se tienen entre 4 y 6 episodios involuntarios durante un ciclo de 6 a 8 horas, generalmente asociado a la fase REM (rapid eye movement) del sueño.

El sistema más utilizado es el RigiScan® implementado por Bradley en 1985 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 (337). Este sistema, usado para el diagnóstico de causa psicógena, ha sido utilizado para investigar sobre las causas subyacentes o para evaluar respuestas a tratamientos (338) Otros sistemas de medición han sido diseñados con el mismo propósito, como el uso de tiras plásticas, previamente calibradas, que se rompen sucesivamente según la tracción realizada por el pene erecto (339).

**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 presencia de erecciones descarta origen orgánico, sin embargo, la ausencia de las mismas no descarta el origen psicológico ni el orgánico (340).

## **2.Tratamiento de la disfunción eréctil**

El abanico terapéutico para la disfunción eréctil es amplio y con un carácter interdisciplinar basado en la corrección de riesgos modificables, tratamientos orales, locales y quirúrgicos. Las diferentes opciones se barajan atendiendo a las necesidades y preferencias del paciente, proponiendo un plan terapéutico dirigido a objetivos. Estas preferencias, junto con la facilidad de administración, el costo, la invasividad o reversibilidad de las terapias generó un consenso en 1999 para el tratamiento de la Disfunción Eréctil (341).

En este documento de consenso, además de hacer especial hincapié en la necesidad de apoyo emocional y empatía por parte del profesional, se propone un algoritmo de evaluación y tratamiento para la DE basado en seis etapas que constan, a su vez, de *proceso, acciones y resultados* específicos. Debe ir acompañado de evaluación y seguimiento, así como educación sanitaria y comunicación con el paciente. Esta metodología para el abordaje de la DE ha sido abalada por otros grupos y profesionales (342).

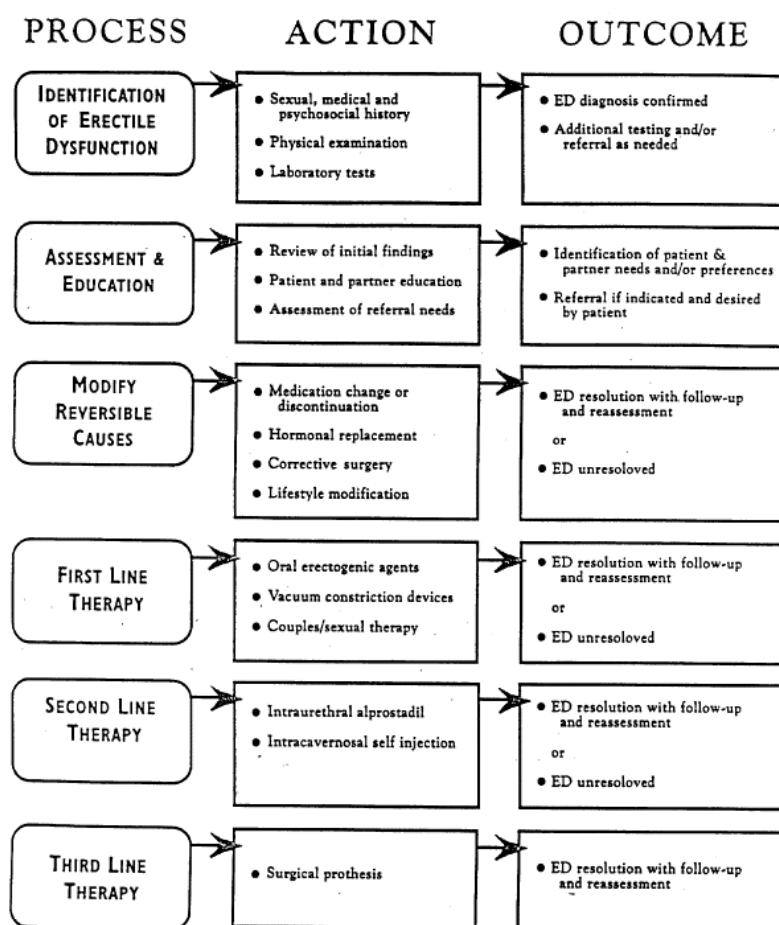


Figura 10. Algoritmo para la toma de decisiones en la evaluación y el tratamiento de la DE (343).

Los planes terapéuticos variarán atendiendo a las preferencias del paciente y pareja, indicaciones clínicas y contraindicaciones. Con el objetivo de proporcionar un enfoque equilibrado, los expertos nos proponen tres principios de la medicina sexual sobre los que sustentar estos planes terapéuticos (Hatzichristou, D.; Paraskevi-Sofia, K.; Banner, L.; Stanley, A.; Lonnee-Hoffmann, R.; Dennerstein, L.; Rosen, R.):

- Principio 1: adoptar un marco centrado en el paciente, atendiendo a las competencias del mismo.
- Principio 2: aplicar los principios de medicina basada en la evidencia en el diagnóstico y planificación del tratamiento.
- Principio 3: utilizar un marco de gestión similar en hombres y mujeres

Escalones de tratamiento:

- Primer escalón: cambiar estilos de vida, hábitos tóxicos y factores de riesgo modificables así como consejo y educación sexual. Deben preceder o acompañar a otros tratamientos. Hay autores que entienden este escalón como terapia transversal y proponen desde el inicio fármacos orales (344). Segundo escalón: los fármacos de primera línea son los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5).
- Tercer escalón: fármacos intrauretrales, tópicos o intracavernosos.
- Cuarto escalón: cirugía vascular o protésica.

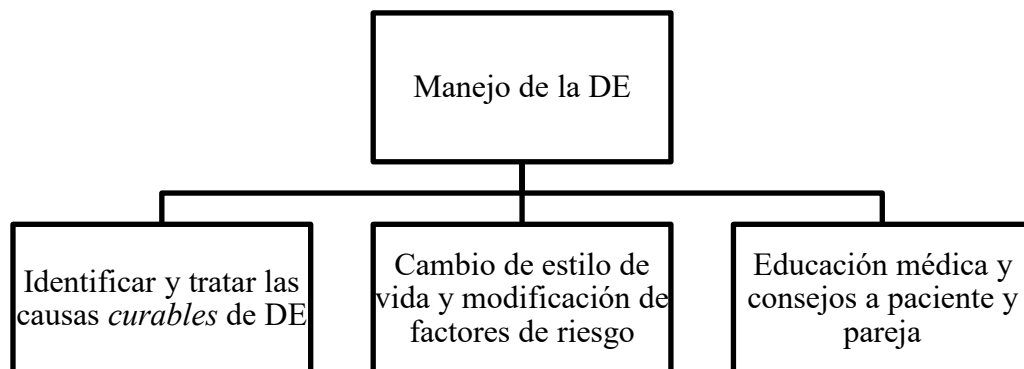


Figura 11. Adaptación de algoritmo de gestión de la DE (344).

Es importante considerar la DE como un síntoma centinela de patología endotelial y que puede ponernos de manifiesto una insuficiencia coronaria que en el futuro podría ocasionar un infarto de miocardio (345).



## **2.1.Actuaciones no farmacológicas**

### **2.1.1.Consejo y educación sexual**

La consulta con el paciente y el establecimiento del plan terapéutico debe atender a las preferencias y expectativas del paciente, así como marcar los objetivos a tratar resultantes de la patología que refiere el paciente. Se debe facilitar un proceso de toma de decisiones informando de las diferentes opciones terapéuticas tanto médicas como no médicas, ventajas e inconvenientes y riesgos que pueden derivarse (346). Todo ello enmarcado en las indicaciones clínicas con evidencia y seguridad del paciente. Debemos atender a la situación de la pareja e implicar en el proceso terapéutico. La educación sexual, junto con las modificaciones del estilo de vida, debe ser un eje transversal en el seguimiento y revisiones del paciente.

### **2.1.2.Modificación del estilo de vida**

Patologías como la diabetes, enfermedades cardiovasculares o metabólicas constituyen un factor de riesgo para padecer DE. Muchos de ellos pueden prevenirse o establecer un tratamiento dirigido a ellos. El control de estos factores modificables podría prevenir el desarrollo de DE y optimizar el estado de salud en cuanto a afecciones cardiovasculares y metabólicas en general (347).

#### **2.1.2.1.Factores de Riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)**

La DE supone un factor de riesgo temprano y modificable para la enfermedad cardiovascular, suponiendo también un factor de riesgo independiente para la mortalidad y morbilidad asociada (84), (83), (348).

Se estima un promedio de diferencia de tiempo entre la manifestación de la DE y la ECV de 2 a 5 años (349), (33), y la DE debe constituir un punto de partida en el estudio de otros factores de riesgo cardiovascular por el propio reconocimiento de los pacientes frente a otros síntomas y signos no reconocibles por la población general (350), (87).

Otros factores de riesgo asociados a la ECV y la DE, como el control glucémico en pacientes diabéticos, se ha relacionado con la prevalencia de DE, que es mayor en aquellos pacientes con controles glucémicos pobres (351). Un mejor control de presiones arteriales en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial también supondría una

menor prevalencia de DE (352) aunque debemos tener en cuenta el efecto negativo que algunos fármacos antihipertensivos pueden tener sobre la esfera sexual (303).

#### **2.1.2.2.Obesidad**

La obesidad parece ser un factor de riesgo aislado para el desarrollo de DE (91). El cambio en los estilos de vida al menos dos años, tiene un impacto positivo en la función sexual en al menos un tercio de los varones obesos con DE atendiendo a las puntuaciones IIEF (347).

Cambios en la dieta, como la ingesta de flavonoides, frutas y verduras podría disminuir el riesgo de padecer DE (353). El papel de la modificación del estilo de vida ha ganado apoyo en revisiones y metaanálisis, suscribiendo 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 (354), (355), (356).

#### **2.1.2.3.Ejercicio físico**

En el estudio MMAS se relacionó la asociación entre ejercicio y DE involucrando el sedentarismo con una mayor probabilidad de padecer DE. Además este estudio fue el primero en recomendar la intervención sobre los estilos de vida de manera precoz puesto que los cambios en pacientes con edad superior tenían menos impacto (91).

La actividad física frecuente está inversamente asociada con la DE. Varones que corrieron durante 90 minutos por semana o hicieron actividad al aire libre 180 minutos por semana presentaron una reducción del 30% en el riesgo de desarrollar DE (357). En cuanto al deporte en bicicleta, se describe que puede ocasionar DE por compresión de los nervios y las arterias pudendas. Presumiblemente, la compresión perineal que ocasiona el sillín convencional de la bicicleta puede producir disfunción neurogénica y un descenso del flujo de las arterias cavernosas y la oxigenación del tejido cavernoso (358), aunque faltan estudios prospectivos en esta área de estudio, se recomienda el cambio de posición sobre la bicicleta, el cambio del tipo y ángulo de sillín, así como considerar la relación riesgo-beneficio de la actividad, puesto que mejora la salud cardiovascular (359).

#### **2.1.2.4. Tabaquismo**

En España el estudio EDEM demostró una asociación entre el consumo de tabaco y la DE, relacionado con el número de cigarrillos y el tiempo fumando (OR de 2,5 para los fumadores de más de 40 cigarrillos al día) (30). También los hombres no fumadores pero expuestos al humo del tabaco –fumadores pasivos- presentaron un moderado aumento del riesgo de desarrollo de DE aunque no estadísticamente significativo (360). Se ha descrito, mediante un estudio prospectivo un beneficio en cuanto a la función eréctil en pacientes que dejar de fumar. Tras un año de seguimiento de pacientes exfumadores frente a fumadores, se identificó una mejoría de la erección en un 25% de los pacientes exfumadores pero en ninguno de los fumadores activos, extendiéndose esta mejoría a largo plazo (361).

#### **2.1.2.5. Depresión y tratamientos antidepresivos**

Siendo firme la asociación entre depresión y DE es difícil distinguir entre la causa y el efecto, es decir, si la ED causa la depresión o es la depresión la que causa la DE en un paciente. La terapia farmacológica para la depresión se asocia a una alta prevalencia de DE. Al igual que ocurre con la HTA y los fármacos hipertensivos, este efecto secundario puede afectar al cumplimiento de la terapia y su beneficio terapéutico. Además pueden aparecer otras alteraciones en la eyaculación o pérdida de la libido (356).

### **2.2. Tratamientos etiológicos**

#### **2.2.1. Psicoterapia**

Actualmente se debe considerar la psicoterapia como primera actuación en pacientes con DE psicógena. Pero la relación e implicación que tiene la DE en los aspectos psicosociales del afectado y de la pareja, impulsa a la transversalidad de estas terapias sea cual sea la etiología. A pesar de establecer un tratamiento médico, estos aspectos de la vida interior del hombre no deben ignorarse y debe atenderse estas preocupaciones personales e interpersonales (132).

Actualmente la terapia psicosexual comprende una gran variedad de intervenciones: reducción de ansiedad, enfoque sensorial, terapia interpersonal, terapia conductual-cognitiva, educación sexual, terapia en pareja, entrenamiento de habilidades

sexuales, etc. Se recomienda un modelo biopsicosocial con el objetivo de comprender los factores que predisponen la disfunción sexual (362). Partiendo de la limitación en esta área en el que faltan investigaciones y resultados que documenten la metodología y eficacia de estas terapias, los resultados que actualmente se recogen son variables. Puede ser efectiva en pacientes con DE psicógena resultado de eventos vitales que conllevan ansiedad, deterioro en relaciones interpersonales, divorcio, muerte o pérdida de salud de pareja o fracaso profesional. En cambio aquella de larga evolución no respondería bien a la terapia (362), (363).

### **2.2.2. Tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona (TST)**

La terapia hormonal sustitutiva con testosterona (TST) está dirigida al tratamiento de la sintomatología derivada del descenso de niveles de andrógenos en el hipogonadismo. Por tanto, el objetivo del tratamiento es restaurar los niveles fisiológicos de testosterona (364) alcanzando los valores de referencia diariamente e intentar simular el patrón diurno normal, aunque en su evaluación se atenderá especialmente a los resultados clínicos.

#### **2.2.2.1. Estudio**

La evaluación de los niveles séricos de testosterona antes y después del tratamiento es imperativa. Se debe descartar en primer lugar la insuficiencia testicular primaria de origen endocrinológico y valorar el riesgo cáncer de próstata (tacto rectal y determinación de PSA sérico). A la historia general y sexual debemos añadir una prueba analítica con el PSA, hemograma, glucosa, perfil hepático y lipídico y en ocasiones estudios de fuerza muscular o de densidad ósea (139).

#### **2.2.2.2. Contraindicaciones**

La incertidumbre sobre la seguridad de esta terapia en pacientes con antecedentes o riesgo de cáncer de próstata y alteraciones cardiovasculares constituyen las dos principales preocupaciones ante la indicación de la TST. Las contraindicaciones para el uso de la testosterona incluyen las siguientes (365).

- Antecedente de cáncer de próstata o mama.
- Exploración prostática mediante tacto rectal con induración o nódulo no estudiado.

- PSA superior a 4ng/ml.
- Sintomatología de Tracto Urinario Inferior grave (cuestionario IPSS superior a 19).
- Hematocrito superior a 50%.
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva mal controlada.

Pero estas contraindicaciones clásicas se han cuestionado. Algunos estudios no han demostrado un aumento de la progresión del cáncer de próstata en pacientes tratados previamente con cirugía, radioterapia o incluso en pacientes con protocolo de vigilancia activa. Estos pacientes podrían ser candidatos a TST después de un intervalo prudente y sin objetivar recidiva o cáncer residual (365).

Relativo a la Sintomatología de Tracto Urinario Inferior, en contraposición con la creencia histórica, estudios han demostrado una mejoría de la sintomatología de vaciado en pacientes tratados con testosterona (366). La evidencia científica actual considera que no hay un aumento de riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a terapia con TST y podrían aparecer incluso efectos beneficiosos (365), (367).

### **2.2.2.3. Preparaciones farmacéuticas de testosterona.**

Para el tratamiento del hipogonadismo existen diferentes preparaciones de testosterona que se diferencian en sus formulaciones, dosis, farmacocinética y en las vías de administración: intramuscular, subcutánea, transdérmica (gel y parches) y oral (139).

- Formulaciones orales. Encontramos la metiltestosterona, mesterolona y undecanoato de testosterona. La administración de estos fármacos es cómoda pero el primer paso del metabolismo hepático inactiva el mismo, por lo que es difícil asegurar niveles sanguíneos sostenibles con formulaciones orales. Algunas formulaciones presentan alta toxicidad hepática.
- Formulaciones bucales. La absorción de la testosterona se realiza a través de la mucosa oral evitando el paso intestinal y la inactivación hepática. Se aplica dos veces al día.
- Formulaciones transdérmicas. Proporcionan estabilidad y niveles séricos durante 24 horas. Suelen ser caras, presentando riesgo de transferencia y causas irritación

en la zona de aplicación. Están disponibles tanto en parches como en gel hidroalcohólico, diseñados para absorber entre 5 y 10 mg al día.

- Formulaciones subcutáneas. Entre las ventajas que introdujeron las formulaciones subcutáneas encontramos un mantenimiento de los niveles séricos más uniforme y sin picos y evitar riesgo de transferencia. Ofrecen un depósito de acción prolongada y la implantación subcutánea es cada 3 o 6 meses. No están disponibles en todos los países.
- Formulaciones intramusculares. En estas formulaciones se establece un pico suprafisiológico de testosterona durante las primeras 48-72 seguido por una disminución exponencial a niveles subfisiológicos en 10-14 días. La frecuencia de administración varía según el fármaco.

#### **2.2.2.4. Seguimiento.**

Debe hacerse una evaluación de la eficacia del tratamiento a los 3 y 6 meses y posteriormente anual. Los efectos en el apetito sexual, la eyaculación y la erección pueden aparecer a las 3 semanas o necesitar meses de tratamiento. Los efectos sobre la calidad de vida y el estado de ánimo suelen ser detectables en un mes (368). Junto la valoración clínica de la terapia sustitutiva, debemos descartar alteraciones prostáticas, hepáticas y detectar efectos adversos. Los potenciales efectos adversos de la terapia con andrógenos son: eritrocitosis, apnea del sueño, sintomatología de tracto urinario inferior, acné, ginecomastia y riesgo de progresión de cáncer de próstata (126).

#### **2.2.2.5. Beneficios de la TST sobre la esfera sexual**

El tratamiento con testosterona debe considerarse como primera línea en aquellos pacientes con causa orgánica, primaria o secundaria, de hipogonadismo. Este tratamiento mejora las erecciones nocturnas, frecuencia y rendimiento en las relaciones sexuales y una mejora de la puntuación en el cuestionario IIEF (369), (370), (321).

## 2.3. Tratamiento farmacológico vía oral

### 2.3.1. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Las fosfodiesterasas son un grupo de enzimas localizadas en diferentes órganos como el corazón, retina, próstata, glándula suprarrenal, pulmones o músculo liso. En el cuerpo cavernoso es la tipo 5 la predominante, aunque no es selectiva de este tejido lo que explica los efectos secundarios derivados de la inhibición. La enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) hidroliza el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en el tejido cavernoso del pene. La inhibición de la PDE5 evita la degradación de GMPc a GMP aumentando los niveles y la respuesta celular. Esto genera un aumento del flujo arterial, la relajación del músculo liso con un efecto vasodilatación y finalmente la erección del pene (371).

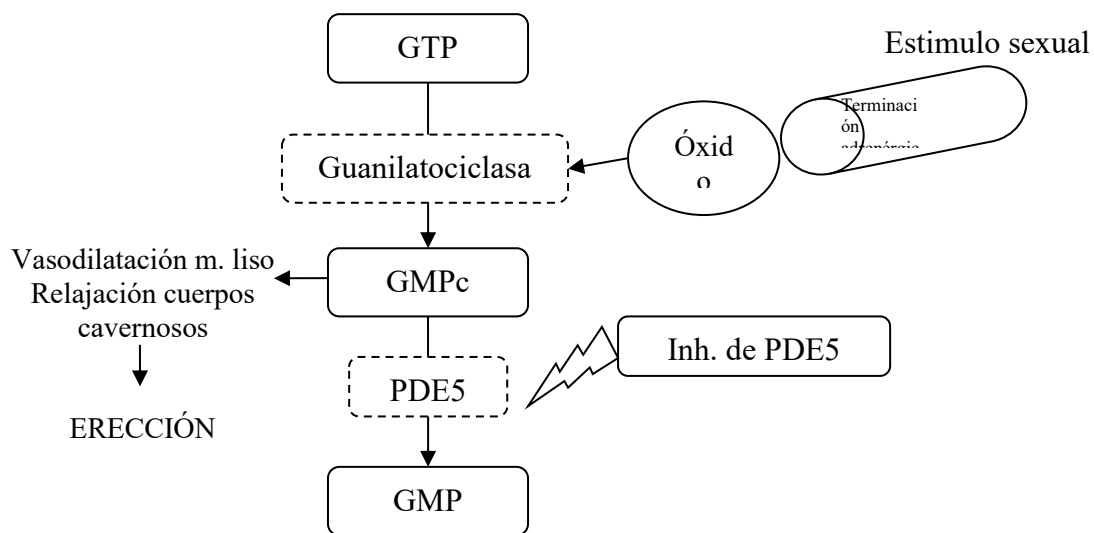


Figura 12. Esquema representativo del mecanismo de acción de los inhibidores de la PDE. Colección personal.

La Agencia Europea del Medicamento aprobó cuatro inhibidores selectivos de esta enzima para el tratamiento de la DE: sildenafil, tadalafilo, avanafilo y vardenafilo (344).

### 2.3.1.1. Tipos de inhibidores de la PDE5

#### 2.3.1.1.1. Sildenafil

Fue el primer IPDE5, se comercializó en 1998 (Viagra, Pfizer, Nueva York). La dosis inicial recomendada es de 50mg, siendo efectivo pasados 30-60 minutos tras la administración (372) y durando el efecto hasta 12 horas (373). Este inhibidor selectivo presenta una alta afinidad por la PDE5 requiriendo bajas concentraciones para ejercer un 50% de inhibición, IC50 con concentraciones de 3,5-3,9 nmol/l (374).

Los acontecimientos adversos son leves y autolimitados con su utilización continua y la tasa de abandonos es similar a la de placebo (Langtry and Markham 1999). Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea (13,4%), rubor (13,1%), dispepsia (5%), sensación de mareo (2,6%); rinitis (2,4%) y alteraciones en la visión como mayor percepción de brillo o visión azul (4,4%) (375).

El tratamiento con sildenafil ha reportado beneficios frente a placebo en la función eréctil en cualquier grupo de edad, la función orgásmica, satisfacción en el coito, deseo sexual y satisfacción general (376).

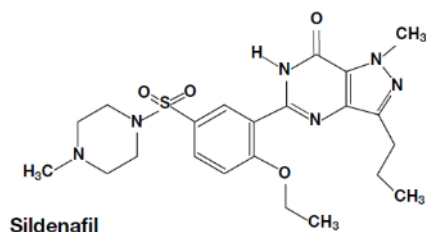


Figura 13. Estructura química del Sildenafil (367).

#### 2.3.1.1.2. Tadalafil

Comercializado en 2003 (Cialis, Lilly LLC, Indianapolis), fue el segundo IPDE5 comercializado. Su farmacocinética difiere del anterior: es efectivo a los 30 minutos tras su administración, máxima después de 2 horas y puede mantenerse hasta 36 horas después. Su absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos. En lo relativo a la posología, se administran 10 o 20mg a demanda o una dosis diaria de 5mg (377). El perfil farmacocinético, donde destaca la mayor vida media, permite que tenga eficacia a las 24 o 36 horas de su administración lo que admite un uso pautado diario en lugar de a demanda (378). En este sentido se desarrolló el estudio europeo SURE en el que se comparó el uso demanda frente a pautas de 3 veces por semanas en pacientes diabéticos.



Este último grupo demostró presentar eficacia y sin aumento de efectos secundarios, y con una preferencia del 57,2% de los pacientes ante la pauta de 3 veces por semana (379).

Los efectos adversos son leves y autolimitados y la tasa de abandono es similar a placebo. Los más frecuentes son cefaleas (14%), dispepsia (10%), mialgia (5%), dolor de espalda (6%), rubor facial (4%) y rinitis (5%) (380).

Este fármaco, en su posología de 5mg cada 24 horas, también ha demostrado utilidad en el tratamiento de la sintomatología de tracto urinario inferior, por lo que puede ser de utilidad en el tratamiento de estos síntomas concomitantes con DE (381).

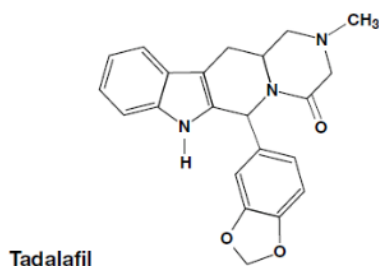


Figura 14. Estructura química del tadalafilo (382).

### 2.3.1.1.3. Vardenafilo

Fue el tercer IPDE5 comercializado, en 2003 (Levitra, Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Alemania). Con una afinidad frente a PDE5 entre 0,11 y 0,7, es eficaz desde 30 minutos después de su administración y su efecto disminuye con comidas copiosas y grasas al igual que el sildenafil. Presenta una semivida de 4 horas alcanzando la máxima concentración en menos de 1 hora. La dosis recomendada es de 10mg a demanda, pudiendo incrementar (20mg) o reducir (5mg) atendiendo a la eficacia y tolerabilidad. El dolor de cabeza es el efecto secundario más frecuente, seguido por el rubor facial o la rinitis. No se han reportado casos de alteraciones de la visión (383) Se dispone de formulación bucodispensable que puede ser atractivo para los pacientes. En este caso su eficacia no se ve afectada por la toma de alimentos y muestra una mejor biodisponibilidad en comparación con los comprimidos recubiertos con película (384).

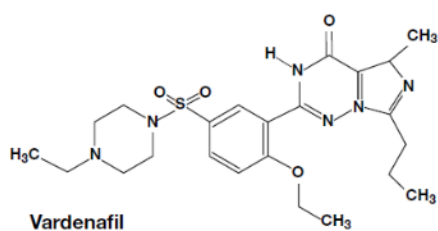


Figura 15. Estructura química del vardenafil (382).

#### 2.3.1.1.4. Avanafil

Aprobado por la FDA en 2012 (Stendra, Vivus Inc., Mountain View, California) y por la EMA en 2013. Farmacocinéticamente se caracteriza por su absorción rápida tras la administración oral, consiguiendo las concentraciones máximas a los 30-45 minutos tras la administración. Dichas concentraciones pueden verse alteradas por la ingesta de comidas copiosas y ricas en grasa. Tiene una alta selectividad sobre la PDE5 suponiendo una ventaja atendiendo a los efectos adversos. La dosis inicial recomendada es de 100mg pudiendo incrementarse (200mg) o disminuir (50mg) según la tolerabilidad y la eficacia del fármaco. La frecuencia máxima de dosificación recomendada es una vez por día. Los ajustes de dosis no se justifican en función de la función renal, la función hepática, la edad o el sexo.

Los efectos adversos han sido bien tolerados, generalmente dosis dependiente. El más frecuente fue la cefalea, seguido del rubor facial o la rinorrea. Es infrecuente la dispepsia o la fatiga. El abandono del tratamiento fue similar a placebo (385).

#### 2.3.1.1.5. Otros inhibidores PDE5

**Udenafil.** 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. Presenta concentraciones máximas a los 60-90 minutos tras su administración oral y un tiempo medio de 11 a 13 horas. Debido a su efecto de larga duración puede ser administrado con dosis diaria o a demanda. En cuanto a efectos adversos los más frecuentes es el rubor facial y la cefalea, siendo un fármaco bien tolerado y seguro (386).

**Mirodenafil.** Al igual que el anterior, el Mirodenafil está comercializado en Corea bajo el nombre de Mvix. La dosificación es de 50 o 100mg vía oral, con una absorción rápida y alcanzando concentraciones máximas en plasma de 0,67 a 1,5 horas.

El tiempo medio es de 1,32 a 3 horas. Su IC50 para PDE5 es de 0,34 nmol, por lo que presenta una afinidad mayor que otros de su grupo como el sildenafilo, aunque no representa una mejora en el efecto clínico. Los estudios reportan buena tolerabilidad con efectos secundarios leves como el enrojecimiento facial o la cefalea (387).

**Lodenafilo.** Este IPDE5 ha sido desarrollado en Brasil. Cualitativamente, el perfil de tolerabilidad es similar al sildenafilo y vardenafilo, con efectos secundarios que incluye rinitis, dolor de cabeza, enrojecimiento, mareos y alteraciones en la visión (388).

**SLx-2101.** Su metabolito activo es el SLx-2081. Una de sus ventajosas características sería su larga duración, alcanzando las 36-48 horas tras la ingesta de la dosis. Los efectos adversos frecuentes reportados en los ensayos son el dolor de cabeza y los efectos visuales, presentando por tanto un fármaco con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. En los ensayos en fase II han demostrado resultados prometedores en el tratamiento de la hipertensión (389).

### 2.3.1.2. Características farmacocinéticas de Sildenafil, Tadalafil, Vardenafilo y Avanafilo

Parámetro	Sildenafil	Vardenafilo	Tadalafil	Avanafilo
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	450	378	20,9	2153
<b>T<sub>max</sub></b> (h)	0,8	0,7 – 0,9	2	0,3 – 0,5
<b>Inicio acción</b> (min)	15-60	15-60	15-120	15-60
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	3-5	4-5	17,5	3-5
<b>Biodisponibilidad</b>	40%	15%	No comprobado	30%
<b>¿Se reduce la absorción con comidas grasas?</b>	Sí	Sí	No	Sí
<b>Dosis recomendada</b>	25, 50, 100mg	5, 10, 20mg	5, 10, 20mg	50, 100, 200mg
C <sub>max</sub> : concentración máxima; T <sub>max</sub> : tiempo hasta la concentración plasmática máxima; T <sub>1/2</sub> : semivida de eliminación plasmática				

Tabla 13. Comparación de los cuatro IPDE5 actualmente disponibles en Europa. (390)

### 2.3.1.3.Efectos secundarios de los inhibidores de la PDE5.

<b>Efectos adversos inhibidores PDE5</b>				
<b>Acontecimiento adverso</b>	<b>Sildenafil</b>	<b>Tadalafilo</b>	<b>Vardenafilo</b>	<b>Avanafilo</b>
<b>Cefalea</b>	12,8%	14,5%	16%	9,3%
<b>Sofocos</b>	10,4%	4,1%	12%	3,7%
<b>Dispepsia</b>	4,6%	12,3%	4%	Poco común
<b>Congestión nasal</b>	1,1%	4,3%	10%	1,9%
<b>Mareos</b>	1,2%	2,3%	2%	0,6%
<b>Anomalía de la visión</b>	1,9%		<2%	No
<b>Dolor de espalda</b>		6,5%		<2%
<b>Mialgias</b>		5,7%		<2%

Tabla 14. Efectos adversos comunes de los IPDE5. Adaptación de declaraciones de la EMA (391).

### 2.3.1.4.Elección del inhibidor PDE5

No hay estudios multicéntricos, doble o triple ciego en los que se compare la eficacia o preferencia de los pacientes. Los diferentes fármacos IPDE5 han demostrado una eficacia y tolerabilidad equivalentes en los ensayos clínicos, sin poder comparar los ensayos clínicos de los mismos por el diseño particular que les avala individualmente. En general, estos fármacos resultan eficaces llegando a presentar tasas de relaciones sexuales exitosas de aproximadamente el 70% (392).

Cada medicamento aprobado atrae a diferentes pacientes por sus características farmacocinéticas y efectos secundarios. Por ejemplo, el sildenafil y vardenafilo tienen tiempos de inicio relativamente cortos frente al tadalafilo cuyo inicio es más insidioso pero su efecto se prolonga más en el tiempo. Los tratamientos de inicio más cortos son mejores para los pacientes que desean un tratamiento a demanda frente a los pacientes que no desean actividades programadas donde la administración diaria podría suponer una buena opción (393).

Factores como la asociación a comida o alcohol, los efectos secundarios, la frecuencia del coito o el coste de las terapias son aspectos que pueden influenciar sobre el paciente a la hora de decantarse por un fármaco u otro.

### **2.3.1.5. Uso a demanda o crónico de los inhibidores PDE5**

Debido a las características farmacocinéticas de estos fármacos, la mayoría de los IPDE5 presentan una semivida en plasma relativamente corta por lo que presentan preferencia de toma a demanda. Esto conlleva una planificación de la relación sexual, lo que puede suponer un lastre psicológico relacionado con la vivencia sexual. En el estudio FEMALES (310) se encuesta a parejas de varones con DE reportando una mayor frecuencia sexual por la noche (40-50% de los encuestados), aunque se mantiene un tercio de parejas sin preferencia en cuanto al momento del día y dos tercios no presentan preferencia relacionada con días de semana o fin de semana.

La dosificación diaria presenta la ventaja de eliminar una predisposición temporal, satisfaciendo la espontaneidad y evitando la planificación. Las características farmacocinéticas del tadalafilo permiten una administración diaria de este fármaco al permitir niveles plasmáticos continuos. La semivida plasmática de este IPDE5 es de 17,5 horas y ha demostrado favorecer la erección hasta 36 horas tras la administración oral (378).

Estudios aleatorizados y doble ciego han puesto de manifiesto la eficacia clínica y la tolerabilidad de la dosificación diaria de tadalafilo frente a placebo. Porst et al. (394) en 2006 demuestra con una n=268 una mejora de la función eréctil con pautas diarias de tadalafilo 5mg y 10mg, con una tasa de éxito en sus relaciones del 67 y 73% respectivamente, aunque no se obtienen diferencias entre ambas dosificaciones en el cuestionario IIEF que asciende a 22,8 en ambas frente a 15 en pacientes con placebo. Otro estudio de similares características pero testando la dosificación diaria de 2,5 y 5mg mejoraron sus relaciones exitosas en un 50 y 62% respectivamente. Ambos grupos presentaron mejoras en el cuestionario IIEF de 19,2 y 21,9 respectivamente (395).

La administración diaria de tadalafilo también ha sido estudiada en pacientes diabéticos, mejorando la tasa de relaciones satisfactorias y las puntuaciones IIEF (396).

Al comparar el uso a demanda de tadalafilo y su dosificación diaria en un estudio aleatorizado con una muestra de 145 varones, se describió una mayor puntuación de IIEF y tasa de éxito en coito en el tadalafilo diario frente a la toma a demanda (397).

El efecto de los IPDE5 sobre el NO edotelial ha generado estudios que relacionen la toma de estos fármacos con mejoras en función endotelial de pacientes con riesgo

cardiovascular, demostrándose en modelo animal (397), (398), (399), (400). Otros estudios revelaron que el tratamiento crónico con tadalafilo o sildenafil mejoró la capacidad de respuesta endotelial con un efecto mantenido tras su suspensión, aunque no se conoce aún el tiempo que mantiene estos efectos beneficiosos (401), (402).

En un estudio se valora la posibilidad de combinar dos IPDE5. Por un lado el tadalafilo 5mg al día y añadiendo sildenafil 50mg a demanda. Este estudio no reporta incidencias y aumento de efectos adversos en la terapia combinada frente a monoterapia e incrementa las puntuaciones de IIEF-5 especialmente en aquellos pacientes que refieren DE moderada o grave (403).

### **2.3.1.6. Seguridad cardiovascular de los inhibidores PDE5**

Aunque la seguridad de estos fármacos está abalada por numerosos estudios, se debe tener en cuenta los riesgos cardiovasculares que conllevan la actividad sexual y las interacciones medicamentosas de estos fármacos. No se ha demostrado un aumento de mortalidad o incremento de las tasas de infarto de miocardio (404), (405). Tampoco se ha objetivado progresión de enfermedad en pacientes con patología coronaria o insuficiencia cardíaca conocida. No se han visualizado alteraciones en la contractilidad cardíaca, gasto cardíaco ni el consumo de oxígeno en el miocardio e incluso el sildenafil o tadalafilo han demostrado mejorar la oxigenación arterial en pacientes con hipertensión arterial pulmonar al tener actividad también sobre la circulación pulmonar optimizando el cociente ventilación/perfusión (406), (407).

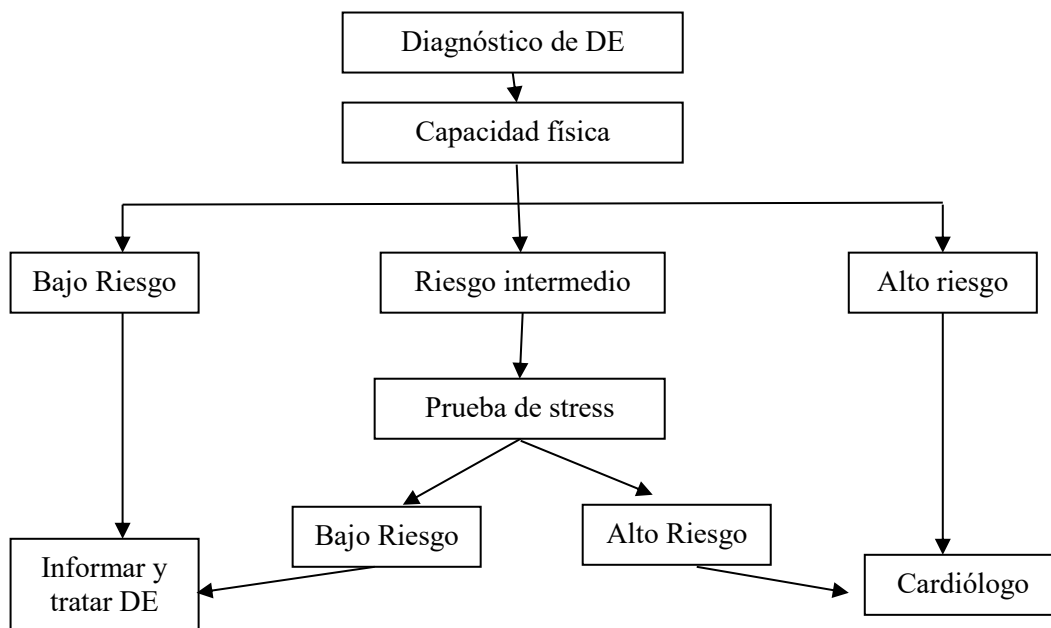
La principal contraindicación para el uso de IPDE5 es el uso concomitante de nitratos, puesto que elevan la producción de GMPc y los inhibidores de la fosfodiesterasa disminuyen su degradación. La combinación generaría una acumulación de GMPc con un riesgo de disminución de la presión arterial. Podemos encontrar diferentes fármacos que contienen nitrito o nitrato como nitrito de sodio, nitrato de amilo (puede usarse para las intoxicaciones por cianuro pero habitualmente es usado con fin recreativo), trinitrato de glicérido o nitroglicerina (administración sublingual, oral, transdérmica, percutánea, intravenosa...), mononitrato de isosorbida (oral) o dinitrato de isosorbida (sublingual, oral, intravenosa). En pacientes que hayan tomado nitrato en cualquiera de sus formas deben abstenerse durante 2 semanas de la administración de IPDE5. En caso de haber tomado un IPDE5 y presentar clínica de angina, subsidiaria de forma habitual a nitratos, deben evitar el uso de estos hasta 24 horas después de tomar vardenafilo o sildenafil y

48 horas para el tadalafilo. No existe ningún antídoto farmacológico para la interacción del inhibidor de la PDE5 / nitrato.

Se recomienda precaución en el uso de IPDE5 en pacientes con obstrucción de flujo de salida del ventrículo izquierdo (como estenosis aórtica) o con pacientes con alteraciones vegetativas y afectación grave en su control de presión arterial (408):

- Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmia potencialmente mortal en los 6 meses previos.
- Pacientes con hipotensión en reposo (PA <90/50) o hipertensión (PA >170/100).
- Pacientes con angina inestable, angina con relaciones sexuales o insuficiencia cardiaca congestiva categorizada como Clase IV de la clasificación New York Heart Association.

El sildenafil es seguro en pacientes con cardiopatía moderada (II y III de la NYHA) además de eficaz y sin producir hipotensión clínica (409)



\*Capacidad física: la actividad sexual es equivalente a caminar 10 sobre llano o a subir enérgicamente 2 tramos de escaleras en 10 segundos.

\*Prueba de stress: protocolo de esfuerzo, ergometría.

Figura 16. Adaptación del algoritmo de manejo de Disfunción Eréctil en pacientes con enfermedad cardiovascular (410).

Se debe atender al tratamiento con fármacos antihipertensivos como IECA, ARA-2, Betabloqueantes, diuréticos o bloqueantes del calcio, ya que puede generar un descenso adicional de la presión arterial (410).

Los medicamentos alfa-bloqueantes son muy utilizados en el manejo de la sintomatología de tracto urinario inferior, concomitante en ocasiones con la DE. Son habituales la doxazosina, terazosina, alfuzosina y tamsulosina y pueden producir hipotensión ortostática. Se recomienda iniciar el IPDE5 cuando se haya estabilizado el tratamiento alfa-bloqueante y espaciar la toma de ambos fármacos en el día (411).

### **2.3.1.7. Manejo de los pacientes sin respuesta a inhibidores de la PDE5**

La ausencia de éxito en el tratamiento con IPDE5 se debe, principalmente, a dos posibles causas: la falta de eficacia del tratamiento o el uso incorrecto de estos fármacos. Es importante identificar la causa subyacente así como comprobar el correcto uso de la medicación:

- Estimulación sexual insuficiente o no adecuada, necesaria para la liberación de NO.
- Dosis del medicamento no adecuada
- No esperar el tiempo suficiente entre la toma del fármaco y el intento de coito. Se necesitan diferentes tiempos según el fármaco para obtener concentraciones plasmáticas máximas. Además, se debe tener en cuenta que estos fármacos retrasan su absorción generalmente con comidas grasas.
- Tiempo prolongado entre la toma de medicamento y estímulo sexual. Se debe tener en cuenta la vida media de estos fármacos, por lo que estimulaciones sexuales muy alejadas en el tiempo de la administración del IPDE5 podrían resultar infructuosas. La vida media de sildenafil y vardenafil es de aproximadamente cuatro horas, con ventanas de eficacia de 6 a 8 horas. La vida media de avanafil es de seis a diecisiete horas. Tadalafil tiene una vida media más larga de 17.5 horas, por lo que la ventana de eficacia es mucho más larga, aproximadamente 36 horas.
- Medicamentos sin licencia. Actualmente existe un mercado de falsificaciones de los IPDE5 cuya composición no está asegurada y la cantidad de fármaco activo se desconoce.



Además se ha comprobado que una correcta educación del paciente ayuda a conseguir respuesta eficaz de los IPDE5 sin respuesta previa aparente después de hacer hincapié en el momento de administración y la necesaria estimulación sexual (412), (413), (414), (415).

#### **2.3.1.7.1.Cambiar un inhibidor PDE5 por otro**

La diferencia entre las características farmacocinéticas de los IPDE5 hace que los pacientes puedan preferir y responder mejor a un fármaco que a otro. Esta estrategia puede considerarse antes de proponer otro tipo de fármacos como los intracavernosos.

En un estudio abierto y cruzado comparando sildenafil y tadalafilo (dosis a demanda) se identificó una preferencia de tadalafilo frente a sildenafil atendiendo a intentos sexuales, puntuación IIEF y efectos secundarios. Si bien se debe atender a las limitaciones del estudio donde no se identifica ninguna característica basal de las muestras que represente la diferencia de elección (416). También describen una preferencia de tadalafilo sobre otros IPDE5 como sildenafil o vardenafilo en una encuesta dirigida a varones japoneses que habían tomado un medicamento para la DE (417). Pacientes tratados primeramente con sildenafil y cambiando posteriormente a tadalafilo, mostraron su preferencia a continuar con el tadalafilo en una relación de 9:1 (418).

Otro estudio, ha sugerido la efectividad de vardenafilo en pacientes no respondedores a sildenafil, aunque debemos tener en cuenta que el diseño de este estudio no compara claramente ambos fármacos, si no determina a varones que no responden a sildenafil a través de historia clínica y sin investigar el porqué del fracaso terapéutico, y posteriormente se introduce en dos ramas, una con placebo y otra con vardenafilo (419).

Se puede considerar que los IPDE5 son fármacos seguros y eficaces. Las diferencias en la forma de administración, posología y características farmacocinéticas, así como los efectos secundarios supondrán una preferencia en el paciente.

#### **2.3.1.7.2.Ajuste de dosis**

Sildenafil, vardenafilo, tadalafilo y avanafilo se eliminan por metabolismo hepático a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450. La isoenzimas CYP2C19 y CYP2D6 también participan en el metabolismo del sildenafil. La CYP2C9 tiene implicación en el del vardenafilo y avanafilo (382).

Se deben considerar los medicamentos que actúan sobre la vía del CYP3A4, puesto que su inhibición afecta a la degradación metabólica de los IPDE5. Entre estos fármacos podemos señalar (382):

- Agentes anticoagulantes como Warfarina: a pesar de su actuación sobre CYP2C9 los estudios no han reportado un aumento del riesgo de sangrado tras la administración de sildenafil (420).
- Antidepresivos: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina como la fluoxetina o la fluvoxamina actúan como inhibidores del CYP3A4. Se recomienda comenzar con dosis bajas de sildenafil en pacientes tratados con fluvoxamina. No hay estudios específicos con tadalafil o vardenafilo pero se toman las mismas recomendaciones.
- La rifampicina y antiepilépticos como el fenobarbital, fenitoina o carbamazepina son inductores del CYP3A4, lo que incrementaría la degradación de los IPDE5 y reduce la exposición sistémica de los mismos. Pueden requerir mayores dosis de IPDE5 para surtir efecto.
- Agentes quimioterápicos como los antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina), antifúngicos azoles (ketoconazol, fluconazol, voriconazol) o antiretrovirales del grupo inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir) tienen efecto inhibidor del CYP3A4. Incrementan por tanto los niveles de IPDE5 en sangre, debiendo tomar la precaución de disminuir las dosis de estos fármacos. Se recomienda dosis máximas de 25mg de sildenafil en 48 horas. En el caso de vardenafino no exceder dosis de 2,5 o 5mg en 24 horas y tadalafino 10mg en 72 horas.

### **2.3.2. Apomorfina sublingual**

La apomorfina se desarrolló a principios del siglo XX encontrando indicaciones en la esfera psiquiátrica, y autorizada en 1999 (Uprima, TAO Pharmaceutical Products Inc, Lake Forest, Illinois) para el tratamiento de la DE. Es un derivado sintético de la morfina agonista dopaminérgico de acción central, que activa los receptores D1 y D2 a nivel del núcleo paraventricular del cerebro, pudiendo tener relevancia en el tratamiento de pacientes con DE no orgánica (421). Se cree que la acción se divide en dos fases a nivel de los núcleos paraventriculares (pre-erectil y erectil) y puede tener un efecto sobre el cuerpo cavernoso, generando el efecto de tumescencia en el pene (422).

La administración sublingual se caracteriza por su rapidez teniendo efecto en 10-20 minutos. Alcanza altas concentraciones en plasma y difunde correctamente por el tejido cerebral. Está aprobado en diversos países con dosis de 2 a 3 mg, recomendándose comenzar con dosis bajas aumentando si se requiere dependiendo de respuesta y efectos secundarios. Los principales efectos secundarios derivan de la respuesta vasovagal asociada (mareos, náuseas o hipotensión), aunque en las dosis óptimas es un fármaco bien tolerado (422).

Las tasas de eficacia (erección suficiente para penetración) están entre el 28,5% y el 55% (423), (424).

La apomorfina aumenta la función eréctil en pacientes con DE leve y moderada, con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. La eficacia es inferior a los IPDE5 (425) por lo que la apomorfina podría considerarse un tratamiento de segunda línea (422).

### **2.3.3.Otros fármacos de administración oral**

Se han propuesto otras opciones farmacológicas para el tratamiento de la DE con diferentes mecanismos de acción que conllevan erecciones. Sin embargo, la evidencia científica y las funciones clínicas asociadas a los mismos son insuficientes y poco claras.

#### **2.3.3.1.Fentolamina**

La fentolamina es un antagonista del receptor adrenérgico alfa de acción rápida. Un estudio con una muestra de 2000 pacientes, se administró dosis de 40 a 80 mg a demanda durante 13 meses y mostró mejoría en el cuestionario IIEF, en la satisfacción global y penetraciones vaginales exitosas. Se reportaron escasos efectos secundarios, principalmente congestión nasal y cefaleas (426).

#### **2.3.3.2.Clorhidrato de yohimbina**

Es un alcaloide derivado de la corteza del árbol *Pausinystalia johimbe*, ampliamente distribuido pero originario de la selva africana ecuatoriana. Hasta el lanzamiento de los IPDE5, era la sustancia más prescrita para el tratamiento de la DE.

Presenta un efecto a nivel central y periférico, bloqueando los receptores alfa y favoreciendo la vasodilatación. También puede tener un efecto sobre la síntesis de GMPc en el endotelio (427). Las tasas de eficacia varían desde ningún efecto (428) hasta un 71% de eficacia comparando con placebo. Un metaanálisis en el que se incluyen siete estudios de yohimbina mostró una clara superioridad de esta sustancia frente a placebo (429).

#### **2.3.3.3.L-arginina**

Es el precursor en la síntesis de óxido nítrico. Un número limitado de estudios ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento de la DE, con usos a altas dosis y prolongados en el tiempo (430), (431).

Se ha estudiado la combinación de L-arginina con otras sustancias con diferentes resultados:

- L-Arginina y yohimbina: su combinación presenta seguridad y tolerabilidad. Puntuales estudios describen eficacia en el tratamiento de la DE leve y moderada (432), (433).
- L-arginina y fentolamina. La combinación del bloqueo del receptor alfa-adrenérgico de la fentolamina con L-arginina o sildenafil podría representar una ventaja terapéutica en el tratamiento de la disfunción eréctil (434) L-arginina y adenosina monofosfato. Esta combinación parece ser bien tolerada y seguro para pacientes con DE leve y moderada, mostrando un incremento en la puntuación de los cuestionarios para la disfunción eréctil (435).

#### **2.3.3.4.Trazodona**

Actúa a nivel central en los receptores serotoninérgicos. Podría presentar eficacia en combinación con yohimbina pero no ha resultado eficaz en comparación con placebo (436). 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 (437).

#### **2.3.3.5.Maca andina**

La raíz del *Lepidium meyenii* se utiliza en los Andes como potenciador sexual y de la fertilidad desde hace siglos. Algunos estudios respaldan el efecto beneficioso subjetivo sobre la esfera sexual (438), (439), el número de ensayos y la calidad metodológicas de los existentes resultan limitados para obtener conclusiones firmes, por lo que la efectividad de esta planta sobre la DE es cuestionada (440).

#### **2.3.3.6.Ginseng rojo**

El ginseng rojo coreano podría resultar de utilidad en el tratamiento de la DE (441), (442).

## **2.4. Farmacoterapia tópica e intrauretral**

Se han investigado algunos fármacos de aplicación tópica tanto en el glande como en la piel del tronco del pene. El reto de este tipo de terapias es su absorción para superar las capas fasciales y túnica albugínea, capas gruesas de colágeno, y penetrar en los cuerpos cavernosos. Algunos fármacos estudiados han sido la nitroglicerina, gel de papaverina o el minoxidilo, aunque ninguno de ellos ha conseguido la aprobación para su uso debido a la eficacia limitada demostrada (443).

El tratamiento tópico con prostaglandinas ha tenido resultados más prometedores. La prostaglandina E1o alprostadilo, induce la relajación de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos al unirse a receptores específicos y generando una cascada que aumenta el AMPc en el tejido del cuerpo cavernoso junto con cambios en los flujos de calcio transmembrana (444). Estos fármacos se han combinado con potenciadores de la absorción transdérmica, aumentando los resultados frente a placebo (445).

Alprostadilo tópico tiene un perfil farmacológico favorable. Con Doppler láser, se ha objetivado una mejora de la microcirculación del glande tras la administración de este fármaco. La rigidez total se observa durante los primeros 10-12 minutos y dura una hora. Los metabolitos a nivel sistémico tras un pequeño periodo de tiempo son indetectables, lo que implica un bajo nivel de absorción sistémica o un metabolismo rápido, frente a la concentración local donde se detectan concentraciones máximas hasta una hora después de la aplicación (446).

En 1999 se publicó el primer ensayo en el que comparaba este tratamiento frente a placebo, mejorando la erección en el 67-75% de los sujetos, frente al 17% de los controles, sin presentar reacciones adversas graves (447). Posteriormente, se han realizado ensayos clínicos, estudios multicéntrico y metaanálisis que demuestran que la crema de alprostadil tópica es una terapia eficaz, siendo un tratamiento alternativo para la DE (448), (448).

La conexión vascular entre uretra y cuerpos cavernosos permite la transferencia del medicamento, posibilitando la administración intrauretral del alprostadilo (449). La aplicación de este preparado transuretral mejora la erección en el 59-78% de los pacientes con DE (450). En la revisión Cochrane, Urciuoli et al. comparó el uso de dosis de 125, 250, 500 y 1000 ug intrauretrales con placebo, concluyendo que este tratamiento puede

ser un tratamiento efectivo para lograr relaciones sexuales exitosas y calidad de la erección (451).

Al comparar estos fármacos con IPDE5, los estudios comparativos sugieren una mejor respuesta de los IPDE5 que la administración intrauretral de alprostadilo (452). La colocación de un anillo de constricción en la base del pene puede mejorar su eficacia (453). Es importante correcta técnica de aplicación para lograr mejor eficacia.

Es un fármaco seguro y bien tolerado. Los acontecimientos adversos más frecuentes son dolor en pene o uretra (25-43%) o hemorragia uretral (5%). Puede aparecer mareos secundarios a la disminución de la presión arterial (1-5%) e incluso síncope (0,4-3%) (444).

## **2.5. Inyecciones intracavernosas**

Virag demostró en 1982 la capacidad de inducir una erección en varones sanos inyectando papaverina directamente en el cuerpo cavernoso (454) 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 (455).

Los fármacos usados en la terapia intracavernosa son vasoactivos que producen relajación del músculo liso cavernoso y/o vasos arteriales permitiendo el flujo masivo de sangre y provocando la erección (394).

### **2.5.1. Inyecciones intracavernosas con un solo fármaco**

La aplicación intracavernosa de algunos fármacos se prescribe tanto para el estudio con Doppler de la DE como para su tratamiento.

#### **2.5.1.1. Papaverina**

Este compuesto derivado del opio produce una inhibición no específica de las fosfodiesterasas que, junto con un bloqueo de los canales de calcio, provoca relajación del músculo liso cavernoso facilitando la erección. Aunque su eficacia en monoterapia es del 50-60%, las altas incidencias de priapismo (15-33%) y fibrosis (30%) hace que se haya aprobado como tratamiento aislado (456).

### **2.5.1.2.Fentolamina**

Es un antagonista de receptor alfa-adrenérgico que tiene una selectividad igual por el receptor  $\alpha_1$  como por el receptor  $\alpha_2$ . Además de su supuesto papel en el tratamiento oral, el mesilato de fentolamina se aplica más habitualmente de forma intracavernosa. Tiene una vida media corta. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipotensión ortostática, taquicardia, congestión nasal, cefalea y malestar intestinal (457).

### **2.5.1.3.Monixilito (Timoxamina)**

Es un antagonista competitivo de la noradrenalina. Actúa sobre los receptores alfa1 adrenérgicos. Se ha usado como tratamiento para la DE en dosis de 10 a 30mg. Se reportan tasas de eficacia de hasta el 68% de los pacientes con disfunción eréctil, las tasas de complicaciones ascienden al 75%, aunque no graves y sin reportar casos de priapismo. No está aprobado hoy en día por la FDA (458).

### **2.5.1.4.Alprostadilo (prostaglandina E1)**

La PGE1 produce relajación del musculo liso del cuerpo cavernoso y la erección posterior, imitación de efecto fisiológico que constituye el objetivo de la administración intracavernosa de alprostadilo, forma sintética de PGE1 (394).

Este fármaco ha demostrado tasas de eficacia superiores de entre el 70 y 87% frente a placebo, iniciándose la erección a los 3-45minutos y con duraciones de entre 20 y 660 minutos (459), (460). El alprostadilo intracavernoso, en dosis de 30ug, a reportado mejores resultados frente a placebo y frente a tratamiento con bimix (papaverina 30mg y fentolamina 0,5mg) (461).

Presenta mejores tasas de eficacia en su administración intracavernosa frente a la intrauretral, siendo además mejor tolerada y preferida tanto por los pacientes como por sus parejas (462). 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%) (463). Los efectos sistémicos asociados como la hipotensión o el síncope son infrecuentes. La tasa de interrupción del tratamiento por efectos secundarios es de entre el 2 y 4% (460).

El alprostadilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al mismo, trastornos hematológicos predisponentes al sangrado o patología que pudiera aumentar el riesgo de priapismo como la anemia de células falciformes o el mieloma múltiple. La anatomía del pene desfavorable debe considerarse (460).

La dosis de inyección de alprostadilo varía de 2.5 a 40 µg con una dosis inicial recomendada de 2.5 µg. Se recomienda acompañar la prescripción de una correcta educación médica. En la consulta se debe comprobar la eficacia de este fármaco, con el objetivo de individualizar la dosis y a modo educativo para paciente y pareja. Para mantenimiento, se recomienda un máximo de 3 administraciones por semana, con al menos 24 h de descanso entre cada dosis (452).

#### **2.5.1.5. Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP)**

El polipéptido intestinal vasoactivo es un neurotransmisor de 28 aminoácidos, generalmente aislado en el intestino delgado, presenta efectos vasodilatadores resultantes de la relajación del músculo liso (464). Atendiendo la hipótesis de que una deficiencia en el VIP podría ser responsable de la DE, varios investigadores investigaron la posibilidad de que el VIP podría ser un agente inductor de la erección, aunque los estudios presentaron una respuesta muy débil o nula (465), (466). Este fármaco combinado con otros agentes presenta mejores resultados.

#### **2.5.2. Inyecciones intracavernosas con varios fármacos**

##### **2.5.2.1. Papaverina/Fentolamina**

La combinación de papaverina y fentolamina, conocida frecuentemente como Bimix, está comercializada en varios países bajo el nombre de Androskat®, ampollas de 2ml que contienen 15mg de papaverina y 0,5mg de fentolamina por mililitro. Su eficacia es comparable a 10mg de alprostadilo. Entre los efectos secundarios, tanto el priapismo, como la fibrosis o el dolor son más elevados que la inyección en monoterapia con PGE1 o papaverina (394).



### **2.5.2.2.Papaverina + Fentolamina + Alprostadilo**

Varios estudios han comunicado que la inyección intracavernosa de tres fármacos combinados es superior a otras preparaciones. En otros estudios la combinación triple de papaverina, fentolamina y alprostadilo, frecuentemente conocido como Trimix, proporcionó la mayor tasa de eficacia (92%) con una tasa de efectos adversos similares a la monoterapia con alprostadilo (467), (467-469). A pesar de los buenos resultados y la no inferioridad a la inyección con PGE1, no existe comercializada una preparación, requiriendo la formulación farmacéutica individual. Como precaución, debido a que la aplicación de Trimix tiene un mayor riesgo de priapismo que la monoterapia con alprostadil, la dosis de iniciación debe ser en consecuencia más bajo con aumento progresivo si se requiere.

### **2.5.2.3.Fentolamina+VIP**

Como tratamiento para la DE, el VIP intracavernoso no fue exitoso incluso a dosis altas, como se señaló previamente. Sin embargo, su combinación del bloqueante adrenérgico mesilato de fentolamina ha presentado efectividad. Presenta un inicio rápido de 2 a 5min tras la inyección y duración hasta el eyaculado. Un estudio doble ciego registró una efectividad del 66,5% de la muestra tratada con VIP 25ug junto con 2mg de mesilato de fentolamina y ascendió al 75,1% con dosis de 1mg de fentolamina, frente a placebo cuya respuesta se situó en un 10%. En términos de mejoras en la calidad de vida, el 81% de los pacientes y el 76% de sus parejas afirmaron que el tratamiento había mejorado sus vidas (470). El efecto adverso más frecuente el enrojecimiento facial que experimentan entre el 33 y el 50% de los pacientes. Otros efectos secundarios son la taquicardia, dolor de cabeza o mareos (465). Disponible en algunos países como Dinamarca, Reino Unido o Nueva Zelanda.

## **2.6.Dispositivos de constricción por vacío (Vacuum)**

El desarrollo de los dispositivos de vacío se remonta a finales del siglo XIX cuando el médico estadounidense John King diseña una pequeña bomba de vacío para mejorar las erecciones. El principio de estos dispositivos es crear mecánicamente una presión negativa alrededor del pene y posteriormente retener la sangre dentro de los tejidos mantener el efecto de la erección. Se genera una dilatación pasiva, no fisiológica,

que intenta asemejar una erección normal y suficiente para el coito (471). Varias patentes se diseñaron para cumplir este efecto tanto en Alemania como en Estados Unidos, aunque fue en 1982 cuando la FDA autorizó el primer dispositivo para su uso llamado Erec-Aid® (444).

Se ha informado sobre tasas de eficacia para lograr erecciones de hasta el 90% sobre poblaciones con diferentes etiologías de DE, aunque la aceptación de estos dispositivos son bajas (472), (444), lo que conlleva un abandono del tratamiento habitualmente en los primeros 3 meses y desciende al 50-64% después de dos años (473).

Los dispositivos de vacío, usados correctamente, conllevan escasas complicaciones. Los efectos adversos más frecuentes son dolor, imposibilidad de eyacular, petequias, equimosis o entumecimiento. Otras complicaciones raras son la necrosis o el sangrado uretral. Los pacientes con tratamientos antiagregantes o anticoagulantes, o con alteraciones en la coagulación, deben tener precaución al usar el dispositivo (474).

El vacuum puede ser un tratamiento de elección en pacientes mayores, bien informados, con relaciones sexuales infrecuentes y patologías concomitantes que se beneficien de un tratamiento no farmacológico e incruento de la DE (475)

También puede utilizarse en combinación con otros tratamientos farmacológicos como IPDE5, terapia transuretral o intracavernosa (476).

Además de como tratamiento para la DE, puede mejorar la elasticidad de los tejidos, usándose satisfactoriamente tras la corrección quirúrgica de la enfermedad de La Peyronie (477) o extensas fibrosis en los cuerpos cavernosos, como las producidas tras priapismos evolucionados o el explante de una prótesis de pene (478). Se ha sugerido para la recuperación de la erección tras los tratamientos por cáncer de próstata (479).

## **2.7. Tratamiento quirúrgico**

La cirugía tiene reservado un papel importante en el tratamiento de la DE. Con frecuencia se indica por deformidad estructural del pene como en la enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa secundaria a priapismo isquémico o infección. También se debe considerar cuando la terapia médica para la DE está contraindicada o no tiene éxito.

### **2.7.1.Revascularización peneana**

La cirugía vascular en el pene nace bajo el objetivo de restaurar los procesos biológicos de afluencia de sangre arterial y retención dentro del pene para generar la erección. La primera revascularización peneana fue descrita por el cirujano checo Michal en 1972, anastomosando la arteria epigástrica inferior a los cuerpos cavernosos (480). Posteriormente se abandonó la anastomosis directa a los cuerpos cavernosos, gracias a las técnicas microquirúrgicas, que permitieron la anastomosis de la arteria epigástrica inferior a los vasos dorsales y popularizándose en los años 1970 y 1980 (481).

Se pueden plantear intervenciones para la revascularización peneana en un grupo de pacientes seleccionados con estenosis o lesiones arteriales aisladas y ausencia de disfunción endotelial (482). El caso típico lo representa un varón menor de 50 años con antecedente de traumatismo pélvico y con lesión en arteria pudenda. Varones con factores de riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipemia o alteraciones psiquiátricas o neurológicas responderían peor a este tratamiento, por lo que la indicación es discutible (483), (473).

Se han descrito diversas técnicas para la revascularización utilizando la mayoría la arteria epigástrica interna como origen del aporte arterial (484), (47):

- Anastomosis de la arteria epigástrica interna a la vena dorsal, termino-terminal o termino-lateral.
- Anastomosis de la arteria epigástrica interna a la vena dorsal.
- Anastomosis de la arteria epigástrica interna a la vena dorsal y ligadura adicional de venas.

Las pocas series publicadas, limitación de la inclusión de los pacientes y la evaluación en el seguimiento afecta negativamente a la validación de estas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la DE (481), (485). En una revisión publicada por Babaei et al. se incluyeron 46 estudios con pacientes a los que se había realizado una revascularización de pene, con un fracaso a largo plazo del 50% de los pacientes existiendo correlación entre el éxito y el tiempo transcurrido desde la operación: en todas las series se describía una disminución de la erección a medida que aumentaba el periodo de seguimiento. Los pacientes menores de 30 años presentaron una mejor tasa de éxito (486).

Hasta un 25% de los pacientes presentan complicaciones tras este tipo de cirugías. La hiperemia del glande es la complicación más frecuente seguida de la hernia inguinal o el hematoma posoperatorio. Otras complicaciones descritas son la disminución de sensación peneana secundaria a lesión de nervios dorsales, dolor o pérdida de longitud del pene. Esta última puede prevenirse con la preservación del ligamento fundiforme y una disección y manipulación cuidadosa de la arteria epigástrica inferior (487), (483).

La cirugía venosa nace conceptualmente para prevenir la salida patológica de la sangre, usando procedimientos quirúrgicos centrados en la ligadura o embolización de las venas del pene o compresión quirúrgica de la crura del pene (como la plicatura). Este concepto fisiopatológico ha adquirido cada vez menos relevancia a medida que se ha avanzado en patogenia de la DE. Las cirugías venosas o venooclusivas no son recomendadas desde el Tercer Simposio de Medicina Sexual. Además, existen controversias en los criterios diagnósticos, selección de los pacientes, resultados y tipo de cirugía a realizar. Hoy en día, la mayoría está de acuerdo en que la fuga venosa es un efecto más que una causa, y se están examinando los mecanismos patogénicos que pudieran alterar el sistema venooclusivo y las posibilidades terapéuticas que podrían abordar estas causas. La búsqueda de un tratamiento quirúrgico efectivo todavía está en investigación, que podría pasar por selladores endoluminales o desarrollos específicos para mejorar el músculo liso cavernoso (481).

## **2.7.2.Prótesis de pene**

Una prótesis de pene es un dispositivo, implantado o externo, que sustituye o complementa la función de los cuerpos eréctiles para simular una erección. Las prótesis, en términos genéricos, se diseñan y colocan con el objetivo de restablecer la función y en el caso del pene el objetivo como tratamiento para la DE es simular una erección fisiológica, tanto en apariencia como en función. El dispositivo ideal no debe intervenir en otras funciones como la micción y debe atender a las expectativas y calidad de vida del paciente mejorando o manteniendo calidad en la experiencia sexual (488).

### **2.7.2.1.Historia**

Se documenta el primer pene artificial para uso médico en el siglo XVI, atribuyéndose a Ambrose Pare la fabricación en madera de un tubo para facilitar la micción (488). Pero no es hasta 1936 cuando se genera un implante como tratamiento

para la DE cuando el cirujano ruso Nikolaj Bogoraz utilizó cartílago costal para proporcionar consistencia y rigidez al pene (489). Este mismo material se usó por varios cirujanos a mediados del siglo XX con resultados satisfactorios a las 4 semanas tras el injerto, aunque en los pacientes con infección posterior –complicación bastante frecuente– el cartílago se curvaba y terminaba resultando un pene no funcional y curvado de forma permanente (488).

Las primeras descripciones de implantes aloplásticos para incrementar la rigidez eréctil se atribuyen a Goodwin y Scott en 1952, aunque con disposición extracavernosa y con malos resultados por extrusión. A Beheri, cirujano plástico de El Cairo (Egipto), se le atribuyen los primeros implantes intracavernos, usando varillas de polietireno tras la dilatación con Hegar y colocación bajo la túnica albugínea (490).

En la década de 1960 se desarrolló el implante de silicona en tejidos humanos, constatado que era un material satisfactorio y adecuado para su implantación en el pene. A finales de esta década, Pearman describió la colocación de una barra de silicona entre la fascia de Buck y la túnica albugínea, con resultados insatisfactorios lo que posteriormente le llevó a cambiar su técnica y, al igual que Beheri, diseccionar bajo la túnica albugínea y albergar en dicho espacio los cilindros.

La siguiente década se introducirían dos nuevos dispositivos: la prótesis maleable y la inflable. Scoot y Bradkey describieron un novedoso dispositivo con cilindros hinchables de silicona, bomba y reservorio. De esta manera se intentaba imitar el estado de erección y flacidez. Sin embargo, las prótesis iniciales presentaron fallos mecánicos por lo que muchos urólogos se decantaron por prótesis semirrígidas. Small y Carrion fueron los precursores de los implantes maleables o semirrígidos. En la década de 1980 se mejoró el diseño y materiales, mejorando su funcionalidad, durabilidad y describiéndose la técnica de implantación estandarizada (488).

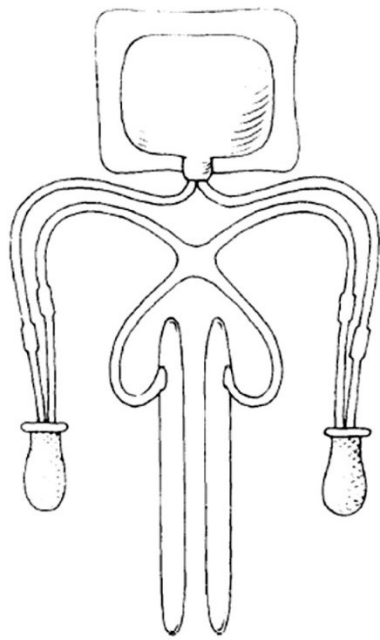


Figura 17. Representación esquemática de una prótesis de pene inflable (491).

#### 2.7.2.2. Tipos de prótesis:

Diferenciamos dos amplias categorías de prótesis de pene: las barras semirrígidas y los dispositivos hidráulicas.

Las prótesis mecánicas o semirrígidas se basan en elementos sólidos que rellenan cada cuerpo cavernoso. La activación se logra al inclinar la prótesis en un ángulo de 120°. Como ventajas destaca su precio, la facilidad de implante y su utilización sencilla. Sin embargo no aumentan la circunferencia del pene y la longitud es constante. Puede ser la idónea para los pacientes de edad avanzada con relaciones sexuales infrecuentes (492).

Las prótesis hidráulicas se aproximan más al funcionamiento fisiológico de la erección, conservando el estado del flacidez cuando está desactivada la prótesis y permitiendo el alargamiento y aumento de la circunferencia cuando se activa. Encontramos prótesis de un cuerpo, aunque en desuso por la mejora que suponen las de dos o tres cuerpos. La prótesis de dos cuerpos se constituye de dos cilindros y un reservorio ubicado en el escroto. La de tres cuerpos consta de unos cilindros de implantación intracavernosa, un reservorio balón de líquido en la zona retropúbica o paravesical y un dispositivo de bombeo sito en el interior del escroto. Los cilindros se inflan con una solución salina para producir la rigidez del pene durante la actividad sexual y se desinflan tras el coito (493)

### **2.7.2.3.Indicaciones**

Están indicadas para el tratamiento de la DE con fallo o rechazo del tratamiento conservador como los fármacos orales, dispositivos de vacío, alprostadilo tópico o intrauretral o las inyecciones intracavernosas. La elección de la prótesis contará con factores como las características de las diferentes prótesis (hay diferencias entre el aspecto estético y funcionalidad), la experiencia del equipo quirúrgico y las características del paciente., teniendo en cuenta factores como la habilidad manual, la edad o patología vesical que pudiera precisar de exploraciones endoscópicas.

Es importante el asesoramiento previo del paciente, informando sobre la técnica quirúrgica y las potenciales complicaciones, así como las expectativas que se puedan tener, informando acerca de otros aspectos de la esfera sexual como el líbido, el orgasmo o la eyaculación que este dispositivo no mejora (481). El pene, tras la cirugía protésica, puede sufrir acortamiento y presentar un glande más blando. La longitud final suele coincidir con la que tenía el pene estirado antes de la cirugía (494).

En la valoración preoperatoria se deben controlar los factores de riesgo de eventos adversos o potenciales contraindicaciones como la lesión de medula espinal, diabetes mellitus no controlada, infecciones activas, no cumplimiento de tratamientos para enfermedades prevalentes, incapacidad para manejo de la prótesis, problemas de higiene o disfunción eréctil situacional o potencialmente reversible (495).

### **2.7.2.4.Resultados**

Las prótesis peneneanas proporcionan una alta tasa de satisfacción en pacientes, de entre el 70 y 100%, y en las parejas (91-95 %), atendiendo a cuestionarios validados como el IIEF y sobre calidad de vida. Factores como la rápida capacidad de producir la erección y el mantenimiento de la misma contribuyen a esta alta aceptación por parte de los pacientes (496). (497), (498). Entre los factores que causan insatisfacción encontramos la longitud del pene percibida, las sensaciones de la erección, eyaculación retrasada, dolor o alteración en el resultado cosmético (499).

Los modelos hidráulicos proporcionan mayor grado de satisfacción que los semirrígidos (500). Aunque las prótesis de dos componentes presentan menos complicaciones mecánicas asociadas y son más fáciles de implantar (501), los pacientes tienen preferencia ante las prótesis de tres componentes al lograr un aspecto más natural de la erección (502).

### **2.7.2.5. Complicaciones**

Las complicaciones pueden ocurrir durante la cirugía, como lesiones en tejidos u órganos, daños en el dispositivo o cruce de cilindros, o en el posoperatorio, siendo la infección o los fallos mecánicos las más frecuentes.

La infección constituye una complicación grave de la cirugía protésica. Se produce habitualmente por contaminación bacteriana durante la cirugía, generalmente presentes en la piel y que se adhieren al dispositivo (503), siéndolos *Staphylococcus* los microorganismos más frecuentes aislados en el 35-56% de las infecciones (504). Las sociedades científicas como la AUA o EAU recomiendan antibioterapia profiláctica para evitar las infecciones, aunque en el 14-38% de las infecciones se aislarán microorganismos no sensibles a estos antibióticos propuestos (505). Se estima una incidencia de infección del 4% para implantes primarios y del 10% tras la revisión de implantes (506).

La perforación de un cuerpo cavernoso se puede producir a nivel distal y proximalmente (menos frecuente). Sucede entre el 1 y el 11% de los casos y es más frecuente en cuerpos cavernosos con fibrosis (503).

Los fallos mecánicos de los dispositivos son cada vez menos frecuentes por los avances en los diseños protésicos (507). Incluyen grietas en el tubo de silicona, fugas en los lugares de conexión, fugas dentro del cilindro, aneurismas o deformaciones del cilindro y ruptura de la bomba o de los tubos conectores. Se ha estimado una sobrevida de las prótesis del 60% a los 15 años (508).

La lesión uretral es poco frecuente. Requiere una reparación en la propia cirugía, colocar sonda uretral y, en ocasiones, demorar la colocación de la prótesis o poner sólo la del lado contralateral. También es rara la lesión vesical, hematoma o la trombosis venosa profunda por compresión de las venas pélvicas por el reservorio inadecuadamente ubicado (507).

### **2.8. Rehabilitación peneana**

La cirugía radical pelviana es una causa importante de disfunción eréctil debido generalmente al daño de las estructuras nerviosas. Por su localización anatómica, estas cirugías además pueden producir acortamientos y curvaturas del pene, trastornos en la



eyaculación o alteraciones en el orgasmo (509). Las terapias de rehabilitación del pene consisten en el uso de drogas o dispositivos antes o posteriormente a una cirugía radical pelviana tomando como objetivos prevenir alteraciones estructurales del músculo liso, limitar la fuga venosa y maximizar la recuperación de la función eréctil (510).

Los estudios para aumentar la tasa de éxito y acortar el tiempo de recuperación de la función eréctil tras las cirugías radicales cada vez son más numerosos. La hipoxia de los tejidos peneanos por la pérdida de erecciones nocturnas durante la fase REM o diurnas, la disfunción venooclusiva la presencia de tejido cicatricial o fibrosis que limitan la oxigenación del pene son parte de las alteraciones que podrían conllevar las afecciones en la función eréctil. Entre los factores predictivos de éxito de la rehabilitación del pene encontramos:

- 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 (511), aplicaciones uretrales (512) dispositivos médicos de vacío (479) y prótesis peneanas (513). Las inyecciones y los implantes se siguen recomendando, aunque la aparición de los IPDE5 ha renegado a estos tratamientos a segunda o tercera línea, cuando los fármacos orales no son suficientemente eficaces o se encuentran contraindicados.

Los IPDE5 tras prostatectomía radical (postPR) han demostrado eficacia, a lo que se suma su facilidad de uso, buena tolerabilidad, seguridad y efectos positivos en la calidad de vida. Constituyen así la primera línea de tratamiento en pacientes sometidos a PR y con conservación nerviosa (CN). Sin embargo esta elección es controvertida porque factores como la edad del paciente, la técnica de preservación de bandeletas nerviosas o la experiencia del cirujano ha resultado ser un factor clave para conservar la función eréctil postoperatoriamente (514) (515). De hecho los iPDE-5 son más eficaces en los pacientes sometidos a conservación nerviosa rigurosa, la cual es practicada con mayor frecuencia por cirujanos con un mayor volumen (516).

### **2.8.1.Fármacos orales para la rehabilitación peneana**

1.- Sildenafil. La administración de sildenafil diario se ha relacionado con una mayor recuperación de la función eréctil espontánea en comparación con placebo en pacientes -con potencia sexual previa plena- tratados con prostatectomía radical con preservación de bandeletas (517). 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 (518). 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 (519). También tras la cirugía colorrectal ha demostrado un incremento de función eréctil frente a placebo (520).

2.- Tadalafil. Ha demostrado, en uso diario, una disminución de apoptosis celular tras la denervación penenana (521). En un ensayo multicéntrico en Europa y EEUU se estudió el uso de tadalafil tras PR con CN bilateral. La función eréctil mejoró en un 71% de los tratados con tadalafil 20mg a demanda frente a placebo, mientras que la tasa de intentos de coito con éxito fue del 52% y 26% respectivamente (522).

3.- Vardenafilo. Se ha evaluado en un estudio norteamericano multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y con CN uni o bilateral (523). 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, consistencia de la erección, orgasmo y satisfacción general (524). La administración diaria no ha demostrado mejoría de la función eréctil, apoyando la dosificación a demanda como modelo de rehabilitación peneana (525).

### **2.8.2.Fármacos tópicos e intrauretrales para la rehabilitación penenana**

Los fármacos tópicos o intrauretrales pueden tener cabida en pacientes no respondedores a IPDE5. Se ha demostrado un incremento de los parámetros hemodinámicos medidos con eco Doppler en pacientes postPR que aplicaron un tratamiento tópico de PGE1 en el glande, demostrando su capacidad de penetrar hasta el cuerpo cavernoso (526). Usando alprostadilo intrauretral tres veces a la semana durante más de 4 meses se mejora la recuperación de la función eréctil tras la prostatectomía (527). El alprostadilo tópico también constituye una alternativa terapéutica para aquellos pacientes que no toleran las inyecciones intracavernosas (528).

### **2.8.3. Inyecciones intracavernosas para la rehabilitación penenana**

Durante años las terapias intracavernosas fueron usadas como primera línea hasta la aparición de los IPDE5. Montorsi en 1997 recopiló a un grupo de pacientes prostatectomizados objetivando erecciones espontaneas en el 67% de los sujetos (511).

Las inyecciones intracavernosas con PGE1 son terapias de segunda línea que se indican ante la no respuesta a IPDE5. Aunque se puede presentar rechazo a la inyección y abandono del tratamiento (529), presentan tasas de éxito cercanas al 85% (519) y supone una preferencia de los pacientes, por su rapidez y eficacia, frente a la toma de IPDE5 aun siendo eficaces (529).

### **2.8.4. Dispositivos de vacío y otras alternativas**

El uso de dispositivos de vacío tras la PR mejora la longitud del pene y la DE. Las evidencias científicas básicas disponibles demuestran que esta terapia para la rehabilitación del pene se logra mediante el aumento de los flujos de entrada arterial, los mecanismos antiapoptóticos, antifibróticos y anti-hipoxia (530). Los resultados de esta terapia parecen ser mejores con una instauración precoz al mes de la cirugía (531). La prótesis de pene es un tratamiento satisfactorio para aquellos que no responden a la farmacoterapia o a un dispositivo de vacío (390).

## **2.9. Terapias en investigación**

### **2.12.1. Terapia génica**

La terapia génica podría proporcionar un medio efectivo y específico para el tratamiento de la DE. Estas terapias moleculares buscan como objetivo curar las condiciones subyacentes de la DE como la fibrosis de los tejidos o alteraciones de músculo liso. Entre otras líneas, se está investigando en la incorporación celular de ADN con la subsiguiente expresión de la proteína funcional o la transferencia de genes a través de vectores virales o retrovirales. Aunque la terapia génica es una opción prometedora, presenta aún muchos obstáculos como la respuesta inflamatoria local y la expresión transgénica aleatoria, además de otros problemas de seguridad que limitan su uso a nivel clínico (532).

### **2.9.2.Terapia con células madre**

La aplicación de células madre es un área prometedora de investigación en medicina regenerativa, con el potencial de tratar, prevenir y curar enfermedades, como puede ser la DE. Se han utilizado células progenitoras endoteliales, células madre mesenquimales, células madre de tejido adiposo, células madre de la cresta neural (533)(533)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013)(Condoirelli, Calogero et al. 2013), (534).

La combinación entre la terapia génica y el trasplante de células trocales constituye hoy en día una opción prometedora en el campo de la regeneración vascular y de tejidos, aunque sus desventajas y limitaciones aún deben abordarse antes de establecerse en el entorno clínico (535).

### **2.9.3.Agentes antiinflamatorios**

Se ha propuesto la acción protectora de agentes antiinflamatorios en el tejido cavernoso. Un ejemplo es la Anexina A1, un tipo de proteínas que inhiben la actividad de la fosfolipasa A2 (536). El tratamiento experimental con Anexina A1 parece proteger de lesiones en miocardio, riñón y cerebro, y podría tener efecto sobre el tejido del pene (537), (538).

### **2.9.4.Potenciadores de la acción de NO**

En el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando la producción de óxido nítrico está dañada y los IPDE5 no son efectivos, se han desarrollado nuevas clases de agentes dirigidos a aumentar la formación de GMPc y generar la erección del pene: los estimuladores (como la molécula BAY 41-8543) y activadores de la guanilato ciclasa soluble. La estimulación de esta enzima da como resultado un aumento de la conversión de GTP en GMP, por lo que la molécula BAY 41-8543 mejorarían la erección humana (538).

### **2.9.5.Inhibición de la Rho-quinasa**

Además del mecanismo calcio dependiente de vasodilatación que modula el GMPc o AMPc, debemos considerar la vía de la Rho-quinasa como partícipe en la función

eréctil. En 2001 se demostró como el inhibidor de esta vía Y-27632 tenía una importante actividad eréctil en la rata. Este efecto es independiente al NO (539).

### **2.9.6.Monóxido de carbono**

El monóxido de carbono (CO), al igual que el NO, es un gas que se forma en el endotelio. En los seres humanos, el CO se genera a través de la degradación de los grupo hemo por las enzimas hemogenasas. Se ha descubierto expresión de estas enzimas en el endotelio cavernoso. El CO puede inducir la relajación del músculo liso activando la guanilato ciclasa soluble. Los agentes que mejoran la formación de CO podrían tener un potencial uso en el tratamiento de la DE en el futuro (540).

### **2.9.7.Ondas de choque extracorpóreas**

Las ondas acústicas transportan energía que puede enfocarse para tratar una región anatómica a distancia. Estas ondas de baja intensidad, pueden destinarse a tejidos concretos induciendo una cascada de reacciones biológicas que conllevan un aumento de factores de crecimiento tisular y la revascularización del tejido, pudiendo ser utilizadas en el tejido cavernoso como tratamiento de DE masculina (541). Un metanálisis recoge diferentes ensayos que evaluaron el efecto de las ondas de choque extracorpóreas de baja intensidad sobre el pene, observando una mejora significativa en las puntuaciones IIEF de los pacientes sometidos a esta técnica frente a terapia simulada. Por tanto puede constituir un tratamiento no invasivo de primera línea en pacientes con DE (542).

## **3.Alcohol**

### **3.1.Definición de bebida alcohólica**

Entendemos como bebida alcohólica aquella que, por diversos procedimientos (fermentación, destilación, extracción, adición...), presenta en su composición más de un 0,5% de etanol, también conocido como alcohol etílico (543).

Atendiendo al concepto químico, se consideran alcoholes aquellas moléculas orgánicas que presentan un grupo  $-OH$ , y por tanto nos referimos de forma coloquial al etanol como alcohol incorporado en las bebidas. Esta sustancia deriva del etano al sustituirse un  $H^+$  de éste por un grupo  $-OH$  ( $CH_3-CH_2-OH$ ). (544). Las propiedades aromáticas y combustibles que posee radicarán, sobre todo, en el tipo de fruta o cereal del

que deriva así como del proceso utilizado para obtenerse. Hay otros alcoholes no aptos para el consumo humano aun conteniendo etanol, que suelen ser productos de uso sanitario o industrial y, en ocasiones, pueden haber sido ingeridos en sustitución a los aprobados para el consumo.

Se trata de una sustancia hidrosoluble, por lo que es rápidamente absorbida por las mucosas y distribuido de forma sistémica en el cuerpo, donde genera diferentes efectos. Actúa como un macronutriente capaz de proporcionar energía para todas las actividades biológicas del organismo, diferenciándose de otros macronutrientes en que éste no es transportado por proteínas, no se almacena ni es posible su regulación.

El alcohol es considerado como droga por la OMS, pues cumple con los criterios que la definen: genera adicción, tolerancia y su ausencia deriva en un síndrome de abstinencia. A diferencia de muchas otras drogas el alcohol es considerado legal y está permitido en la mayor parte del mundo. Se considera una sustancia psicoactiva capaz de generar dependencia en el sujeto que la consume y genera un efecto sedante/hipnótico. Alteraciones derivadas del su consumo abusivo puede acarrear consecuencias como el envenenamiento dentro del contexto de la intoxicación (545).

No existe actualmente consenso a la hora de establecer una clasificación de las bebidas alcohólicas. Una clasificación habitual –especialmente en lo relativo a términos legales- es la que tiene en cuenta el origen de la sustancia etílica. Las bebidas alcohólicas pueden contener alcohol derivado de la fermentación o de la destilación.

- Bebidas fermentadas: proceden de frutas o cereales, cuyos azúcares son utilizados por la levadura para la fermentación. Encontramos bebidas como:
  - Cerveza: resultante de fermentar mediante levaduras el mosto procedente de la malta de cebada (granos de cebada sometidos a germinación, desecación y tostado). Puede presentarse sola o mezclada con productos como el almidón o aromáticos. Su graduación es superior al 3%. Existen numerosos tipos como *Lager, Ale, Porter, Stout...*
  - Vino: procedente de la fermentación alcohólica total o parcial de uva o mosto de uva. Se clasifican según las materias azucaradas reductoras en secos (menos 5g), abocados (entre 5 y 15g),

semisecos (entre 15 y 30g), semidulces (entre 30 y 50g) o dulces (más de 50 g). También encontramos una clasificación según la variedad de uvas o el proceso de elaboración.

- Bebidas espirituosas, destiladas o de alta graduación: se consiguen aplicando calor a las fermentadas. Gracias a que el punto de ebullición del alcohol es menor, este evapora y posteriormente se recoge de una forma condensada, presentando por lo general mayor graduación alcohólica. Poseen un grado alcohólico mínimo de 15% vol/vol. (546).

Determinar la cantidad de alcohol que contiene una bebida es importante, tanto en el proceso de producción del mismo, donde tendrá consecuencias fiscales y sirve para normalizar la producción, como a nivel del destinatario. Su medición en el contexto sanitario o de salud pública aplica varios métodos:

- El alcohol ingerido se mide en gramos de etanol. Una Unidad de Bebida Estándar (UBE) de alcohol se encuentra entre 8 y 13 gramos, estimándose generalmente como 12 g (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2005). Helping patients who drink too much: A clinician's guide). En términos prácticos podemos considerar que un vaso de vino contendría 1 UBE, una caña de cerveza 1 UBE y un combinado de bebida alcohólica (de aproximadamente 40% de alcohol) 2 UBE.
- Para calcular los gramos de alcohol puro debemos tener en cuenta que la densidad del alcohol es 0,8. Multiplicando esta cifra por la graduación de la bebida y por el volumen de la misma sabremos los gramos de alcohol de una. Volumen de bebida (ml) x Graduación x 0,8 /100.

<b>Contenido de alcohol de diferentes bebidas y de sus formas de consumo habituales</b>				
Tipo de bebida	Contenido de alcohol en %	Contenido de alcohol en g/ml	Consumición típica	Unidad de Bebida Estándar
Cerveza	3-9	0,02 – 0,07	200ml (1 caña)	1
Vino	10-15	0,08 - 0,12	100ml (1 copa)	1
Bebida destilada	40-65	0.36 – 0.52	45ml (1 combinado o vaso)	2

Tabla 15. Contenido de alcohol de diferentes bebidas y de sus formas de consumo habituales.

### 3.2. Historia del consumo del alcohol

Nos debemos remontar al Paleolítico para encontrar el inicio del consumo del alcohol. Se han encontrado evidencias del consumo de sustancias embriagantes en esta época, desconociendo la finalidad y los hábitos de consumo, aunque se considera que debía relacionarse con aspectos prácticos, mágicos, festejos o sanitarios (547).

En el Neolítico nace la primera toxicomanía relacionada con un producto alcohólico similar a la cerveza. Los sumerios fabricaban una bebida denominada *kash* considerado el origen de la actual cerveza, cuyo nombre derivará del latín *cerevisia*. También en Egipto se encuentran bebidas similares a la cerveza, que se consumían en relación a rituales religiosos, ceremonias importantes o fallecimientos de personajes relevantes. La cerveza también estaba relacionada con el mundo de la medicina, formando parte de pomadas o ungüentos (548).

En Grecia encontramos las primeras producciones de vino o bebidas alcohólicas similares. Estas bebidas formaban parte de los banquetes, verdaderas instituciones dentro de la cultura griega, llegando a ser un elemento de la *politeia* (549). Se pueden encontrar varias representaciones relacionadas con estos banquetes o el vino en el arte de la época.

El Imperio Romano extendió el cultivo de la Vid en todo su territorio conquistado, cuya producción se destinaba a la ciudadanía romana. En Roma se recogen las primeras



manifestaciones de embriaguez de masas por el consumo de vino en eventos lúdicos. Encontramos en los escritos latinos numerosas alusiones al vino y a estos eventos como, por ejemplo, los elogios de Homero en sus Odas y en las Epístolas. Destacaban tres grandes festividades entorno a esta bebida: la Vinalia Priora (23 de abril), la Vinalia Rustica (19 de agosto) y la Meditrinalia (11 de octubre). En ellas se realizaban ceremonias dedicadas a la degustación del vino, la vendimia y la liberación del mosto, respectivamente (550).

Es en el s.IX se descubrió la destilación del vino produciéndose bebidas de más alta graduación. Aunque se documenta la aparición del alambique en la época antigua, no se ha relacionado con esta práctica y es probable que los chinos hubiesen destilado alcohol a partir de vino en el siglo IV d.C.. La técnica de la destilación se engendró en la cultura árabe, donde encontramos documentos como “*De Summa Perfectionis*” datado del año 850, que recopila el saber alquimista hasta la época. La primera utilización de estas bebidas destiladas fue como elemento medicinal. Esta sustancia llegó a Occidente llamada *elixir vitae* con la creencia de la capacidad de conceder la inmortalidad (551).

En el s.X se halló la manera de obtener alcohol por la fermentación de las harinas. Cinco siglos más tarde, en el s.XV se incrementó la posibilidad de consumir bebidas de alta graduación, llegando a darse verdaderas epidemias como la “epidemia de ginebra” acontecida en Inglaterra entre 1720-1740. Existían por entonces 654 posadas y tabernas, 5.975 cervecerías, 8.659 ginebrerías, es decir en total 15.288 puntos de venta de bebidas alcohólicas, lo que supone 1 de cada 47 habitantes.

En la Era del Cobre se detecta en la península ibérica restos arqueológicos con contenido compatible con cervezas o sidra de pera (552). En España la llegada de la Vid con el imperio Romano fue importante en Tarragona y entorno al Guadalquivir. Posteriormente con los Visigodos decaería el consumo de vino y se generó un auge en la producción de cerveza. Ambas bebidas serían eliminadas con la llegada de los árabes, presentándose la sociedad española de la Edad Media mayoritariamente abstemia. Hay que destacar que la capacidad de conservar el vino va a ser limitada y la superficie vinícola reducida durante los siglos XVI, XVII y principios del XVIII, siglo en el que retomará el consumo con fines embriagantes. En el s.XIX, el comercio de bebidas alcohólicas generaba cerca de 30 millones de pesetas, mientras que el aceite de oliva apenas superaba el millón. Se produjo un gran incremento de la producción de materiales que facilitarían su producción, dentro del contexto de la industrialización que acontecía en la época. Esto

junto con las malas condiciones laborales y la escasez alimentaria incrementó el consumo de alcohol entre la sociedad española.

A finales del siglo XIX y principios del XX se empieza a considerar el alcoholismo como patología. Incluso el Papa León XIII estableció en su encíclica “*Rerum novarum*” relación entre el alcohol y las malas condiciones laborales (553).

La literatura, el teatro o el cine han sido cómplices de la importancia social que ha tenido el alcohol a lo largo de la historia. El efecto euforizante del alcohol ya se recoge en textos como *La Cipriada* –siglo II a.C.–, donde aparece este verso: “Los dioses, oh Menelao, inventaron el óptimo vino para que desvaneciese las inquietudes de los mortales”. Horacio escribió: “¡Qué maravillas no hará el vino! Desvela los secretos; ratifica y confirma nuestras esperanzas; empuja al cobarde a pelear; alivia de cuidados el ánimo afligido; enseña las artes. ¿A quién no he hecho elocuente un alegre vaso de vino? Quién no se ha sentido libre de la opresión que la pobreza implica...”.

El *código Hammurabi* (1750 a.C.) hacía referencia a la regulación del consumo con citas como “las bebidas embriagantes, las tabernas y lo que ocurre en su interior”. La Biblia recoge también los efectos embriagantes del producto de la vid y sus consecuencias como en la historia del patriarca Noé. También autores como Shakespeare describen consecuencias del alcohol en sus personajes, como el *Macbeth* donde se describe el aumento de la libido. La intoxicación etílica crónica y el conocido como *delirium tremens* podemos leerlos descritos en la novela *La taberna* de Emilio Zola, o podemos leer a Edgar Allan Poe, escritor norteamericano consumidor de alcohol, que escribió su relato *El gato negro* cuando sufrió su primer ataque de delirium tremens. En el siglo XIX en España por primera vez aparece en una novela la receta de un cóctel que bebe uno de los personajes de la novela “*Ángel de Guerra*” (1891) del escritor canario Benito Pérez Galdós.

### **3.3. Definición de alcoholismo**

Desde la más remota antigüedad se conocen los efectos físicos, psíquicos y sociales que conlleva el consumo de bebidas alcohólicas, pero no es hasta 1849 cuando el médico sueco Magnus Huss acuña el término *alcoholismo* para unificar las diferentes patologías físicas y psíquicas, así como los problemas familiares y sociales, cuyo factor etiopatogénico primario era la ingesta de alcohol. La importancia de esta aportación no se queda en el simple hecho terminológico, sino que se constituye así una entidad

patológica y, por tanto, posibilitaría posteriormente la toma de aptitudes clínicas, psicológicas y la apertura de líneas de investigación al respecto.

En 1967, atendiendo no sólo a las consideraciones biológicas y culturales, sino incorporando el ineludible peso económico que conllevaba el consumo de alcohol, Fouquet concibió la noción de *alcoholología* como “Disciplina consagrada a todo lo referente al mundo del alcohol etílico: producción, conservación, distribución, consumo normal y patológico con las implicaciones de este fenómeno, causas y consecuencias, ya sea a nivel colectivo: nacional e internacional, social, económico y jurídico, ya sea a nivel individual: espiritual, psicológico y somático”.

Ya para entonces se había aportado la obra de Jellinek, donde se aborda la idea de alcoholismo como enfermedad, en la que incluía diferentes fases de la dependencia alcohólica:

- Fase prealcohólica. Consumo asociado a estados emocionales. Progresivamente se produce un aumento de la tolerancia con el consiguiente incremento de la cantidad de alcohol ingerida.
- Fase prodrómica: aparece de forma progresiva y lenta, caracterizada por un mayor incremento en las necesidades de alcohol y otras modificaciones en las pautas de consumo (por ejemplo un aumento de graduación en la bebida).
- Fase crucial. Se produce pérdida de control en el consumo voluntario de alcohol. Empieza a afectar a las esferas orgánica, psicológica, familiar y laboral.
- Fase crónica. Durante esta fase se presenta el síndrome de abstinencia o síndrome de dependencia alcohólica (554).

Por tanto, se consideraría una persona alcohólica a aquella que pierde la capacidad de abstenerse o detener la ingesta de alcohol, adquiriendo unas costumbres de consumo que acarrear problemas al individuo, a la sociedad o a ambos, y a pesar de que la persona puede ser consciente de estos problemas persiste en el consumo inadecuado con el agravamiento de sus consecuencias negativas (555).

El término alcoholismo, fue replantado en medicina por “abuso de alcohol” y “dependencia del alcohol” en 1980 con el Manual de Diagnóstico y Estadístico DSM III (Diagnostic Criteria for Alcohol Abuse and Dependence-Alcohol Alert No. 30-1995.). En la misma línea, en 1979 la Organización Mundial de la Salud consideró el término “síndrome de dependencia del alcohol”, caracterizado por el consumo compulsivo e

incontrolado de alcohol a pesar de los efectos negativos sobre la salud y las relaciones sociolaborales del individuo (556). Actualmente contamos con dos sistemas diagnósticos: el descrito por la Asociación de Psiquiatría Americana (DSM) y el desarrollado desde la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) con mayor implantación en Europa, que define el Síndrome de Dependencia Alcohólica como un trastorno que presenta los siguientes aspectos:

- Manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognoscitivas características.
- Se da una máxima prioridad al consumo de alcohol.
- Hay un deseo (fuerte o insuperable) de ingesta.
- Las recaídas, después de un periodo de abstinencia, llevan a instaurar más rápidamente el Síndrome de dependencia alcohólica que en los no dependientes (557).

Hay que señalar, que no se ha admitido de forma generalizada ninguna cantidad específica de alcohol o la frecuencia de ingesta se ha establecido para connotar el estado crónico de la persona alcohólica, pero sí se recogen unas cuantías de consumo consideradas de riesgo por la OMS:

<i>Tipo de bebedores</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
<i>Bajo riesgo</i>	1 a 40 g	1 a 20 g
<i>Riesgo medio</i>	41 a 61 g	21 a 40 g
<i>Alto riesgo</i>	61 a 100 g	41 a 60 g
<i>Muy alto riesgo</i>	+ 101 g	+ 61 g

Tabla 16. Niveles de consumo de riesgo (556).

A lo largo de la evolución del alcoholismo como enfermedad se han ido describiendo los tipos de bebedores considerando la cantidad de alcohol consumida, la intensidad del consumo, la motivación de beber, el patrón de ingesta y las manifestaciones clínicas y sociales. Podemos clasificar a los individuos en relación a su consumo de alcohol en:

- Abstemio absoluto. Pueden ser abstemios de por vida o ex alcohólicos que llevan más de 12 meses sin consumir bebidas alcohólicas.

- Bebedor habitual no excesivo, bebedor social o bebedor seguro. Este bebedor no depende del alcohol para sentirse más alegre o comunicarse con mayor facilidad y sin problemas en el seno familiar o laboral. No rebasa, en cuanto a cantidad, los 210g/semana (21 UBE/semana o 4 UBE/día) en los hombres y los 140 g/semana (14 UBE/semana o 2,5 UBE/día) en las mujeres.
- Bebedor excesivo o problemático. Consume cantidades excesivas, de forma regular o irregular, pero con repercusión progresiva en el ámbito social, familiar o laboral. Dentro de esta clasificación encontraríamos, lo que la OMS reconoce como entidad, *consumo perjudicial*.
- Bebedor alcoholdependiente. Consumidores crónicos de alcohol, donde está presente los fenómenos de tolerancia y abstinencia, con dependencia física y psíquica. No es necesario la presencia de intoxicaciones agudas.

Por otro lado debemos señalar un patrón de consumo al auge dentro de la sociedad según el Observatorio Español sobre Drogas, especialmente entre los jóvenes, caracterizado por ser intermitente, con preferencia por bebidas alcohólicas de alta graduación, concentrado en sesiones de pocas horas y asociado principalmente con las noches de fin de semana. En la literatura anglosajona se conoce como *binge drinking* o *heavy episodic drinking* (558). Sus consecuencias sociales y de salud son equiparables a las derivadas del consumo regular (559). La prevalencia de este tipo de consumo en países como Portugal, Francia o Reino Unido superó el 30 % en 2010. Destaca la diferencia en lo relativo al sexo en la práctica de este consumo, donde hay cerca de 3 veces más varones (16,8%) que mujeres (6,2%) (10).

### **3.4.Epidemiología del alcoholismo**

El alcohol es consumido en la mayor parte del mundo. Para medir el consumo de alcohol a nivel comunitario se usa de forma habitual dos indicadores: consumo de alcohol per cápita (litros de alcohol puro por año) y consumo de alcohol en gramos de alcohol puro por persona y día.

La Organización Mundial de la Salud estima que, a nivel mundial, las personas mayores de 15 años de edad consumen un promedio de 6,2 litros de alcohol puro al año, lo que supone 13,5 g de alcohol puro al día. Sin embargo encontramos una gran variación de consumo en las diferentes regiones estudiadas. Se describen los niveles de consumo más alto en aquellas regiones con alto nivel de desarrollo como Europa o América. En Europa, cuya población mayor de 15 años supone tan solo el 14,7% de la población mundial, se consume más de la cuarta parte (14,7%) del alcohol generado en el mundo. Las zonas de consumo intermedio son las regiones africanas y del Pacífico occidental. En los niveles más bajos de consumo encontramos a la región del Mediterráneo Oriental y la sudoriental asiática.

El 66,4% de las personas residentes en Europa han consumido alcohol en los últimos 12 meses, frente al 33,6 de la población considerada abstemia de la que un 38,7% eran ex bebedores. Estas tasas de alcoholismo distan notablemente de regiones como el mediterráneo oriental donde el 94,6% de la población son abstemios y, de ellos, solo un 4,8% son ex bebedores.

En lo relativo al sexo, en todas las regiones estudiadas por la OMS hay mayor número de mujeres abstemias y, en aquellas que consumen alcohol, beben menos en promedio general. En 2010 la OMS calcula un promedio de 21,1 litros de alcohol puro al año por hombre frente a 8,9 litros por mujer. Al igual que el consumo global por áreas, también encontraremos diferencias en las diferentes regiones respecto al sexo, donde existe una horquilla de 30 a 57 gramos de alcohol puro al día en hombres frente a los 10 a 29 g en la mujer. Estas diferencias son menores en Europa, África y América. Aun así, en Estados Unidos y Europa Occidental, se estima que aproximadamente un 10-20% de los hombres y 10.5% de las mujeres en algún momento de sus vidas reunirán criterios de alcoholismo (556).

Se estima una tendencia de aumento del consumo de alcohol a nivel global. Destaca el incremento calculado para China e India, relacionado probablemente con un

aumento de la industria del alcohol en estos países, así como sus ingresos. En cambio, las regiones de África, Europa o América se mantienen estable presentando, incluso, algunos países con disminución significativa de consumo, aunque Europa seguiría siendo la región con mayor consumo per cápita del mundo.

Alcoholismo y abuso de alcohol son la tercera causa de muerte evitable en Estados Unidos. Se estima que la dependencia del alcohol y el abuso de alcohol costaron a los Estados Unidos 220 mil millones de dólares en 2005. Este gasto ascendió a más de los costos asociados con el cáncer (196 mil millones de dólares) o la obesidad (133 mil millones). Aproximadamente 14 millones de personas en Estados Unidos, una de cada trece, son adictas al alcohol o presentan un consumo excesivo.

La extensión del consumo de bebidas alcohólicas en la sociedad española es prácticamente universal. Así, en 2011, el 90,9% de la población española de entre 15 y 64 años las había consumido alguna vez en la vida, el 76,6% de la población admitió haberlas consumido alguna vez durante el último año y el 62,3% lo hizo en el último mes. Según la OMS, el alcohol consumido por los españoles en 2010 se sitúa en 10 litros de alcohol puro per cápita en mayores de 15 años (teniendo en cuenta que la población española mayor de esta edad supone el 85%). Esta cifra se mantiene relativamente estable comparándolo con los datos de 2005 cuando el consumo estimado era de 10,9 litros. Estos

datos suponen que España está entre los países de Europa que más alcohol per cápita consume.

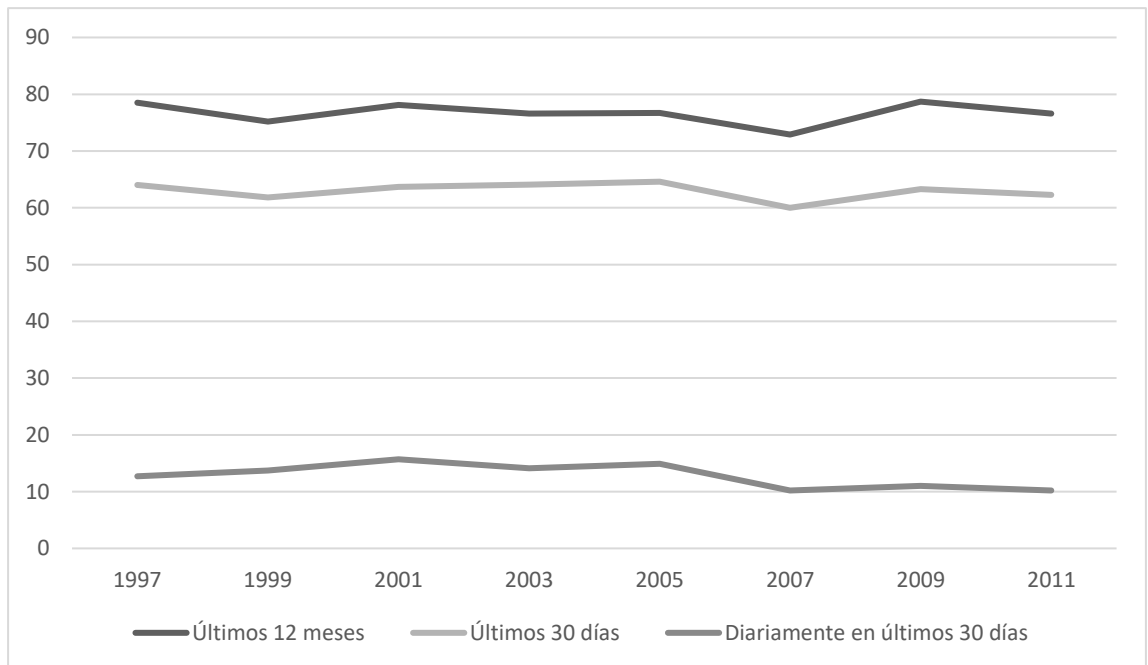


Figura 18. Evolución de la Prevalencia de consumo de bebidas alcohólicas en España 1997-2011. Adaptación (560).

Los datos de World Drink Trends informan que, entre los años 1963 y 2003, se han producido diversos cambios en nuestro país: el máximo consumo se alcanzó a mediados de los años setenta seguidos, posteriormente, de un decremento y estabilizándose en los últimos años (561). También el patrón de bebida ha cambiado, así como el tipo de bebida, siendo el vino la preferencia a mediados del siglo XX y pasando a ser en la actualidad la cerveza. Así, los datos de la OMS al respecto informan de un 50%



del consumo correspondería a cerveza, seguido por bebidas de alta graduación con un 28 % y, en tercer lugar, el vino con un 20%.

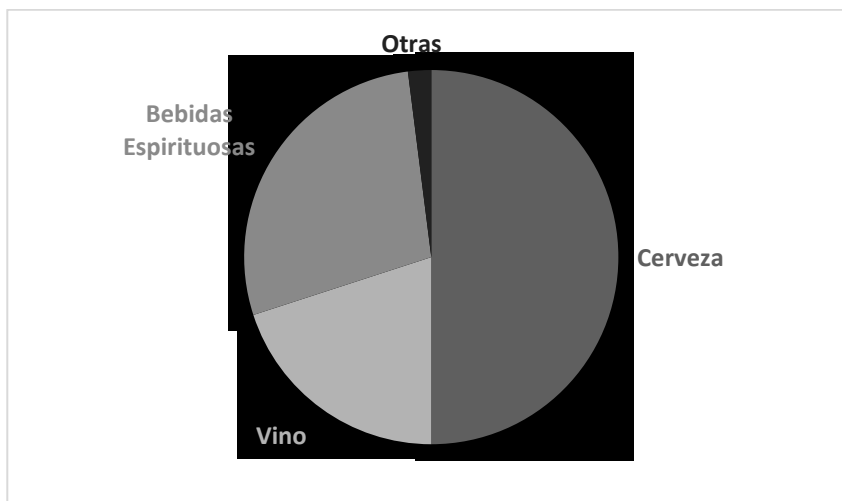


Figura 19. Consumo de alcohol per cápita (>15 años) según el tipo de alcohol. Adaptación (560).

De la población española, estimada en 46182000 personas, el 31,7 % se consideraron abstemios. Analizando según sexo, encontramos mayor número de abstemios entre la población femenina (36,7%) que entre la masculina (26,6%). Pero la diferencia entre hombres y mujeres respecto al consumo también la encontraremos en las personas que consumen alcohol en soledad. Encontramos un mayor consumo en los varones con un consumo de 21,6 litros de alcohol puro per cápita frente a los 10,6 litros que se estima como consumo entre las mujeres.

El informe de la OMS revela que el 2,3 % de los varones sufre alteraciones relacionadas con el alcohol frente al 0,4 % de las mujeres. Se estima que un 4 % de la población sufre dependencia al alcohol, lo que constituye un 1,2% de la población masculina y un 0,2% de la femenina. La edad de inicio de consumo de alcohol en nuestro país se estima en 16, 7 años (560).

En cuanto a la mortalidad, debemos destacar la cirrosis y los accidentes de tráfico como primeras causas de muerte debidas al alcohol. La tasa estandarizada de mortalidad por edad en el caso de la cirrosis hepática es del 14,2% en hombres y 3,9% en mujeres. En cuanto a los accidentes de tráfico se sitúa en un 7,6% y 1,8% en hombres y mujeres respectivamente.

El consumo de alcohol en la población castellano y leonesa se encuentra ligeramente por encima de los promedios nacionales, siendo más acusada esta diferencia en la población de 14 a 18 años, consumiendo alcohol todos los fines de semana un 36,6% de los jóvenes enmarcados en esta horquilla de edad y llegando a la embriaguez en el último mes el 39,6% (560). En cuanto al tipo de bebidas alcohólicas consumidas, la cerveza encabeza la lista seguida del vino. En cuanto al sexo, es más frecuente el consumo entre hombres que entre mujeres, aunque en el año 2008 se observa el inicio de una aproximación entre el patrón de consumo de ambos sexos (562). Esta tendencia también se observa a nivel estatal, donde la prevalencia de consumo de alcohol entre hombres y mujeres muestra mayor similitud en el tramo de edad de 15 a 24 años que en rangos superiores (560).

### **3.5.Fisiopatología del alcoholismo: metabolismo y alteraciones que produce**

El etanol es una sustancia cuya administración, de forma prácticamente exclusiva, es por vía oral. Por tanto, la vía de absorción y su fisiopatología la estudiaremos atendiendo a esta consideración.

Se trata de una molécula que, debido a su pequeño tamaño y el grupo hidroxilo alcohólico es soluble tanto en entornos líquidos como acuosos, permitiéndose el paso de fluidos corporales a estructuras celulares.

Se absorbe rápidamente por difusión simple en su mayor parte. Tan solo un pequeño porcentaje del ingerido es excretado sin metabolizar por los pulmones, orina y sudor (563). Tras su ingesta puede absorberse en la boca, estómago y, la mayor parte, en el intestino. Además cabe señalar que no puede ser ionizada, por lo que los diferentes pH que encontramos a lo largo del tracto digestivo no influyen en el proceso de absorción. La tasa de absorción depende de diferentes factores:

- La diferencia de los gradientes de concentración entre la mucosa y la red sanguínea adyacente.
- El tipo de alcohol ingerido y el nivel de concentración de etanol de dichas bebidas.
- Las diferencias genéticas en los enzimas capaces de metabolizar el alcohol, como veremos más adelante con el polimorfismo del enzima alcohol deshidrogenasa (ADH).

- El efecto de los alimentos presentes, la ingesta de fármacos o sustancias que afectan a la motilidad intestinal y al flujo sanguíneo o la actividad enzimática del estómago basal o modificada por medicamentos (564), (565), (566).

Tras la fase de absorción se encuentra la de difusión, que se superpone temporalmente a la primera. Durante esta fase, el alcohol se distribuye por los tejidos. Por sus propiedades químicas, se distribuye de forma análoga al agua del cuerpo aunque adquiere mayores concentraciones en tejidos ricos en lípidos (567).

Las concentraciones sanguíneas de alcohol obtenidas en situaciones de consumo habitual oscilan entre 50 y 75mg por 100 ml de sangre. Con estas concentraciones el estado subjetivo del individuo suele ser de tranquilidad agradable y un cierto grado de sedación. Signos de intoxicación empezarían a aparecer con concentraciones de 100 a 200mg por 100ml de sangre e intoxicaciones intensas con concentraciones superiores a 200mg por 100ml. Podemos encontrar coma, estupor o ambos con concentraciones de 400mg por 100ml y causar la muerte con superiores a 500mg por 100ml (567).

Respecto a la farmacodinamia del etanol, al igual que otros alcoholes, puede actuar sobre las membranas biológicas, tanto la membrana citoplasmática como las de organelas intracelulares. Puede afectar a su fluidez, y por lo tanto intervenir en el funcionamiento de proteínas como canales y enzimas. Por otro lado puede generar deshidratación a nivel de las membranas o actuar directamente sobre las proteínas imbricadas en la membrana (568).

El metabolismo del etanol, como veremos, se realiza mayoritariamente en el hígado, aunque hay que señalar la presencia de la enzima alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica, por lo que este órgano tiene una involucración activa en el proceso metabólico. El metabolismo del alcohol consta de varias etapas. En primer lugar la molécula de etanol sufrirá un proceso oxidativo y formará, de forma sucesiva, acetaldehído y ácido acético.

- El acetaldehído podrá formarse a través de tres sistemas enzimáticos.
  - La vía más importante, responsable de la mayor parte del metabolismo del etanol, es a través de alcohol deshidrogenasa (ADH). Esta enzima, que utiliza como coenzima el NAD<sup>+</sup>, se encuentra en altas concentraciones en el citosol celular de los hepatocitos, aunque se ha descrito su presencia también en la mucosa gástrica. Tiene poca especificidad de sustrato,

interviniendo en el metabolismo de otros alcoholes como el metanol o el retinol. Otro sistema enzimático es el MEOS o *microsomal ethanol-oxidizing system* (sistema microsómico de oxidación del etanol) que se corresponde con el CYP2E1, isoforma del citocromo P450 también responsable del metabolismo de numerosos fármacos como el paracetamol. Este sistema es exclusivamente hepático y utiliza oxígeno molecular y NADPH. Este sistema es inducible por el propio alcohol. Entra a formar parte del metabolismo del alcohol cuando hay saturación de la alcohol deshidrogenasa, como en los casos de alcoholismo crónico o consumo de grandes cantidades de etanol.

- La tercera vía se realiza a través de una catalasa localizada en los peroxisomas, utilizando peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) como oxidante.

El producto de la oxidación del etanol, el acetaldehído, pasará a la mitocondria donde se generará acetato a través de varias enzimas aldehído deshidrogenasas que utilizarán como coenzima  $NAD^+$ . El ácido acético se metabolizará en el propio hígado aunque una parte será transportada por la circulación general a otros tejidos. Bien sea en el hígado o en otras localizaciones, el ácido acético se activará pasando a acetil-CoA que podrá formar parte de varios procesos como la biosíntesis de ácidos grasos (en el hígado o tejido adiposo), generación de energía a través del ciclo de Krebs (tejido muscular y, mayoritariamente, en el hígado) o formación de compuestos cetónicos (hígado).

Entre los factores implicados en el metabolismo del alcohol observamos variaciones étnicas e individuales. Tanto el alcohol deshidrogenasa como el acetaldehído deshidrogenasa presentan diferentes isoformas con grados de actividad variable. De esta forma sujetos con formas muy activas de alcohol deshidrogenasa o, alternativamente, poco activas de acetaldehído deshidrogenasa, presentarán mayor acumulación de acetaldehído. Éste es un metabolito muy activo y se ha relacionado con muchas de las acciones tóxicas secundarias al consumo de etanol, como los síntomas náuseas, vómitos o sudoración (569). Las formas polimórficas de la ADH varían en alguna medida en los diferentes grupos raciales (570).

Se ha relacionado el género con el metabolismo del alcohol. Parece que esta diferencia puede deberse a la cantidad relativamente baja de agua corporal en relación con la grasa corporal de las mujeres y, por otro lado, el alcohol deshidrogenasa presente

en mucosa gástrica suele ser menos eficiente en mujeres que en hombres (571), (572) aunque la contribución al metabolismo general del alcohol no parece ser importante y no está demostrado el porcentaje de alcohol eliminado en este primer paso gástrico (573). Además el consumo crónico de etanol reduce la actividad gástrica de la ADH en una posible relación con lesión de la mucosa gástrica y, por tanto, disminuyendo la eficacia de este primer paso metabólico (574). Sustancias como el ácido acético, paracetamol y algunos anti-H<sub>2</sub> parecen disminuir la actividad de la ADH gástrica y, por tanto, el aumento de los niveles de alcohol en sangre (575).

### **3.5.1. Enzimas del metabolismo del alcohol**

#### **Alcohol deshidrogenasas**

Esta enzima fue descubierta en la levadura en 1937. Es una metaloenzima que consta de dos cadenas polipeptídicas que contienen cuatro átomos de zinc por mol de enzima. Los centros activos contienen dos átomos de Zn, los otros dos restantes probablemente se encuentren relacionados con la estructura terciaria o cuaternaria. En cada uno de los centros existe un grupo SH reactivo que interviene en el enlace del etanol y con el NAD necesario para la catálisis (576).

Atendiendo a la constante de Michaelis-Menten (cuanto menor es la constante – Km- mayor será la afinidad del enzima para el sustrato) encontramos diferentes valores de pH óptimo de acción para el etanol y diferentes secuencias de aminoácidos que conforman la ADH, identificándose diferentes clases de Alcohol Deshidrogenasa (577). El ADH es un sistema multigen, es decir, de múltiples alelos (578). Constituye una familia compleja debido a sus rasgos cinéticos, estructurales y por la composición de sus isoformas, que pueden ser divididas en cinco clases.

Las isoenzimas de clase I son las responsables de la mayor parte del metabolismo del alcohol. Funcionalmente encontramos estas enzimas como homo o heterodímero. Están formadas por tres tipos de subunidades polipeptídicas: alfa, beta y gamma codificadas por *locis* separados, ADH1, ADH2 y ADH3. El alelo ADH<sub>2</sub> que codifica la subunidad Beta3 posee una actividad 30 veces mayor que la del isoenzima con Beta1. Por tanto, aquellos sujetos que la posean metabolizarán más rápidamente el alcohol (578).

Junto a la clase I, la ADH IV es la más investigada en la actualidad. Está compuesta por subunidades sigma. Su actividad enzimática es elevada en el estómago y



- Familia ALDH1: se encuentra de forma fundamental en el citoplasma de diferentes tejidos como el ojo, capaz de oxidar aldehídos en la retina o participar en la desintoxicación de aldehídos peroxídicos generados por la absorción de la luz, siendo por tanto un mecanismo de protección del ojo humano (583). Familia ALDH2: estas proteínas residen en la mitocondria. Destaca su alta afinidad por el acetaldehído y juegan un papel importante en la desintoxicación del mismo al oxidarla. El polimorfismo en esta familia está relacionado con la tolerancia al alcohol y se ha asociado las diferentes formas alélicas a varias poblaciones. El alelo ALDH2\*2 alberga una lisina en la posición 487 en lugar de ácido glutámico, codificando un enzima ALDH2 inactivo (584). Al administrar una dosis de 0,5 g por kg de etanol vía oral a aquellos pacientes con esta forma inactiva, Harada encontró niveles significativamente mayores de acetaldehído, 30microMoles, frente a los 2 microMoles que detectó en los sujetos con ALDH2 activa (585). El alelo ALDH2\*2 es prevalente en las personas de origen oriental, pero es esencialmente ausente de las personas de origen europeo o africano, este hecho genera mayor facilidad con la que muchos orientales se intoxican por el consumo de etanol y el enrojecimiento facial conocido como “flushing” (586) siendo mejor tolerado en las personas heterocigotas (ALDH2\*1/2) frente a las homocigotas (ALDH2\*1/1) (587). El consumo crónico de etanol, salvo cuando se acompaña de grave deterioro hepático, no deprime la actividad de la ALDH (588).

### **Sistema Microsomal de Oxidación del Etanol**

El sistema más eficaz para el metabolismo del etanol recae sobre el ADH hepático, siendo la participación de otras vías mínima (entorno a un 10 % de la oxidación total). Estas rutas serían, por un lado el MEOS y por otro el complejo catalasa-peróxido de hidrógeno.

El MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System) presenta capacidad para oxidar el etanol, siendo activo a pH fisiológico. Fue descrito por Lieber y DeCarli en 1968. Es un conjunto de enzimas compuesto por un complejo con actividad NADPH oxidasa, por el citocromo P450 (como enzima determinante) y por el citocromo c reductasas NADPH (589).

El citocromo P450 (CYP450) es un enzima complejo implicado en los procesos de desintoxicación de drogas y tóxicos en el hígado. Está implicado también en la activación de compuestos, tanto endógenos como exógenos, como por ejemplo la oxidación de ácidos grasos o el desvío de cetonas en la neoglucogénesis.



Hay que señalar que los datos existentes relativos al papel del CYP450 respecto a la oxidación del etanol son contradictorios. Takagi defiende que el 50% del metabolismo del etanol en animales se produce mediante este complejo enzimático (590), frente a otros autores que consideran que la contribución se sitúa en torno al 30% (591).

Se han descrito diversos anticuerpos específicos contra las diferentes formas del CYP450, lo que demuestra diferentes formas de este citocromo con diversas formas estructurales (592).

Dentro de este grupo, el citocromo P450E1 es el más relacionado con el metabolismo del alcohol por su alta afinidad con el etanol. Aunque este citocromo genera menos del 1% de la actividad total de los citocromos existentes, la actividad de este sistema puede ser inducido por diversas sustancias, entre otras, el etanol. Se han descrito incrementos de hasta cinco veces su actividad después de la ingesta crónica o aguda de etanol (593), (593). Otros compuestos tales como la acetona, isoniazida, imidazol, pirazol también inducen este citocromo, alguno de estos son sustratos para el enzima y, por tanto, son metabolizados por él.

### **Catalasa**

La catalasa es un enzima tetramérico con una unidad hemo en cada subunidad perteneciente a la categoría de las oxidoreductasas. Se encuentran en los peroxisomas celulares (594), especialmente en hígado, riñón y eritrocitos. Catalizan la oxidación del etanol a acetaldehído en presencia de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), un compuesto producto del metabolismo celular formado durante la desintoxicación de los radicales libres de oxígeno, que participa en la función protectora contra microorganismos patógenos pero con una elevada toxicidad, por lo que debe transformarse en residuos menos dañinos. Esta función la realiza la catalasa generando agua y oxígeno.

En un principio se creía que la única función de la catalasa era la degradación del peróxido de hidrógeno. En 1945, Keilin y Gastree demostraron que la catalasa podía



participar en la oxidación del etanol a acetaldehído en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . La catalasa y el peróxido de hidrógeno forman un compuesto primario conocido como *compuesto I*, desde el que se forma acetaldehído y agua, participando el etanol como dador de hidrógenos. Será la presencia de peróxido de hidrógeno el rango limitante que actúe en la reacción, junto con la concentración de etanol (595).

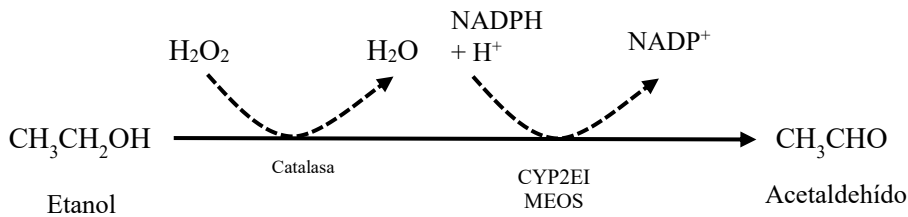


Figura 21. Oxidación del etanol: catalasa y MEOS. Elaboración propia.

### 3.5.2. Metabolismo extrahepático del etanol.

#### 3.5.2.1. Metabolismo cerebral del etanol

Como hemos expuesto anteriormente, la oxidación del etanol en humanos acontece de forma principal en el hígado. A pesar de ello, existe la posibilidad de la presencia de un metabolismo cerebral del etanol. Esta teoría se sustenta en la demostración de la existencia en el cerebro de diferentes sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo del alcohol. El mapa enzimático del cerebro parece ser un tanto diferente al del hígado. Mientras que en el hígado la ADH clase I es la principal responsable de la oxidación del etanol, en el cerebro su actuación es muy limitada (596). Fundamentalmente es la clase III la isoforma más abundante de este enzima en el cerebro humano y en el del ratón. Sin embargo tiene baja afinidad por el etanol, por lo que es difícil su activación por este.

Se ha descrito la presencia de citocromos pertenecientes al sistema MEOS, demostrándose la inducción del CYP450 por el etanol en el cerebro, al igual que ocurría en el hígado. La distribución cerebral del CYP450 2E1 no es uniforme, presentándose concentraciones mayores en el córtex, células de Purkinje, en el giro dentado y el hipocampo (597).

También se ha informado sobre la presencia de catalasas en el SNC (598). Se encuentran en todas las células neuronales, tanto neuronas como glía, aunque en diferentes concentraciones, encontrando mayor presencia en las células del troncoencéfalo (599).

### **3.5.2.2. Metabolismo del etanol en otros tejidos**

Los sistemas enzimáticos mencionados previamente pueden encontrarse en otras localizaciones como el riñón, el corazón o el estómago, por lo tanto, estos tejidos son capaces de oxidar el etanol a acetaldehído. Es el estómago el tejido más estudiado a este respecto. Se han descrito en él la ADH clase I, ADH clase III y ADH clase IV (600). La mayoría de la oxidación del etanol que se efectúa en el estómago es gracias a la ADH clase I (concretamente ADH3) y por clase IV. Esta última, presenta una Km alta para el etanol y, por tanto, mucha actividad enzimática. Por otro lado se ha observado la presencia de catalasa en el estómago, cuya participación y actividad está en discusión (600). El metabolismo del etanol en el estómago puede estar en relación con una función protectora para evitar el paso de sustancias alcohólicas al sistema al constituir el primer paso metabólico, sin embargo, algunos autores como Levitt postulan que este hecho lo realizaría el tejido hepático, sin cobrar importancia el estómago (601).

Por otro lado, estudios sugieren que el etanol puede ser metabolizado por las bacterias presentes en la flora intestinal del colon (602), (603) y en aquellos colonizados por la bacteria *Helicobacter Pylori* al poseer este microorganismo ADH (604).

### **3.5.3. Metabolismo no oxidativo del etanol.**

Junto a las vías oxidativas, el etanol puede ser metabolizado a través de la formación de ésteres etílicos de ácidos grasos (605) y fosfatidiletanol (606).

Se ha descrito en algunos tejidos como el corazón o el hígado la presencia del enzima etil ester sintetasa, capaz de formar ésteres etílicos en presencia de alcohol. Estos metabolitos pueden afectar a la capacidad oxidativa de la mitocondria o afectara la estructura de las membranas celulares, generando alteraciones en el organismo en general aunque con mayor relevancia en el tejido cerebral, como causa del consumo crónico y abundante de alcohol (607), (608). Por otro lado, el fosfatidiletanol es sintetizado por la fosfolipasa D (609) y se ha observado su presencia en sangre, por lo que podría ser considerado como marcador de alcoholismo (610).

#### **3.5.4.El papel del acetaldehído**

Como se ha descrito previamente, el etanol se metaboliza en su mayor parte por la oxidación enzimática generándose acetaldehído. Durante la intoxicación con etanol se aumentan los niveles de acetaldehído, generando diferentes efectos conocidos como “sensibilidad al alcohol”: incremento de la tasa de gasto cardiaco, frecuencia respiratoria, vasodilatación (asociado a incremento de la temperatura, sudoración y el también conocido *flushing* facial), disminución de la presión sanguínea, sequedad de mucosas, náuseas y cefalea.

Atendiendo a esta teoría, se desarrollaron diferentes terapias farmacológicas para el tratamiento del alcoholismo, encontrando así inhibidores del metabolismo hepático, a nivel de la ALDH, como el disulfirán o la cianamida que aumentarían los niveles de acetaldehído en sangre y generarían, por su toxicidad, los efectos aversivos en especial las náuseas y las cefaleas (611).

Otra de la clínica que genera la ingesta de alcohol y el aumento de acetaldehído es la euforia, no incluida dentro de la sensibilidad al alcohol. Numerosos trabajos han sido objeto de esta relación, entre los que se ha observado, un aumento de catecolaminas sistémicas (612) y con los efectos derivado de ello. Por otro lado se ha informado sobre un aumento de endorfinas al inhibirse la ALDH (613), lo que puede estar en relación con la sensación de euforia. De hecho, uno de los tratamientos para el alcoholismo son los antagonistas de los opiáceos (614)

Los tratamientos de inhibición del ALDH y el aumento del acetaldehído afectan al consumo de alcohol de dos maneras. Por un lado, los efectos aversivos de esta molécula producen una disminución del consumo entre los sujetos. Por otro lado, el aumento de endorfinas y la sensación de euforia relacionada refuerzan el consumo del alcohol (615).

### **3.5.5. Interacción de alcohol con otras drogas**

Como se ha descrito previamente, el metabolismo del etanol se realiza de manera fundamental en el hígado gracias al enzima alcohol deshidrogenasa con la participación de otros sistemas como las catalasas o el MEOS. La interacción entre alcohol y otras sustancias puede ser debida, por tanto, a la influencia directa de estas en las sistemas metabólicos del alcohol o a cambios indirectos resultantes del metabolismo del etanol como, por ejemplo, al estado redox de la célula que acontece tras la oxidación del etanol (616).

En lo relativo, el sistema MEOS presenta especial interés, al poseer como enzima fundamental el CYP4502E1. Los citocromos son enzimas catalíticos con gran implicación en la biotransformación de sustancias como drogas, pesticidas, carcinógenos y sustancias endógenas como las vitaminas liposolubles o los esteroides. Por tanto, la presencia previa de un sustrato puede afectar al metabolismo del sustrato posterior. El consumo agudo de alcohol, por tanto, produciría una disminución del metabolismo catalizado por estos enzimas, al competir como sustrato con otras sustancias (617).

Sin embargo, se ha descrito una inducción del CYP4502E1 por la ingesta crónica de etanol de hasta 5 veces (618), (619).

Podemos encontrar diferentes estudios que demuestran que la conversión del paracetamol (acetaminofeno) a sus metabolitos activos se acelera con el consumo crónico de alcohol, generándose consecuentemente problemas hepáticos en sujetos alcohólicos expuestos a una pauta moderada de paracetamol (620). Y, paradójicamente, una ingesta aguda de alcohol puede proteger al hígado de una ingesta tóxica de paracetamol al inhibirse la conversión de este a sus metabolitos activos (621). Dentro de las sustancias endógenas que interfieren en el metabolismo del CYP450, destacamos el retinol. Como señalamos con anterioridad, este compuesto de la vitamina A puede ser convertido a su correspondiente aldehído por diferentes isoenzimas de ADH sitas en el citoplasma, pero también puede ser metabolizado en el citocromo, por lo que etanol y retinol pueden competir por este sistema enzimático en las ingestas de alcohol agudas, pero en el caso de ingestas crónicas se induciría el metabolismo y por tanto causar déficit de vitamina A como consecuencia de ello.

Debemos señalar que, aunque el metabolismo del alcohol se realiza fundamentalmente en el hígado, no debemos olvidar que otros tejidos –incluyendo el

sistema nervioso central- pueden tener un papel importante en la interacción entre alcohol y fármacos.

### **3.6.Patología asociada al alcohol**

El consumo crónico y excesivo de alcohol ha sido relacionado con numerosas patologías debido a la toxicidad que ejerce sobre los diferentes tejidos. Supone una de las principales causa prevenibles de morbilidad y mortalidad. Diferentes enfermedades puede estar relacionada parcialmente con el alcohol, como las relacionadas con el sistema nervioso, hepatopatías o pancreatopatías; otras cuya ingesta genera un efecto nocivo, como el embarazo; y patologías donde el alcohol puede jugar un papel importante como las traumatológicas o nutricionales. (622), (623).

#### **3.6.1.Intoxicación etílica aguda**

La intoxicación etílica aguda es el trastorno relacionado con el consumo de alcohol más frecuente atendido en los servicios de Urgencias. En 2011 en España se registraron en los centros sanitarios 29.000 personas que precisaron tratamiento para el abuso o dependencia al alcohol, de las que más de 11.500 personas no habían recibido previamente algún tipo de atención médica por intoxicación o abuso de estas sustancias. De estos pacientes cerca de 2000 requirieron atención en los servicios de urgencias hospitalaria precisando hospitalización un 10,6% y falleciendo un 0,1% de los casos (234).

Para el diagnóstico de la intoxicación aguda de alcohol, atendiendo al DSM-IV, se incluyen criterios como la ingesta reciente de alcohol, cambios psicológicos o en la conducta durante la ingesta o inmediatamente después (incluyendo agresividad, incapacidad para realizar actividades laborales o sociales), conducta sexual inadecuada y labilidad en el estado de ánimo. Pueden aparecer signos como la alteración de la coordinación del individuo, marcha inestable, disartria, nistagmus, déficit de atención y memoria o, en los casos más graves, estupor o pérdida de conciencia. Debemos tener en cuenta que esta sintomatología se presenta en un contexto ajeno a otras patologías o trastornos mentales (624).

Las manifestaciones de la intoxicación etílica aguda están relacionadas con la concentración sanguínea de alcohol, que dependerá, como se comentó en la fisiopatología, de la cantidad de alcohol ingerida, factores intrínsecos al individuo, la

tolerancia personal y el tiempo de ingesta, entre otros. Debemos tener en cuenta que en sujetos consumidores crónicos, los efectos del alcohol son menos predecibles y la clínica tras el consumo de alcohol es variante y muchas veces no encontraremos evidencia de intoxicación en la anamnesis.

Los efectos que el alcohol genera en los diferentes órganos serán los responsables de las manifestaciones clínicas. Entre los más destacables encontramos los efectuados sobre el sistema cardiovascular donde se genera taquicardia, vasodilatación periférica y depleción de volumen. Además puede alterar la actividad eléctrica del corazón favoreciendo la aparición de arritmias auriculares y ventriculares. Uno de los principales riesgos en la intoxicación etílica es la depresión respiratoria, así como el riesgo de broncoaspiración y neumonías derivadas. Derivado de la agitación del sujeto y estados de apoyo prolongado de las extremidades sobre superficies duras, puede generarse rabdiomiolisis aguda. Entre los efectos gastrointestinales se encuentran las náuseas y vómitos que favorecen broncoaspiraciones y alteraciones hidroelectrolíticas, así como diarrea, gastritis aguda, úlcera o pancreatitis aguda. A nivel del metabolismo general, se puede presentar hipoglucemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipocloremia, hipoalbuminemia y acidosis láctica (625).

A las repercusiones orgánicas se suman las alteraciones psiquiátricas asociadas, como gestos autolíticos, trastornos afectivos, personalidad antisocial o consumo de otras sustancias. Se pueden asociar traumatismos por caída o accidentes.

### **3.6.2. Alcohol y embarazo**

El alcohol puede generar consecuencias negativas en el desarrollo del feto. El síndrome alcohólico fetal, engloba a niños con disfunciones en el sistema nervioso central: trastornos de memoria, lenguaje, concentración, apraxia, aprendizaje... Encontramos anomalías como adelgazamiento del labio superior, hendidura palpebral estrecha, alteraciones en el crecimiento, etc (626).

Influirá el patrón de consumo de la madre, siendo más perjudicial niveles altos de alcohol en sangre que la exposición crónica. La tercera semana de gestación es la más vulnerable a los efectos del alcohol, pudiendo generar malformaciones y déficit neurológicos graves. Entre las semanas 7 y 20 el riesgo de afectación al desarrollo cerebral es muy alto. En el tercer trimestre puede producir microcefalia y, ocasionalmente, disfunciones neurológicas (627), (628).

### 3.6.3. Alcohol y patología por órganos o sistemas

#### 3.6.3.1. Patología cardiovascular

Se considera que la mitad de los pacientes diagnosticados de miocardiopatía dilatada presentan, como etiología principal, el alcohol (629). El riesgo de padecer esta patología, conocida como miocardiopatía alcohólica, aumenta significativamente con consumos superiores a 90 gramos de alcohol durante 5 años (630).

Esta entidad se caracteriza por una dilatación del ventrículo izquierdo acompañada de un aumento de la masa ventricular y con un grosor de la pared de dicho ventrículo normal o disminuida. Suele presentarse en pacientes con consumo crónico de alcohol, siendo más frecuente en varones. Presentará clínica de insuficiencia cardiaca, así como una mortalidad asociada a la muerte súbita y a la insuficiencia cardiaca congestiva.

Las arritmias supraventriculares son frecuentes en pacientes alcohólicos por el efecto arritmogénico que genera el etanol, acompañado de las alteraciones hidroelectrolíticas también derivadas de su consumo. También se ha relacionado con arritmias auriculares en especial en el patrón de consumo *heavy episodic drinking*.

En cuanto a la relación del alcohol con enfermedad coronaria los datos son controvertidos. Se ha relacionado el consumo moderado de alcohol como factor protector (631) mientras que el consumo tipo *heavy episodic drinking* se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer muerte súbita (632), (633). Los últimos estudios han informado sobre un aumento de los eventos coronarios con el consumo de alcohol, por lo que la premisa socialmente aceptada sobre el consumo moderado de alcohol y su beneficio sobre el aparato cardiovascular es muy cuestionable, y las recomendaciones generalizadas sobre los beneficios del alcohol deben tomarse con cautela. Estudios como el liderado por Emberson data en un 74% más el riesgo de evento coronario en bebedores regulares (634).

También genera un aumento de la presión arterial, pudiendo ser la causa de la hipertensión arterial entre un 5% y el 30% de los pacientes (635). La HTA está relacionada con otras patologías y supone el principal factor de riesgo de entidades con elevada morbimortalidad como el accidente cerebrovascular, por lo que el alcohol puede estar relacionado con el desarrollo de las mismas (636). Así, en el estudio de cohortes presentado por Emberson los bebedores moderados tenían un riesgo de accidente

cerebrovascular de 45% más alto que los bebedores ocasionales, y los bebedores severos un 133% más.

### **3.6.3.2. Patología digestiva**

El consumo de alcohol facilita el desarrollo de esofagitis por reflujo gastroesofágico, por lo que los sujetos alcohólicos podrán presentar clínica de reflujo y daños histológicos como la metaplasia intestinal, úlceras o estenosis. El etanol afecta a la motilidad del aparato digestivo y, por tanto, del esófago así como una disminución en la contracción del esfínter esofágico superior.

Se ha relacionado también con la presencia de gastritis crónica aunque no hay datos concluyentes y se piensa que puede estar relacionada la infección concomitante de *Helicobacter Pylori* como responsable etiológica. Tampoco está claro el consumo de alcohol como factor etiológico directo con la úlcera péptica ni neoplasias gástricas, aunque sí se ha relacionado con daños en la mucosa (637).

El etanol tiene un efecto directo sobre las fibras musculares lisas del intestino delgado, generándose un aumento de la motilidad intestinal, causando diarrea en un alto número de bebedores. En la ingesta crónica, se añade una disminución de la actividad de las disacaridasas intestinales y un aumento de la permeabilidad de la mucosa. Estos cambios también son responsables de la malabsorción de los distintos elementos nutrientes.

Una de las principales patologías digestivas relacionadas con el alcoholismo es la pancreatitis. Esta enfermedad necroinflamatoria puede clasificarse en aguda o crónica (638). El alcohol es el principal factor asociado a pancreatitis en los países desarrollados, relacionándose la mayoría de los casos de pancreatitis crónica, y muchos casos de pancreatitis aguda, con el abuso del alcohol, aunque sólo un pequeño porcentaje de las personas que abusan del alcohol desarrollan esta enfermedad (639). En la mayoría de las ocasiones los episodios de pancreatitis son trastornos autolimitados pero en un 20% de ellos puede haber complicaciones graves, presentando shock por hipovolemia por aumento de tercer espacio (640). La enfermedad hepática es otra de las principales patologías relacionadas con el consumo crónico de alcohol. Esta relación está claramente reconocida desde hace años aunque resulta difícil establecer el consumo de riesgo para el desarrollo de la misma, puesto que en el desarrollo de la enfermedad influyen factores como el tiempo y patrón de consumo, factores ambientales y genéticos. Se ha estimado



que la cantidad de alcohol para el desarrollo de daño hepático oscila entre los 60-80g/día en el hombre y los 20-40g/día en la mujer. Podemos englobar en esta entidad diferentes patologías como el hígado graso, la inflamación hepática, necrosis, fibrosis progresiva o hepatocarcinoma. La esteatosis hepática llega a estar presente hasta en el 90% de los alcohólicos. En conjunto presenta una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (641).

El alcohol, además de constituir una causa etiológica *per se*, puede influir en la evolución de otras patologías hepáticas crónicas. Se ha informado sobre una peor evolución en individuos con hepatitis crónica por VHB o VHC (642).

### **3.6.3.3. Patología neurológica**

El alcohol tiene un efecto significativo sobre el sistema nervioso central, que asocia un amplio espectro clínico que abarca desde la intoxicación etílica hasta la demencia neurodegenerativa. En su proceso patogénico influye el propio efecto tóxico del etanol sobre las neuronas, el ejercido por metabolitos como el acetaldehído o consecuencias como la malnutrición, hepatopatías, infecciones o traumatismos derivados que influirán sobre el sistema nervioso. Por otro lado y, como ya advertimos en secciones anteriores, la susceptibilidad individual estará también marcada por factores genéticos (643).

Una de las complicaciones neurológicas más frecuentes del alcoholismo crónico lo constituye la neuropatía periférica. Esta patología implica daños a neuronas pertenecientes al sistema nervioso periférico, incluyendo los pares craneales y el sistema autónomo (644). Generalmente presentan una degeneración axonal distal que compromete tanto a las fibras mielinizadas como a las desmielinizadas. La patogénesis de esta entidad está aún en debate. Clásicamente se ha relacionado con un déficit de tiamina (desarrollado en el alcoholismo crónico), pero se ha documentado acción directa del alcohol y sus metabolitos sobre las células neuronales o la glía, con o sin déficit nutricional (645), (646).

Sí parece que hay mayor consenso en que es el déficit de tiamina el causante de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff. Esta patología neuropsiquiátrica aguda o subaguda aparece en una primera fase de la enfermedad, cuya triada clínica clásica es ataxia, alteraciones oculares y cuadro confusional. Posteriormente se presenta una segunda fase: la psicosis de Korsakoff, donde se presenta una pérdida de memoria actual y reciente en

el contexto de una preservación del estado de conciencia, donde la recuperación total de la memoria no alcanza al 20 % de los casos y la mortalidad alcanza el 17% (647), (648).

La desmielinización está también involucrada con el deterioro cognitivo asociado a la toxicidad del alcohol (649). Afecta, al menos, a dos sistemas neuronales: el cerebeloso-frontal y el sistema cortico-cortical entre las cortezas prefrontales y parietales, pudiendo estar en relación con la demencia asociada al paciente alcohólico como se señala posteriormente.

### 3.6.3.4. Patología psiquiátrica

La patología psiquiátrica y los trastornos por consumo de alcohol se relacionan estrechamente. Un 44% de los pacientes que requieren tratamiento por consumo excesivo de alcohol presentan otro trastorno mental. Asimismo el 34 % de los pacientes con algún trastorno mental presenta un consumo excesivo de alcohol (650). Entre ellos, el trastorno bipolar incrementa en un 3,6 el riesgo de aparición de dependencia por el alcohol o el trastorno de ansiedad que aumenta la relación en un 3,2 (651).

Trastornos mentales y de comportamiento debidos al consumo de alcohol
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intoxicación aguda</li> <li>- Consumo perjudicial</li> <li>- Síndrome de dependencia</li> <li>- Síndrome de abstinencia</li> <li>- Síndrome de abstinencia con delirium</li> <li>- Trastorno psicótico</li> <li>- Síndrome amnésico</li> <li>- Trastorno psicótico residual o de comienzo tardío</li> <li>- Otros trastornos mentales o del comportamiento</li> <li>- Trastornos mentales o del comportamiento sin especificación</li> </ul>

Tabla 17. Trastornos mentales y de comportamiento debido al consumo de alcohol (13).

### Síndrome de abstinencia alcohólica

Aparece en personas con un consumo de alcohol intenso y prolongado que presentan una disminución de alcohol en su organismo. Se caracteriza por náuseas, ansiedad, temblor e incluso en los casos más intensos alteraciones en la presión arterial, temperatura o frecuencia cardiaca. Esta sintomatología cede al iniciar de nuevo el

consumo. El síndrome de abstinencia puede complicarse con convulsiones o, la considerada de mayor gravedad, el *delirium*. Clásicamente se ha denominado *Delirium Tremens*, cuya mortalidad ronda entorno al 5% (652).

Clínicamente se manifiesta como un estado confusional con alteración de la conciencia, asociado a reacción vegetativa (taquicardia, hipertensión, sudoración...) y alteraciones en la percepción (son frecuentes las microzoópsias) y en el aspecto motor.

### **Alucinosis alcohólica**

Consisten en un cuadro de alucinaciones visuales y/o auditivas que pueden aparecer durante o tras un episodio de ingesta aguda de alcohol. Las alucinaciones auditivas pueden ser desde sonidos poco articulados hasta voces definidas. No hay consciencia de enfermedad, lo que suele conllevar a la necesidad de diagnóstico diferencial con un episodio psicótico esquizofrénico agudo, cuya duración es mayor, mientras que la alucinosis alcohólica desaparece en días o semanas (653).

### **Episodios psicóticos transitorios**

Caracterizados por alteraciones repentinas en la percepción. El paciente suele ser consciente del trastorno pudiendo hacer crítica del mismo. El tipo de alucinaciones es variable, pero suelen ser repetitivos en cada paciente y asociados a alteraciones de la percepción auditiva o visual, como el tinnitus. En el contexto de un paciente con consumo de alcohol, pueden presentarse en episodios de consumo activo o abstinencia (653).

### **Trastornos afectivos**

El consumo reiterado de alcohol se acompaña frecuentemente de alteraciones del estado de ánimo, de forma especial la depresión y en algunas ocasiones manía. Aparecen con la ingesta de alcohol y se puede continuar durante 4-5 días. Se ha relacionado en diversas series un aumento de las tasas de suicidio entre la población con alcoholismo (654) calculándose que aproximadamente el 50% de los pacientes que acuden a urgencias con intentos autolíticos había consumido alcohol previamente y el 23% de los pacientes con conductas suicidas tiene un trastorno por dependencia del alcohol (655).

Los episodios de ansiedad también se presentan con frecuencia en los pacientes alcohólicos, coexistiendo en ocasiones con agorafobia y otros trastornos (656). La abstinencia alcohólica también puede generar trastorno de ansiedad, cuyo diagnóstico

diferencial será relevante a la hora de programar el tratamiento, por la comorbilidad de los fármacos en pacientes con dependencia alcohólica.

### **Trastornos del sueño**

El efecto del alcohol puede presentar en un primer momento un efecto de inducción al sueño pero genera en el mismo un efecto de fragmentación del sueño, acortándose la fase REM e inhibiendo la fase 4, por lo que son sueños poco reparadores (657).

### **Episodios de amnesia transitoria**

Conocidos como *blachouts*, lagunas o apagones. Son episodios de amnesia anterógrada. No se recogen como diagnóstico en CIE o DSM (653).

### **Demencia persistente**

La demencia asociada al paciente alcohólico parece estar asociada a la atrofia cerebral generada por el consumo crónico y elevado de alcohol. Como señalamos en el epígrafe correspondiente a neurología, el alcohol genera efectos sobre el sistema nervioso central, periférico y autónomo. Esta degeneración parece estar asociada al componente tóxico del etanol y al déficit de nutrientes asociado en el cuadro del paciente con consumo excesivo de estas sustancias (658).

### **Problemática familiar y laboral en el alcoholismo**

El consumo de alcohol genera alteraciones importantes en las relaciones de la persona con el entorno y la sociedad. Además de las numerosas conclusiones articuladas por expertos en este ámbito que relacionan el deterioro de las relaciones interpersonales en el sujeto alcohólico, existen estudios que lo evalúan como el realizado en Países Bajos u otro en Reino Unido que valoran el daño causado por diferentes sustancias entre ellas el alcohol (659), (660). Se establecen daños tanto a nivel personal (dependencia, deterioro de salud mental, pérdidas de relaciones) como a terceros (daños al medio ambiente, desestructuración familiar, costes económicos y a la comunidad, lesiones). Ambos estudios coinciden en que pesa más el daño producido a terceros que el generado a nivel personal.

El alcoholismo afecta a la estructura familiar, generando un proceso desorganizador, por lo que pueden verse asociados a sus miembros alteraciones emocionales. En algunas ocasiones se establece el alcohol como eje sobre el que gira el quehacer de la familia, afectando seriamente a la vida y estado emocional de los hijos. Esta situación puede agudizarse en el contexto de una alteración del ámbito laboral. La separación o divorcio está relacionada por algunos autores con el abuso de alcohol por parte de uno de los miembros de la pareja (661).

Existen múltiples evidencias que reflejan la relación entre el consumo de alcohol y la violencia, entendiendo ésta en el ámbito físico, sexual, emocional o la negligencia. El confrontamiento en la pareja aumenta, generando situaciones conflictivas o empeoran relaciones ya dañadas. El consumo de alcohol precede a casi la mitad de incidentes violentos como el incesto, el abuso a menores o la agresión a la pareja, tal como informa la OMS en su informe de 2006. También lo reconocen diversos estudios donde relacionan el consumo de alcohol con los crímenes, estimándose esta relación en España en el 42% de los crímenes (662). Pero a pesar de la evidencia disponible y estas relaciones, no se puede establecer la causalidad a la farmacología y toxicología del alcohol. Las investigaciones realizadas demuestran un aumento de la violencia con el consumo de alcohol, pero no deben obviarse otros factores cuya determinación y cuantificación es difícil de establecer, como aspectos psicológicos, culturales, etc (663).

La violencia afecta a diferentes ámbitos, como es la de pareja o de género. Existe múltiple evidencia que refleja la relación recíproca entre el abuso de alcohol y la violencia de pareja (664), (665), (666). Las diferentes definiciones y las diferentes metodologías para generar los datos hace difícil estimar la magnitud real de este tipo de violencia, existiendo abultadas diferencias, como lo estimado en Canadá donde se establece en el 7% frente a Japón con un 15% o Etiopía donde el 71% de las mujeres refieren haber sufrido violencia física o sexual por parte de su pareja. En Europa el informe EURO CARE relaciona la violencia machista al alcohol en un 40% de los episodios (667). En una revisión de García et. al (2007) se recoge como los hombres consumidores de alcohol eran más propensos a cometer actos violentos en la pareja (665). También se ha constatado el consumo de alcohol entre las víctimas de la violencia tanto en el momento de la agresión (668) como después de ella (669). Además, este tipo de violencia suele hacerse extensible al resto de la familia (662).

Debemos destacar la asociación que se ha descrito con el consumo de alcohol y otras sustancias en jóvenes al encontrar dicho consumo en el núcleo familiar, suponiendo un factor de riesgo de consumo en la población (670).

En lo relativo al ámbito laboral, el sujeto alcohólico suele padecer ciertos comportamientos y actitudes que generan una disminución importante del rendimiento y un mayor costo para las empresas (European Alcohol and Health Forum (2011). Alcohol, work and productivity. Scientific Opinion of the Science Group of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum. Brussels, European Commission.). Entre ellas, encontramos el deterioro de las relaciones interpersonales, desajuste laboral con alteración en los horarios, absentismo y bajas por enfermedad, degradación de la categoría profesional, accidentes *in itinere*, etc. (233), (671).

#### **3.6.3.5. Alteraciones en el sistema endocrino y metabólico**

En pacientes con desnutrición o tras un ayuno prolongado y la ingesta de alcohol pueden generarse hipoglucemias. En los sujetos con ingesta crónica de alcohol, puede producirse una cetoacidosis alcohólica al aumentar la producción de ácidos grasos y cetosis y disminuirse la eliminación renal de los cuerpos cetónicos por la deshidratación (672).

La sobreproducción de uratos generada en el consumo del alcohol, junto con una disminución de la eliminación de ácido úrico puede establecer una hiperuricemia secundaria y se ha descrito un aumento de episodios de artritis gotosa y consumo de alcohol (673), (674).

En lo relativo al metabolismo lipídico, el consumo habitual de alcohol se relaciona con un aumento de concentraciones plasmáticas de triacilglicérol. Se produce un aumento de la secreción hepática de VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. La hipertrigliceridemia grave en pacientes con alcoholismo crónico es una patología a tener en cuenta por su riesgo asociado de pancreatitis aguda.

La disminución de la ingesta alimentaria, las diferentes alteraciones presentes en el proceso digestivo así como alteraciones hepáticas o pancreáticas influyen en la malnutrición asociada al alcoholismo. Acontecen múltiples patologías por déficit vitamínicos (vitamina A, D, E, tiamina, piridoxina), minerales (magnesio, zinc) y proteicos (675).

### **3.6.3.6. Patología del aparato locomotor**

El consumo de etanol conduce a la osteopenia, osteoporosis y, por tanto, fracturas óseas secundarias. La abstinencia de alcohol mejora los datos de osteocalcina, mientras que la ingesta mantenida de alcohol empeora los datos de osteocalcina y de osteopenia (676).

Paciente con grandes ingestas de alcohol pueden producir una necrosis muscular conocida como miopatía alcohólica. Además de los traumatismos que pueden darse como consecuencia de una intoxicación etílica, el estado de disminución de conciencia puede establecer posturas corporales donde se ejerce una compresión mantenida sobre grupos musculares concretos durante horas, generando alteraciones musculares que pueden ir desde elevación de enzimas musculares de forma asintomática hasta una rabdiomiolisis grave. La mioglobina liberada en este proceso se eliminará por el riñón, donde puede precipitar y generar una necrosis tubular aguda estableciendo insuficiencia renal aguda (677).

### **3.6.3.7. Patología del sistema hematopoyético**

Las tres series hematopoyéticas pueden verse afectadas en el contexto del alcoholismo crónico. En relación con los hematíes, podemos encontrar un aumento del volumen corpuscular medio. La hipovitaminosis de B12 o ácido fólico pueden contribuir a la aparición de megaloblastosis. Asociado a hepatopatías crónicas, puede desarrollarse anemias sideroblásticas y hemolíticas. En cuanto a la serie blanca, se han descrito alteraciones funcionales de los leucocitos. Es muy frecuente la trombopenia, tanto por efecto tóxico del alcohol, como por las hepatopatías crónicas que cursan con hipertensión portal y esplenomegalia. También la hepatopatía puede producir alteraciones en la coagulación.

### **3.6.3.8. Patología Oncológica**

Aunque no está demostrada la acción carcinogénica del alcohol en animales, sí se han presentado numerosos estudios epidemiológicos en los que se relacionan diferentes tumores al consumo de alcohol, como cavidad oral, laringe, faringe, esófago, mama, hígado y colorrectal. No se ha descrito relación con el cáncer de páncreas, pulmón, endometrio, vejiga u ovario (678). Por esta causalidad, la International Agency for Research on Cancer (IARC) clasificó dentro del grupo 1 (mayor riesgo) al alcohol como

sustancia carcinogénica (679). Se estima que el 3,6% de todos los cánceres (5,2% en hombres, 1,7% en las mujeres) son atribuibles al consumo de alcohol en todo el mundo. Esta proporción es especialmente elevada entre los hombres en Europa Central y del Este -6 a 10% de todos los cánceres (680).

### **3.7. Influencia del alcohol en la disfunción eréctil**

Tanto el alcohol como el tabaco han sido estudiados de forma intensa por parte de diferentes grupos de investigación en relación con su consumo y el efecto que generan en la salud. Sin embargo su relación con la DE es controvertida. Pocos estudios han recogido esta relación, en especial con el alcohol.

La similitud en la patogenia de la vasculopatía y la disfunción eréctil, hace pensar que el alcohol pueda ser un factor involucrado en esta última. A su vez, una de las causas principales de disfunción eréctil orgánica es la vasculopatía. Como comentamos previamente, los factores de riesgo cardiovascular influirán en la disfunción eréctil generando un riesgo mayor de padecerla. Parece clara la influencia de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis, tanto en su inicio como la progresión de la misma (681), (682). El consumo moderado de alcohol parece ejercer un efecto antiinflamatorio en el organismo, demostrándose una modificación de marcadores de inflamación como la Proteína C Reactiva con el consumo de etanol (683). También parece influenciar la producción de la interleucina 6 o su acción implicada en la fase aguda inflamatoria en relación con su producción en el tejido adiposo (684). Otros marcadores que podrían tener relación con la etiopatogenia de la vasculopatía y la enfermedad coronaria en relación con el alcohol, serían las lipoproteínas de alta densidad, apolipoproteínas (A1), o factores de coagulación (685).

La relación entre alcohol y disfunción eréctil es controvertida. Diversos estudios rechazan la relación entre la disfunción eréctil y el consumo de alcohol (686), sin embargo hay autores que defienden una disminución de la prevalencia de disfunción eréctil entre consumidores moderados de bebidas alcohólicas (687), (688) (689), (690).

En un estudio de cohortes, con 31742 hombres, se describió que el consumo de niveles moderados de alcohol disminuían la prevalencia de disfunción eréctil. De una a siete unidades a la semana conferiría menor riesgo de disfunción eréctil, sin ser este dato



significativo. Sí obtiene significación estadística el consumo de ocho o más unidades a la semana, estableciéndose como factor protector con una OR de 0.85 ( $p=0.007$ ) (691).

Resultados similares se obtuvieron de un trabajo en el que relaciona alcohol y disfunción eréctil en población china, donde establece mayor disfunción eréctil en el consumo mayor de tres UBE (OR=2,27) frente a los no bebedores o bebedores moderados (OR=0,73 y OR=0.93 respectivamente) (692).

Así parece que esto puede ser similar a la relación que algunos estudios describen entre el alcohol y la patología cardiovascular: con moderado consumo el alcohol ejerce un efecto protector pero sin embargo con elevado consumo genera un efecto lesivo.

### **3.8. Influencia del alcohol en el tratamiento de la disfunción eréctil.**

El acto sexual y el consumo de alcohol presentan una relación considerable (693). La seguridad de los tratamientos y el conocimiento de sus efectos en presencia de alcohol sobre la hemodinámica es relevante.

En los diferentes estudios se valoran parámetros como la frecuencia cardiaca, la presión arterial (PA) atendiendo a los niveles de fármaco en sangre. La mayoría de fármacos no han demostrado alteraciones significativas de estos parámetros, aunque los niveles de alcohol en sangre en la mayoría de los casos no se establecían en niveles compatibles con la embriaguez. Así mismo, se encuentran limitaciones como la edad del paciente y que los sujetos de estos estudios son supuestamente sanos sin patologías asociadas. Fármacos como el Sildenafil, Vardenafil, Mirodenafil o Tadalafilo en combinación con ligero consumo de alcohol, no han demostrado alteraciones significativas en variables como PA o la frecuencia cardiaca (694), (695). En el caso del Avalafilo las alteraciones detectadas son menores al 2% (696),. (697), (698)



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1. Hipótesis.**

El consumo de alcohol influye en la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco.

## **2. Objetivos**

1. Conocer la epidemiología del consumo de alcohol en los pacientes con disfunción eréctil tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco.
2. Conocer la relación entre el consumo de alcohol y la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil en los pacientes tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco.
3. Conocer la relación entre factores relativos al paciente, al trastorno andrológico, diagnósticos secundarios y hábitos tóxicos y la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo cinco en los diferentes grupos de consumo de alcohol.



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**





Se realiza un estudio retrospectivo multicéntrico observacional. De 1416 historiales clínicos de varones que consultaron y fueron tratados por disfunción eréctil, se seleccionaron 794 varones en los que el único tratamiento indicado fueron inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Los centros participantes fueron: Clínica Urológica Plaza España (Salamanca), Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca) y en el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Donostia.

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

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboró un documento Excel que contenía las variables del estudio.

## **1.Material**

### **1.1.Historiales clínicos**

El material de estudio consistió en 794 historiales clínicos de pacientes varones mayores de 18 años que consultaron por disfunción eréctil en los centros referidos.

Se elabora un documento electrónico Excel de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2006.

### **1.2. 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 llevó a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 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.

## **2.Método**

### **2.1. Selección muestral.**

La selección muestral se obtuvo de los pacientes que fueron atendidos por disfunción eréctil, de forma secuencial y sucesiva, retrospectiva, exhaustiva, desde mayo de 2016. La fecha de mayo de 2016 se decide para evaluar el control evolutivo mínimo de 8 meses posterior al tratamiento y finalización de la recogida de datos.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la respuesta al tratamiento por disfunción eréctil con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y en relación al consumo de alcohol, obteniendo un n mínimo por grupo de 30 (Muñoz-Navarro, S.R. (2014).¿Cuántos sujetos necesito para mi estudio?. Medwave (Temas y controversias en bioestadística).)

### **2.2. Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de los historiales de 794 varones con disfunción eréctil (DE).

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por cada paciente. En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervienen en la investigación cumplen las normas y legislación vigente de buena práctica clínica (699).

Posteriormente se realiza un análisis estadístico de estos datos, organizados en un documento Excel.

### **2.3. Grupos de estudio.**

GG: “grupo general”: totalidad de la muestra.

GO: (n=208): sujetos abstemios.

G1: (n=31): varones calificados como bebedor ocasional de alcohol.

G2: (n=239): varones calificados como bebedor moderado de alcohol.

G3: (n=277): varones calificados como bebedor severo de alcohol.

G4: (n=39): varones calificados como exbebedor.

Las calificaciones referidas al consumo de alcohol se basan en la clasificación del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España (Ministerio-de-Sanidad-Servicios-Sociales-e-Igualdad-de-España (2007). Cálculo del consumo de alcohol diferentes tipos de consumo. Ficha Divulgativa. Hábitos saludables. M. d. S. S. S. e. I. d. España. Madrid. España., Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España.)

Habitualmente el contenido de alcohol de las diferentes bebidas alcohólicas se expresa en forma de grados, lo que significa el porcentaje de alcohol que contienen por cada 100ml de bebida. Para calcular el consumo de alcohol (alcohol puro), se utiliza una fórmula para conocer los gramos de alcohol puro que contiene una bebida:

$$\text{Gramos de alcohol puro} = \frac{\text{graduación} \times \text{cantidad ingerida en ml} \times 0,8}{100}$$

Graduación: se expresa en las etiquetas de las bebidas (% vol ó xx°)

0,80: es la densidad del alcohol

Cantidad: en centímetros cúbicos (cc) o mililitros (ml)

Esta forma de calcular los gramos de alcohol se ha sustituido, en los últimos años, por el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE). En España cuando se habla de una «unidad de bebida», nos estamos refiriendo a 10 gramos de etanol puro

Contenido de alcohol de diferentes bebidas y de sus formas de consumo habituales				
Tipo de bebida	Contenido de alcohol en %	Contenido de alcohol en g/ml	Consumición típica	Unidad de Bebida Estándar
Cerveza	3-9	0,02 – 0,07	200ml (1 caña)	1
Vino	10-15	0,08 - 0,12	100ml (1 copa)	1
Bebida destilada	40-65	0.36 – 0.52	45ml (1 combinado o vaso)	2

Tabla 18. Contenido de alcohol de diferentes bebidas y de sus formas de consumo habituales.

El nivel de alcoholemia es la concentración de alcohol en sangre. Una vez que sabemos los gramos de alcohol que contiene la bebida que hemos tomado, podemos aplicar una fórmula que nos permite conocer el nivel de alcoholemia (gramos/litro) aproximado que se produciría tras su consumo.

$$\text{Alcoholemia en hombres} = \frac{\text{gramos de alcohol puro de bebida}}{\text{peso en kg} \times 0,7}$$

$$\text{Alcoholemia en mujeres} = \frac{\text{gramos de alcohol puro de bebida}}{\text{peso en kg} \times 0,6}$$

En cuanto al riesgo en el consumo del alcohol, la OMS estableció unas cuantías de consumo consideradas de riesgo tal como se recoge en la tabla:

Bajo riesgo equivale a bebedor ocasional: G1.

Alto riesgo equivale a bebedor moderado: G2.

Peligroso equivale a bebedor severo: G3.

#### **2.4. Variables estudiadas.**

Se analizaron las siguientes variables:

-Edad.

-Tiempo de evolución de la DE.

-Estado civil. Se distinguen varios estados, como se muestra en la tabla 19.

Estado civil	Codificación para el análisis
Soltero	0
Casado	1
Separado	2
Viudo	3
Divorciado	4

Tabla 19. Codificación del estado civil.

-Alteraciones de la eyaculación. Se distinguen varios estados:

Alteraciones de la eyaculación	Codificación para el análisis
Normal	0
Precoz	1
Difícil	2
Aneyaculación	3
Hipospermia	4
Hemospermia	5
Retrógrada	6

Tabla 20. Codificación de las alteraciones de la eyaculación

-Test de AMS: se registraron las respuestas de los pacientes a este test en los distintos controles. AMS son las siglas de Aging Males' Symptoms (AMS) scale (700).

-Puntos de control:

Inicio del tratamiento y control evolutivo. El punto de control para conocer la respuesta al tratamiento se tomó a los 3 meses de haberlo indicado.

-Testosterona total: expresada como nmol/L, se consideró un rango 9,36 - 37,10 nmol/L normal en varones, aunque podemos relacionar la testosterona normal con la edad tal como figura en la siguiente tabla.

Edad	Testosterona total normal en varones
16-19 años	200-970 ng/dl (6,94–33,66 nmol/l)
20-39 años	270-1,080 ng/dl (9,00–37,48 nmol/l)
40-59 años	350-890 ng/dl (12,15–30,88 nmol/ l)
60 años de edad y mayores	350-720 ng/dl (12,15–24,98 nmol/l)

Tabla 21. Valores de testosterona normales en varones

-Testosterona libre:

Edad	Intervalos de referencia de la Testosterona Libre
20-29 años	93–26,5 picogramos/ml (pg/mL)
30-39 años de edad	8,7–25,1 pg/mL
40-49 años de edad	6,8–21,5 pg/mL
50-59 años de edad	7,2–24,0 pg/mL

Tabla 22. Valores de testosterona libre de referencia en varones.

-Diagnósticos secundarios (DS).

-Antecedentes quirúrgicos: sólo se atendió al antecedente quirúrgico de cirugía prostática.

-Tabaquismo. Se codificó como sigue:

<b>Grado de tabaquismo</b>	<b>Codificación</b>
Nunca fumador	0
Leve	1
Moderado	2
Intenso	3
Exfumador	4

Tabla 23. Codificación según consumo de tabaco.

Esta clasificación se realizó atendiendo la clasificación de los fumadores según el consumo de cigarrillos de la OMS del año 2003 y ampliamente utilizada en diferentes estudios (701).

- Fumador leve: consume menos de 5 cigarrillos diarios.
- Fumador moderado: fuma un promedio de 6 a 15 cigarrillos diarios.
- Fumador severo: fuma más de 16 cigarrillos por día en promedio.

- Resultados del tratamiento de la DE en términos de éxito, resultado parcial o fracaso. Los subgrupos resultantes atendiendo a la respuesta al tratamiento fueron.

- Subgrupo a: ninguna respuesta o fracaso del tratamiento.
- Subgrupo b: respuesta parcial al tratamiento.
- Subgrupo c: respuesta exitosa al tratamiento

Se elabora un documento electrónico Excel de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

## **2.5.Consentimientos informados de los pacientes (Real Decreto 651/93).**

Todos los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en regimen 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 (702).

## **2.6.Conflicto de intereses.**

Los autores del estudio declaran que no hubo conflicto de intereses.

## **2.7.Costes.**

Se presupuestaron previamente y correspondieron a los gastos asociados al material de oficina, nuevas tecnologías y otros gastos que asume el Grupo de Investigación. No se generaron gastos adicionales en el aspecto asistencial.

## **2.8. Análisis estadístico.**

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi<sup>2</sup>, 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, análisis multivariante.

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..



## **IV. RESULTADOS**



## 1.Edad

### 1.01.Edad en el grupo general

La edad media de la muestra general fue de 57.99 años, SD 7.40, mediana 58, rango 45-75 (figura xxx).

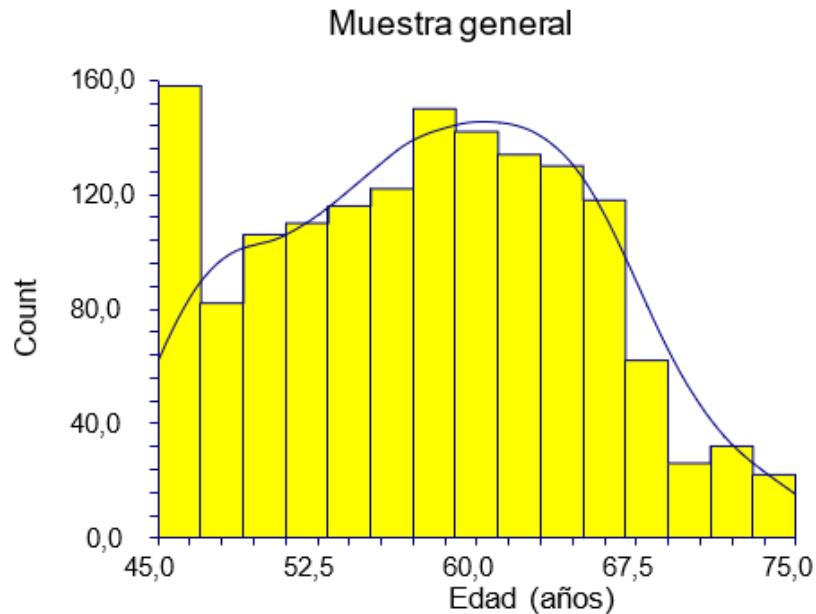


Figura 22. Edad en la muestra general.

La tabla 24 y la figuras xxx muestran la edad en los grupos. No hubo diferencias en la edad entre los grupos ( $p=0.1709$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0	57.23	7.68	57.5	45-75
G1	58.74	8.06	61	46-74
G2	58.51	7.43	59	45-75
G3	58.05	7.06	58	45-75
G4	56	7.33	56	45-75

Tabla 24. Edad en los grupos.

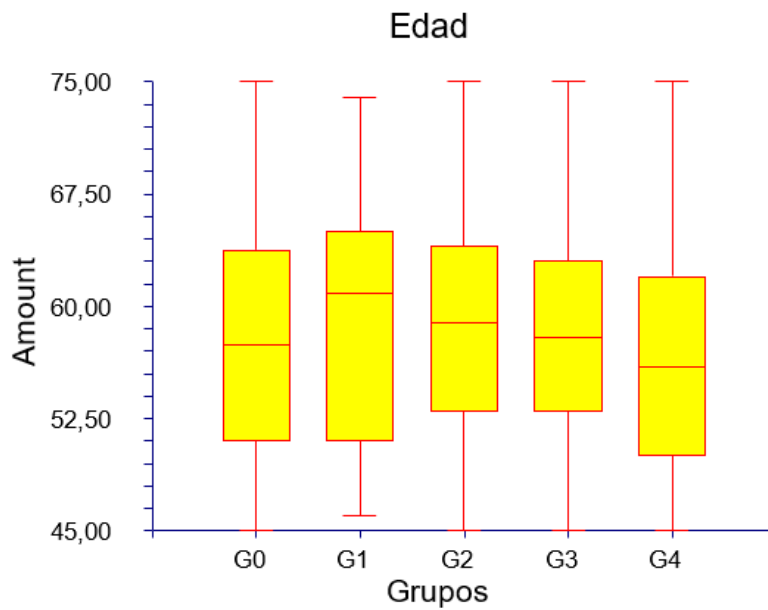


Figura 23. Distribución de la edad en los grupos.

### 1.02.Edad en el grupo G0

La edad media de la muestra general fue de 57.23 años, SD 7.68 , mediana 57.5 , rango 45-75 (figura 24).

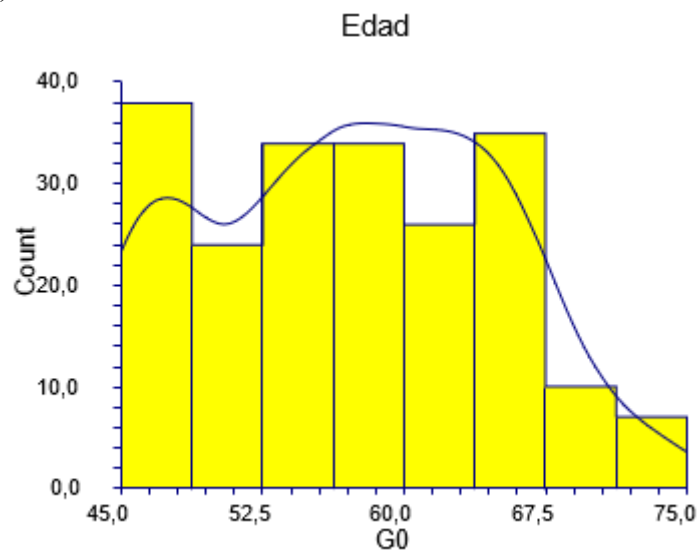


Figura 24. Edad en la muestra general de G0.

La tabla 25 y las figuras 25 y 26 muestran la edad en el grupo de abstemios atendiendo a la respuesta a IPDE5. No hubo diferencias en la edad entre los grupos ( $p=0,180433$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0a	58.13	7.90	60	46-69
G0b	58.69	7.65	60	45-73
G0c	56.47	7.60	56	45-75

Tabla 25. Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de abstemios.

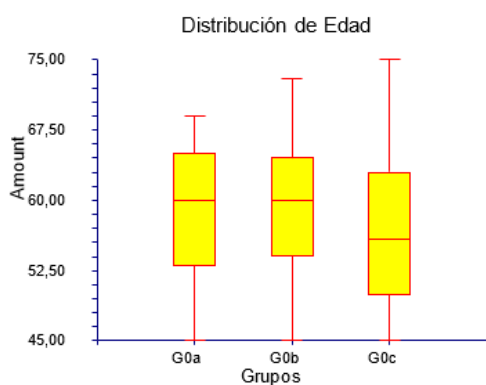


Figura 25. Distribución de la edad grupo abstemios

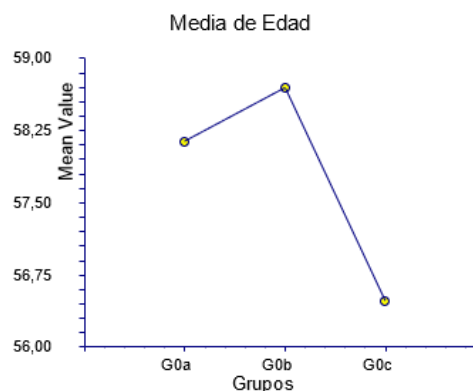


Figura 26. Media de edad en el grupo abstemios

### 1.03.Edad en el grupo G1

La edad media de la muestra general en el grupo G1, consumidores ocasionales de bebidas alcohólicas, fue de 58.74, SD 8.06, mediana 61, rango 46-74 (figura 27).

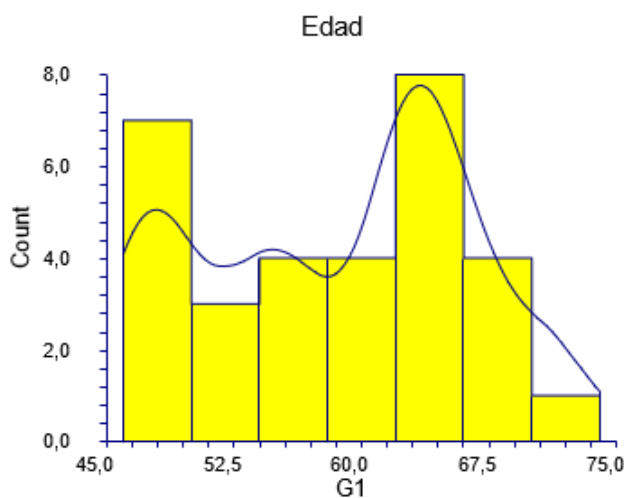


Figura 27. Edad en la muestra general del grupo consumidores ocasionales.

La tabla 26 y las figuras 28 y 29 muestran la edad en el grupo de consumidores ocasionales según su respuesta al tratamiento oral con IPDE5. No hubo diferencias en la edad entre los grupos ( $p=0,366441$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G1a	63.2	10.61	65	46-74
G1b	59.75	10.68	61	47-70
G1c	57.54	6.97	58.5	46-70

Tabla 26. Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de bebedores ocasionales.

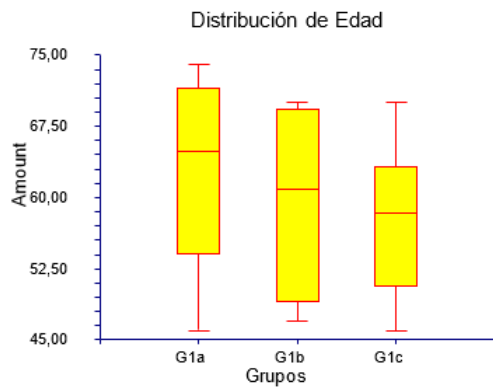


Figura 28. Distribución de la edad en el grupo consumidores ocasionales

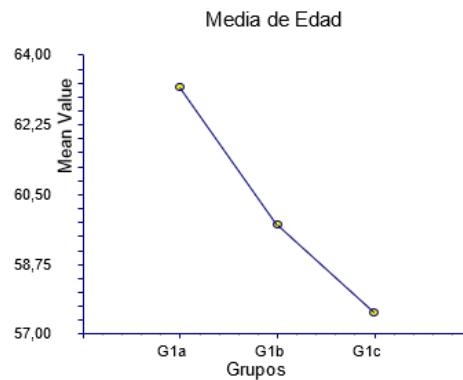


Figura 29. Media de edad en el grupo consumidores ocasionales

#### 1.04.Edad en el grupo G2

La edad media de la muestra general del grupo G2, bebedores moderados, fue de 58.51, SD 7.43, mediana 59, rango 45-75 (figura 30).

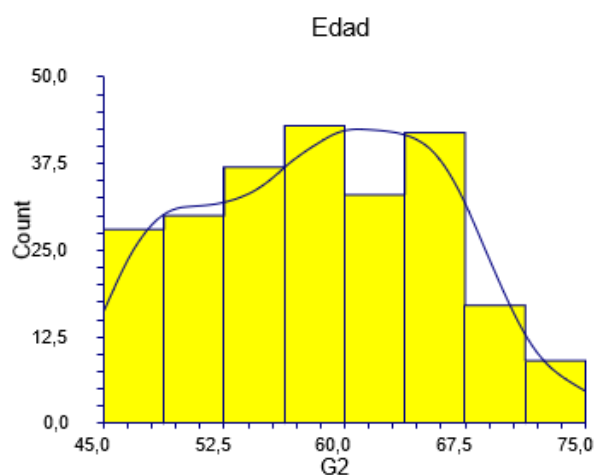


Figura 30. Edad en la muestra general de consumidores moderados.

La tabla 27 y las figuras 31 y 32 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencias en la edad entre los grupos ( $p=0,425433$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G2a	59.81	6.90	61	45-72
G2b	58.5	7.66	58.5	45-75
G2c	58.11	7.50	58.5	45-75

Tabla 27. Edad según la respuesta a tratamiento en el grupo de bebedores moderados

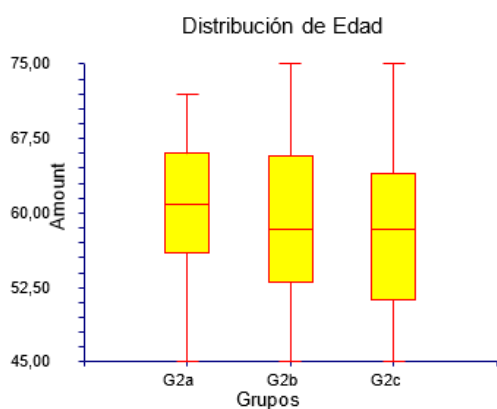


Figura 31. Distribución de la edad en el grupo de consumidores moderados

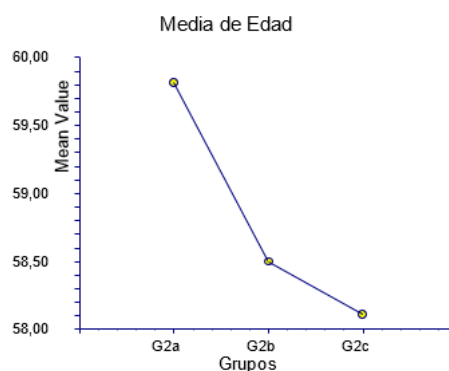


Figura 32. Media de edad en el grupo de consumidores moderados

### 1.05. Edad en el grupo G3

La edad media de la muestra general del grupo G3, bebedores severos, fue de 58.05, SD 7.06, mediana 58, rango 45-75 (figura 33).

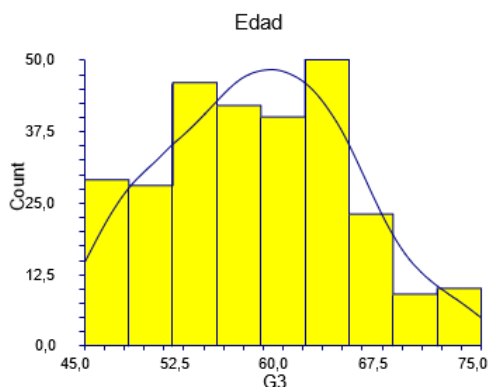


Figura 33. Edad en la muestra general del grupo consumidores severos.

La tabla 28 y las figuras 34 y 35 muestran la edad en el grupo de consumidores severos según su respuesta a IPDE5. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0,138279$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G3a	59.28	6.60	60	45-72
G3b	59.07	8.23	60	45-75
G3c	57.41	6.73	58	45-75

Tabla 28. Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de bebedores severos.

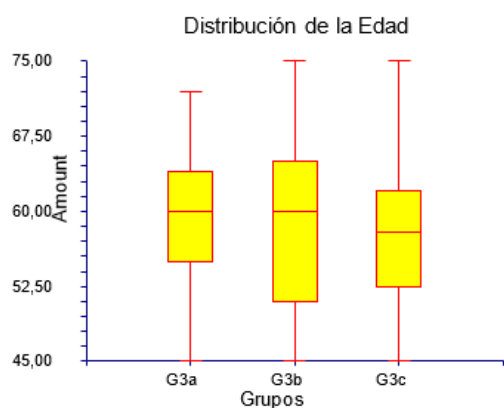


Figura 34. Distribución de la edad en el grupo de consumidores severos

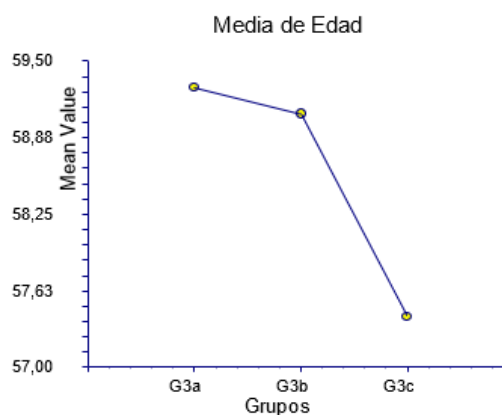


Figura 35. Media de edad en el grupo de consumidores severos



### 1.06.Edad en el grupo G4

La edad media de la muestra general del grupo G4, exbebedores, fue de 56, SD 7.33, mediana 56, rango 45-75 (figura 36).

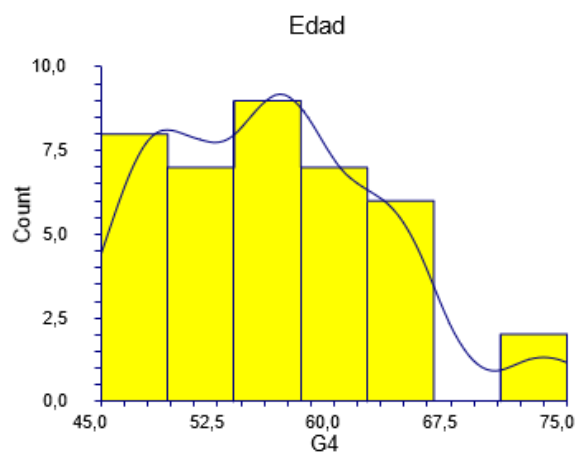


Figura 36. Edad de la muestra general de exbebedores

La tabla 29 y las figuras 37 y 38 muestran la edad en el grupo de exbebedores atendiendo a la respuesta al tratamiento con IPDE5. No hubo diferencias en la edad entre los grupos ( $p=0,217062$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G4a	62	2.94	62.5	58-65
G4b	55.84	6.82	57	45-66
G4c	55	7.84	53.5	45-75

Tabla 29. Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de exbebedores.

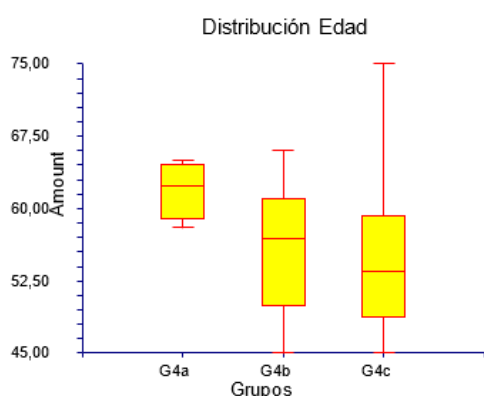


Figura 37. Distribución de la edad en el grupo de exbebedores

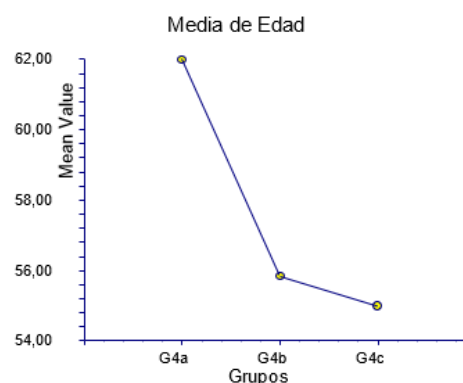


Figura 38. Media de edad en el grupo de exbebedores

### 1.07. Edad en el grupo general éxito

La edad media de la muestra general que reportaron éxito en el tratamiento (subgrupo c) fue de 57.26, SD 7.27, mediana 57, rango 45-75 (figura 39).

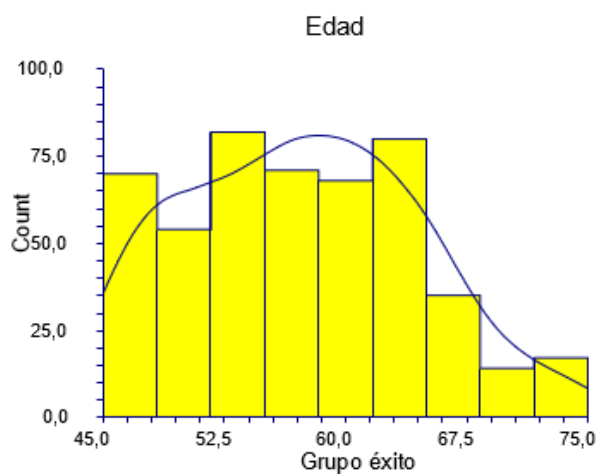


Figura 39. Edad en la muestra general del grupo éxito en el tratamiento

La tabla 30 y las figuras 40 y 41 muestran la edad en los grupos de éxito ante el tratamiento (subgrupos c). No hubo diferencias en la edad entre los grupos ( $p=0,108753$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0c	58.11	7.50	58.5	45-75
G1c	57.41	6.73	58	45-75
G2c	55	7.84	53.5	45-75
G3c	55	7.84	53.5	45-75
G4c	55	7.84	53.5	45-75

Tabla 30. Edad según respuesta a tratamiento en el grupo éxito.

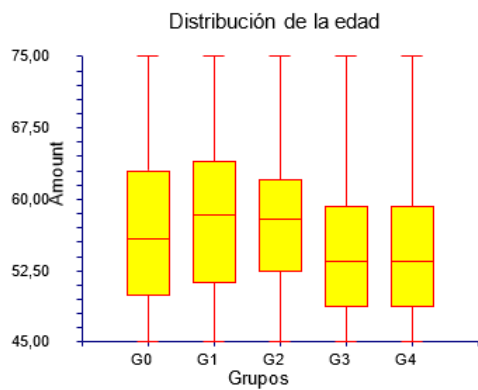


Figura 40. Distribución de la edad en el grupo éxito

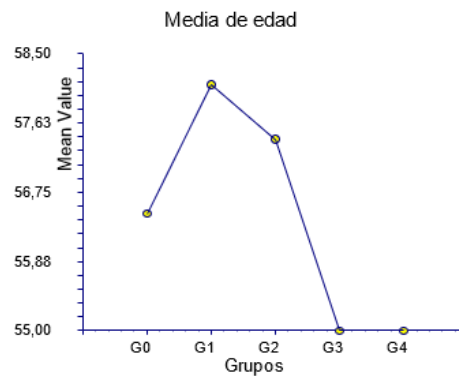


Figura 41. Media de edad en el grupo éxito

### 1.08. Correlación de edad con respuesta a tratamiento

Se codificó fracaso=1, respuesta parcial=2 y éxito=3

La figura 42 muestra la correlación entre la edad y la respuesta al tratamiento en el grupo general. La tendencia es negativa, a mayor edad, menor es la respuesta exitosa al tratamiento. Pendiente -1,1124, correlación -0,1216, coeficiente de variación 0,1269.

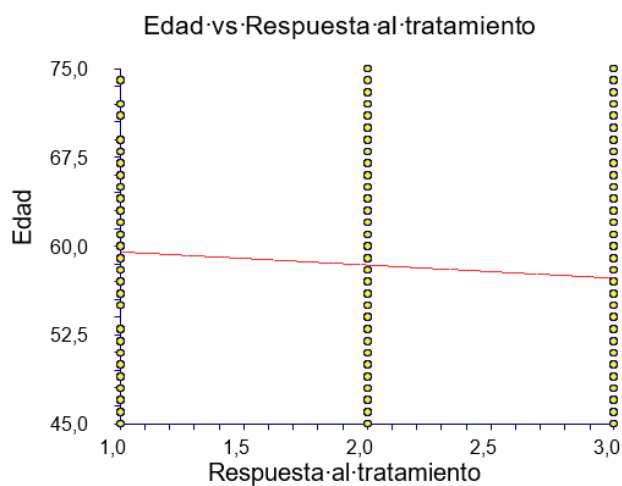


Figura 42. Correlación entre edad y respuesta a tratamiento.

## 2. Tiempo de evolución

### 2.01. Tiempo de evolución en el grupo general

La tabla 31 y las figuras 43 y 44 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0.9281$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0	24.33	25.30	14	1-150
G1	23.76	19.87	17.5	3-72
G2	25.14	23.10	18	2-126
G3	23.21	22.77	13	2-150
G4	25.45	19.80	18	6-84

Tabla 31. Distribución del tiempo de evolución entre grupos.

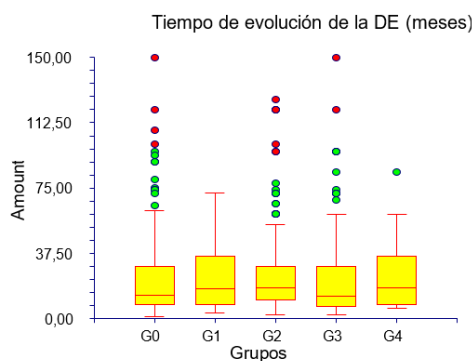


Figura 43. Distribución del tiempo de evolución en los grupos

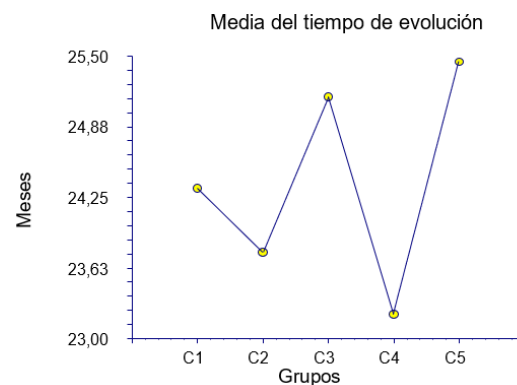


Figura 44. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta, medido en meses.

### 2.02. Tiempo de Evolucion en grupo G0

La media del Tiempo de Evolucion de la muestra general en varones abstemios fue de 23.90 meses, SD 24.49 , mediana 14.5, rango 1-150 (figura 45).

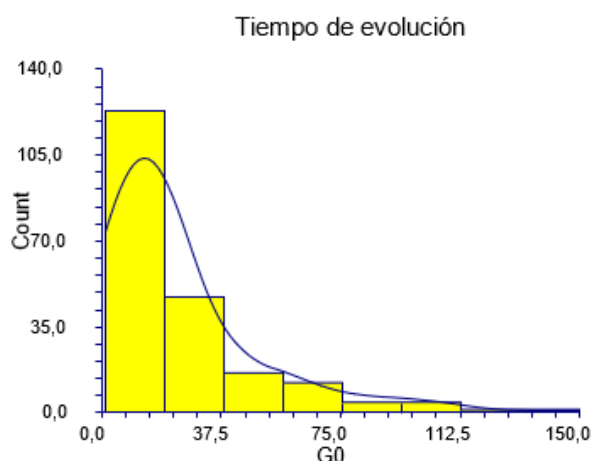


Figura 45. Tiempo de evolución en la muestra general de G0.

La tabla xxx y las figuras 46 y 47 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0,277435$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0a	28.86	26.02	18	2-94
G0b	26.36	28.92	15	3-150
G0c	21.87	22.19	12	1-120

Tabla 32. Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones abstemios.

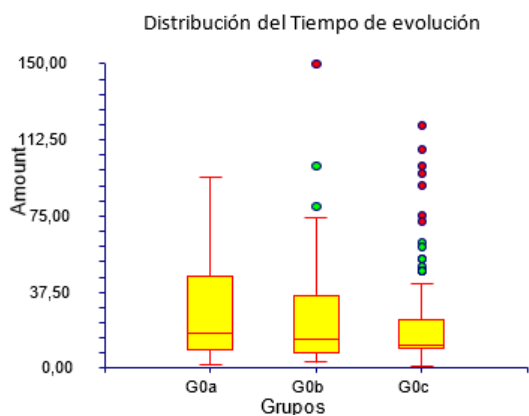


Figura 46. Distribución del tiempo de evolución en los grupos de abstemios

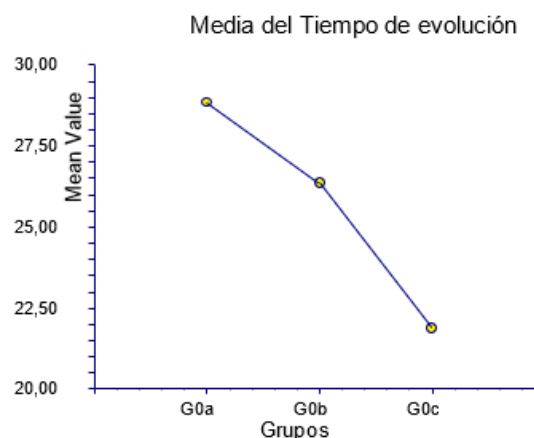


Figura 47. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo abstemios

### 2.03. Tiempo de Evolucion en el grupo G1

La media del tiempo de evolución en la muestra general fue de 24.26 meses, SD 29.66, mediana 20, rango 3-72 (figura 48).

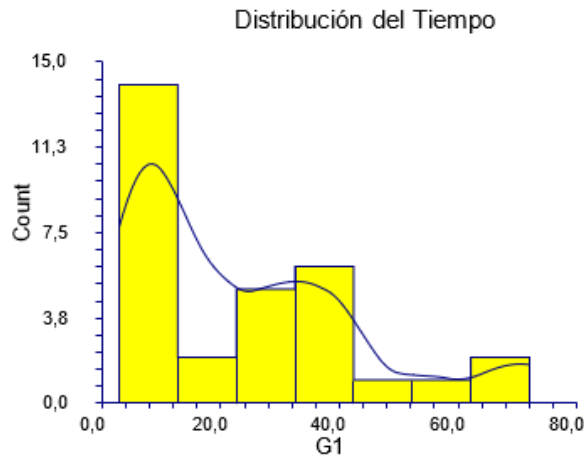


Figura 48. Tiempo de evolucion en la muestra general en bebedores ocasionales.

La tabla 33 y las figuras 49 y 50 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes con consumo ocasional de alcohol. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0,295822$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G1a	36.2	20.03	30	4-72
G1b	26.5	12.36	30	10-36
G1c	21	17.99	12	3-72

Tabla 33. Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones consumidores ocasionales

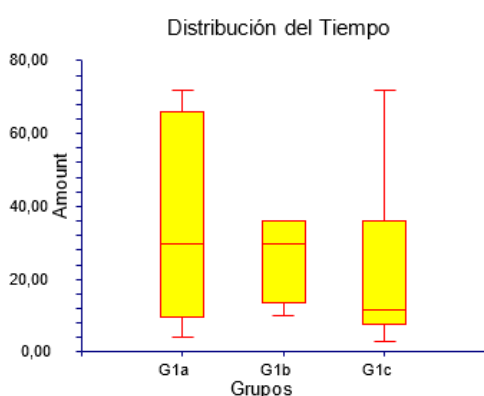


Figura 49. Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones con consumo ocasional

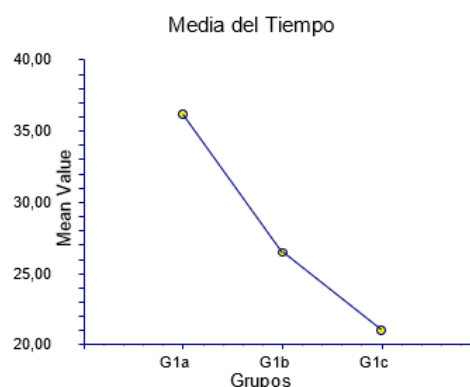


Figura 50. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo bebedores ocasionales

#### 2.04. Tiempo de Evolucion en el grupo G2

La media del Tiempo de Evolucion en la muestra general del grupo de bebedores moderados fue de 25.07 meses, SD 22.65, mediana 18, rango 2-126 (figura 51).

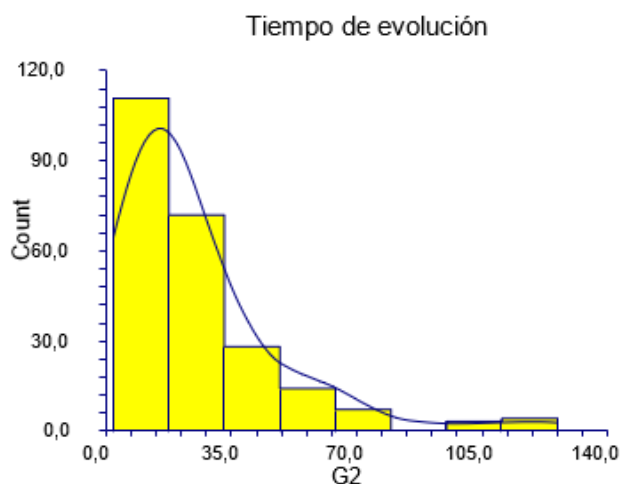


Figura 51. Tiempo de evolucion en la muestra general en bebedores moderados.

La tabla 34 y las figuras 52 y 53 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0,986844$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G2a	25.18	22.76	18	2-100
G2b	24.64	17.72	23	3-78
G2c	25.21	24.44	18	2-126

Tabla 34. Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones consumidores moderados

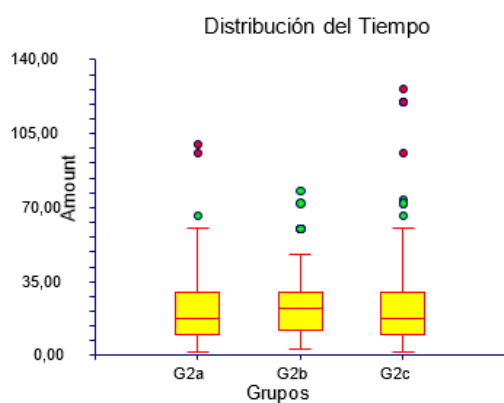


Figura 52. Distribución del tiempo de evolución en los grupos de varones con consumo moderado

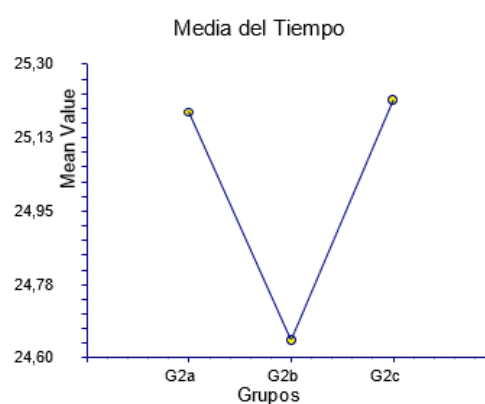


Figura 53. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo bebedores moderado



## 2.05. Tiempo de Evolucion en el grupo G3

El tiempo de evolución de la muestra general fue de 23.04 meses en el grupo con consumo severo de alcohol, SD 22.16, mediana 14, rango 2-150 (figura 54).

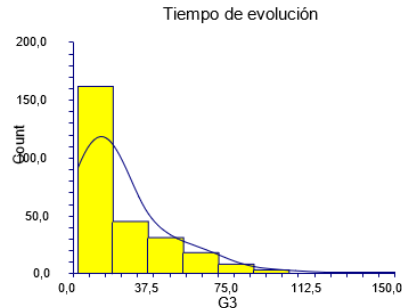


Figura 54. Tiempo de evolución en la muestra general en bebedores severos.

La tabla 35 y las figuras 55 y 56 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes. El grupo G3c fue inferior ( $p=0,046996$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G3a	26.76	28.79	18	2-150
G3b	27.94	26.72	15	2-120
G3c	20.53	18.02	12	2-96

Tabla 35. Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones consumidores severos

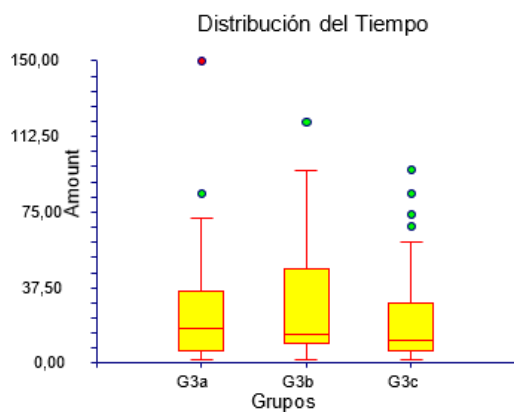


Figura 55. Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones con consumo severo

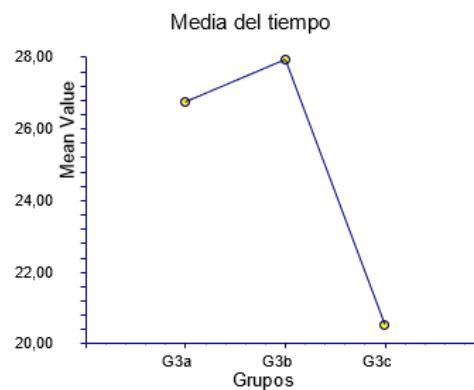


Figura 56. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo bebedores severo

## 2.06. Tiempo de Evolución en el grupo G4

La media del tiempo de evolución en la muestra general fue de 23.74 meses para los varones exbebedores de alcohol, SD 18.15, mediana 18, rango 6-84 (figura 57).

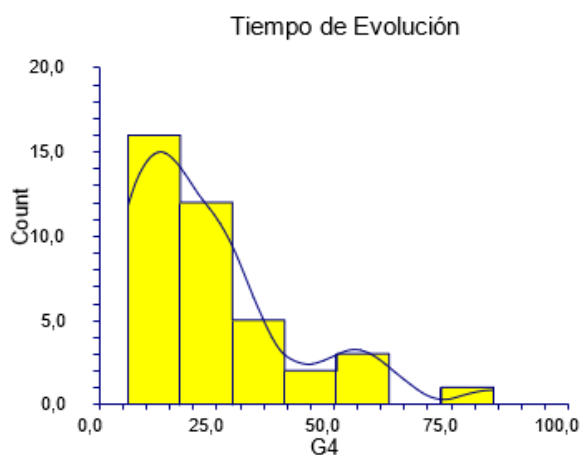


Figura 57. Tiempo de evolución en la muestra general en exbebedores

La tabla 36 y las figuras 58 y 59 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes exbebedores. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0,440028$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G4a	34.75	33.79	24	7-84
G4b	21.53	18.29	12	6-60
G4c	23.04	14.67	18	6-57

Tabla 36. Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones exbebedores

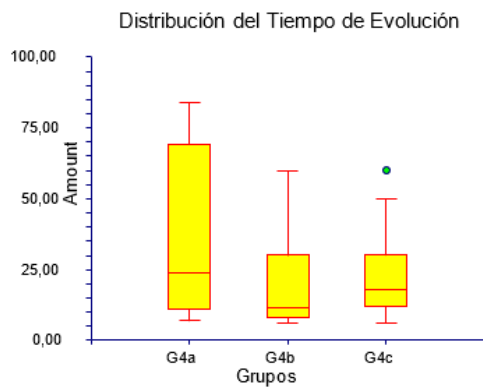


Figura 58. Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones exbebedores

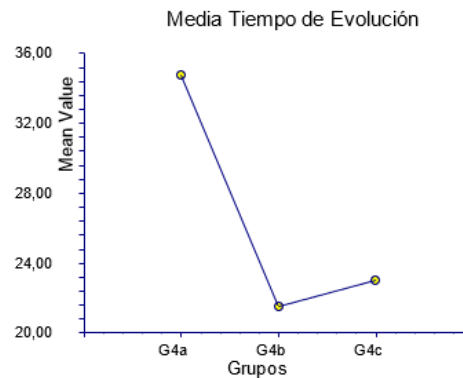


Figura 59. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo exbebedores

### 2.07. Tiempo de Evolucion en el grupo general éxito

La media del Tiempo de Evolucion de la muestra general fue de 22.38 meses aunando los grupos que reportaron éxito en el tratamiento ante IPDE5, SD 21.07, mediana 15, rango 1-126 (figura 60).

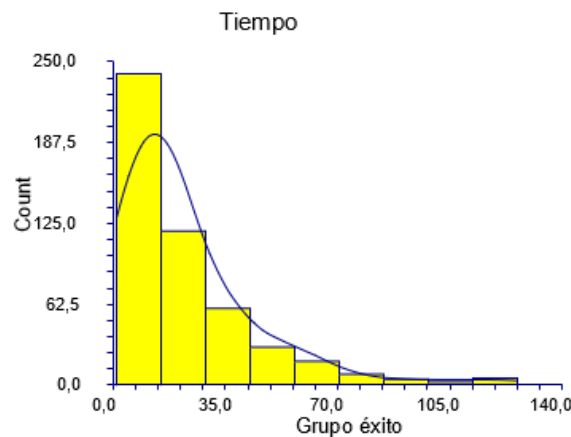


Figura 60. Tiempo de evolucion en la muestra general en éxito de tratamiento

La tabla 37 y las figuras 61 y 62 muestran el **tiempo de evolución de la DE en meses** antes de que consultaran por primera vez los pacientes que respondieron exitosamente al tratamiento con IPDE5. No hubo diferencia entre los grupos ( $p=0,403209$ ).

Grupos		Media	SD	Mediana	Rango
G0c		21.87	22.19	12	1-120
G1c		21	17.99	12	3-72
G2c		25.21	24.44	18	2-126
G3c		20.53	18.02	12	2-96
G4c		23.04	14.67	18	6-60

Tabla 37. Distribución del tiempo de evolución entre grupos de respuesta exitosa a tratamiento

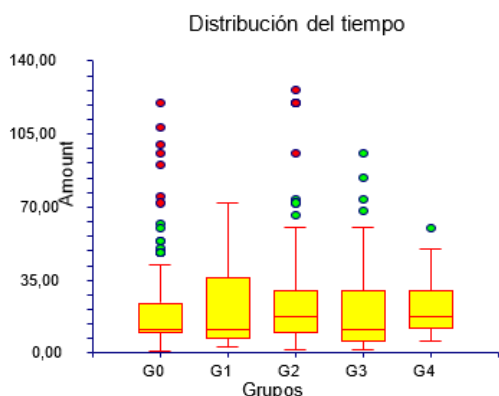


Figura 61. Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de respuesta exitosa a tratamiento

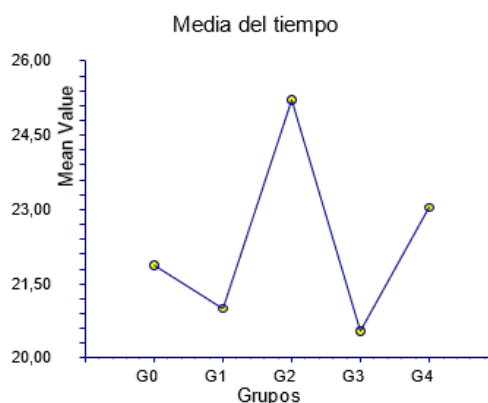


Figura 62. Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en respuesta exitosa a tratamiento

### 3.Estado civil

Se condició como: Soltero=0; Casado=1; Separado=2; Viudo=3; Divorciado=4.

La tabla 38 muestra la distribución del estado civil en los grupos según consumo de alcohol:

Grupo	G0		G1		G2		G3		G4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Soltero=0	33	7.93	3	4.83	48	10.04	37	6.67	7	8.97
Casado=1	330	79.32	45	72.58	370	77.40	452	81.58	56	71.79
Separado=2	20	4.80	5	8.06	24	3.34	35	6.31	9	11.53
Viudo=3	22	5.28	3	4.83	16	3.34	19	3.42	2	2.56
Divorciado=4	11	2.64	6	9.67	20	4.18	11	1.98	4	5.12

Tabla 38. Distribución del estado civil en los grupos.

La tabla 39 compara el estado civil entre grupos. Hubo más casados en bebedores severos (G3) frente a exbebedores (G4) ( $p=0.0479$ ).

La muestra recoge mayor número de separados en exbebedores o bebedores moderados si comparamos frente a abstemios ( $p=0.0321$  y  $p=0.0355$  respectivamente) En el grupo de bebedores ocasionales hay más divorciados proporcionalmente al comparar frente a abstemios o bebedores severos ( $p=0.0146$  y  $p=0.0042$  respectivamente). También hay más divorciados en bebedores moderado (G2) frente a bebedor severo (G3) ( $p=0.0446$ ).

Estado civil	Grupos		p
Soltero	G0	G1	0.6043
	G0	G2	0.2945
	G0	G3	0.4553
	G0	G4	0.8205
	G1	G2	0.2496
	G1	G3	0.7872
	G1	G4	0.5121
	G2	G3	0.0539
	G2	G4	1.0000
	G3	G4	0.4739
Casado	G0	G1	0.2469
	G0	G2	0.5157
	G0	G3	0.4120
	G0	G4	0.1782
	G1	G2	0.4240
	G1	G3	0.0919
	G1	G4	1.0000
	G2	G3	0.1036
	G2	G4	0.3122
	G3	G4	0.0479
Separado	G0	G1	0.3518
	G0	G2	1.0000
	G0	G3	0.3301
	G0	G4	0.0321
	G1	G2	0.3620
	G1	G3	0.5852
	G1	G4	0.5790
	G2	G3	0.4207
	G2	G4	0.0355
	G3	G4	0.0971
Viudo	G0	G1	1.0000
	G0	G2	0.1837
	G0	G3	0.1966

	G0	G4	0.4004
	G1	G2	0.4699
	G1	G3	0.4774
	G1	G4	0.6550
	G2	G3	1.0000
	G2	G4	1.0000
	G3	G4	1.0000
Divorciado	G0	G1	0.0146
	G0	G2	0.2716
	G0	G3	0.5197
	G0	G4	0.2726
	G1	G2	0.1039
	G1	G3	0.0042
	G1	G4	0.3379
	G2	G3	0.0446
	G2	G4	0.7618
	G3	G4	0.1015

Tabla 39. Comparación del estado civil entre los grupos de consumo de alcohol.

Correlación de estado civil con consumo de alcohol:

La figura muestra la correlación entre el consumo de alcohol y el estado civil. La tendencia es negativa, a mayor consumo de alcohol, menor es el estado civil, mas divorciados. Pendiente -0,0368, correlación -0,0659, coeficiente de variación 1,4606.

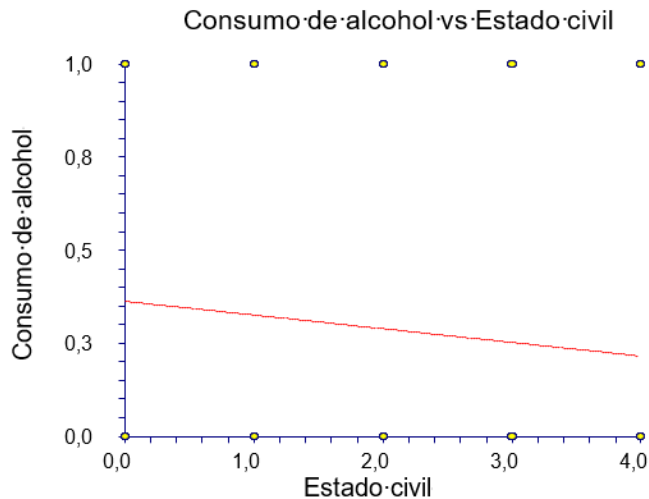


Figura correlación consumo de alcohol con estado civil.

### 3.01. Correlación Estado civil con respuesta al tratamiento

La figura 63 muestra la correlación entre el estado civil y la respuesta al tratamiento en el grupo general. La tendencia es positiva, a mayor estado civil casado, mayor es la respuesta exitosa al tratamiento. Pendiente 0,0222, correlación 0,0215, coeficiente de variación 0,6988.

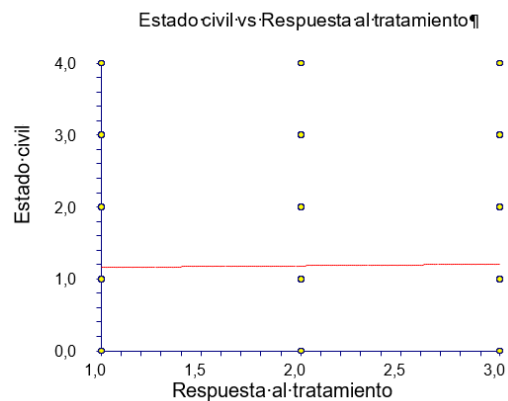


Figura 63. Correlación entre el estado civil y la respuesta a tratamiento

### 4. Alteraciones en la eyaculación

La tabla 40 muestra las alteraciones de la eyaculación.

Grupos	E0	%	E1	%	E2	%	E3	%	E4	%	E5	%	E6	%	Total
G0	240	57,6 9	48	11,5 3	38	9,13	58	13,9 4	20	4,8	6	1,44	6	1,44	416
G1	34	54,8 3	4	6,45	12	19,3 5	8	12,9	0	0	0	0	4	3,22	62
G2	268	56,0 6	60	12,9 7	48	10,0 4	52	10,8 7	40	8,36	0	0	10	2,09	478
G3	330	61,7 9	68	12,7 3	32	5,99	52	9,73	36	6,74	12	2,24	4	0,74	534
G4	46	58,9 7	6	7,69	2	2,56	8	10,2 5	12	15,3 8	4	5,12	0	0	78

Tabla 40. Alteraciones en la eyaculación en grupos de consumo de alcohol

La siguiente gráfica muestra los porcentajes de los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupos de consumo de alcohol.



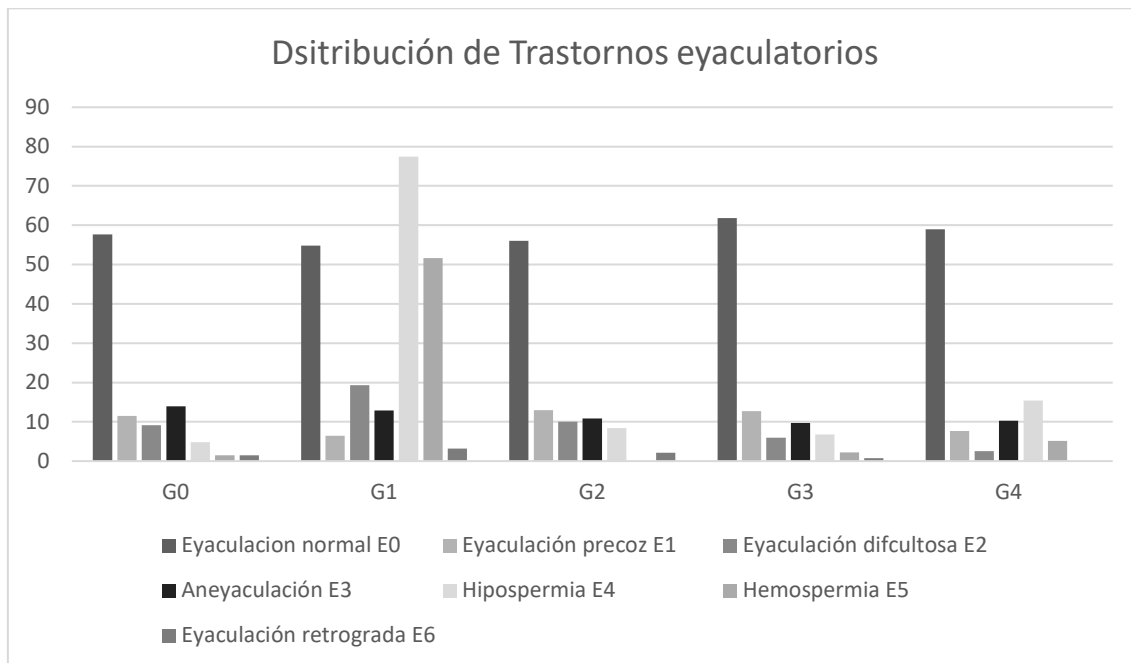


Figura 64. Porcentaje de los diferentes trastornos eyaculatorios en los grupos de consumo de alcohol.

La siguiente tabla se muestra la distribución de los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupo respuesta exitosa a tratamiento

Grupo éxito	%	n
Eyaculación normal E0	63,34	622
Eyaculación precoz E1	11,2	110
Eyaculación dificultosa E2	7,73	76
Aneyaculación E3	10,38	102
Hipospermia E4	4,27	42
Hemospermia E5	1,22	12
Eyaculación retrograda E6	1,83	18
Total		982

Tabla 41. Alteraciones eyaculatorias en el grupo de respuesta exitosa al tratamiento

En la siguiente tabla se puede comparar los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupo de éxito

Grupo éxito		%		%	p
	E0	63,34	E1	11,2	0.0001
	E0	63,34	E2	7,73	0.0001
	E0	63,34	E3	10,38	0.0001
	E0	63,34	E4	4,27	0.0001
	E0	63,34	E5	1,22	0.0001
	E0	63,34	E6	1,83	0.0001
	E1	11,2	E2	7,73	0.0108
	E1	11,2	E3	10,38	0.6108
	E1	11,2	E4	4,27	0.0001
	E1	11,2	E5	1,22	0.0001
	E1	11,2	E6	1,83	0.0001
	E2	7,73	E3	10,38	0.0492
	E2	7,73	E4	4,27	0.0016
	E2	7,73	E5	1,22	0.0001
	E2	7,73	E6	1,83	0.0001
	E3	10,38	E4	4,27	0.0001
	E3	10,38	E5	1,22	0.0001
	E3	10,38	E6	1,83	0.0001
	E4	4,27	E5	1,22	0.0001
	E4	4,27	E6	1,83	0.0023
	E5	1,22	E6	1,83	0.3579

Tabla 42. Comparación de los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupo Éxito.

Los porcentajes de las alteraciones en la eyaculación en el grupo de respuesta exitosa al tratamiento se muestran en la siguiente gráfica:

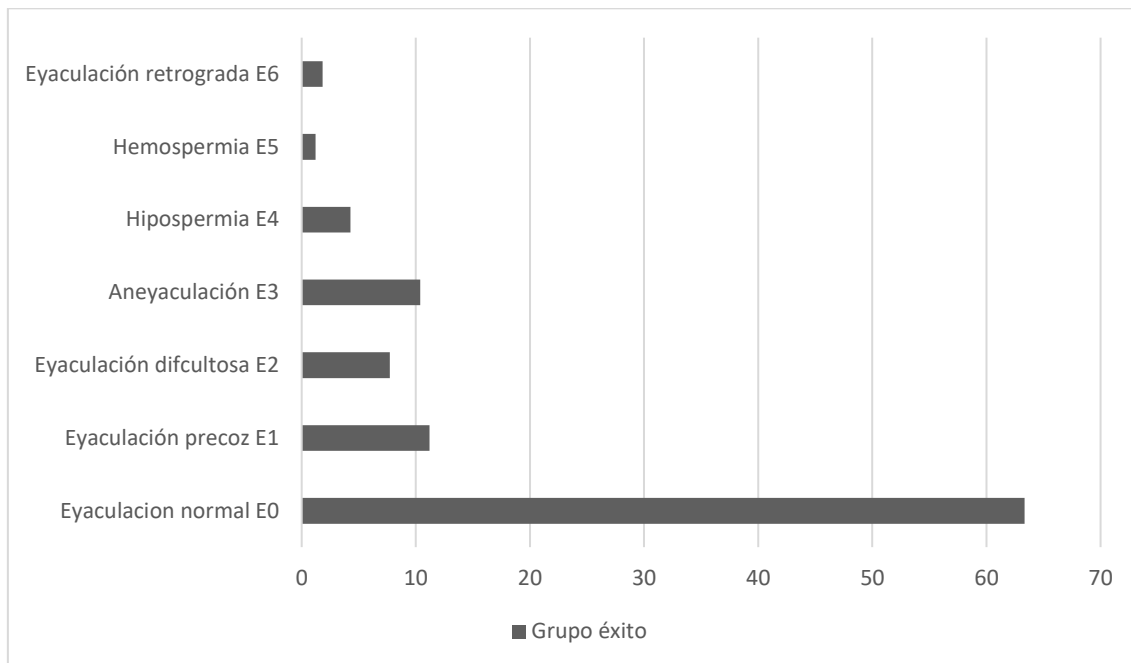


Figura 65. Porcentaje de los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupo de respuesta exitosa a tratamiento

## 5. Escala AMS

La siguiente tabla xxx muestra la distribución de los diferentes grupos de consumos de alcohol según la clasificación de la escala AMS sobre envejecimiento .

Test AMS	Grupos										Total
	G0	%	G1	%	G2	%	G3	%	G4	%	
Ausente	62	14,9	0	0	93	19,45	107	19,47	7	8,97	<u>269</u>
Leve	354	85,09	28	45,16	214	44,76	208	38,95	36	46,15	<u>840</u>
Moderado	0	0	22	35,48	129	26,98	211	39,51	29	37,17	<u>391</u>
Severo	0	0	12	19,35	42	8,78	48	8,98	6	7,69	<u>108</u>

Tabla 43. Distribución de los grupos de consumo de alcohol de sintomatología según la sintomatología de envejecimiento de la escala AMS.

La siguientes tablas muestran la comparación de los diferentes consumos de alcohol según la sintomatología valorada por la escala AMS: ausente, leve, moderada o severa.

Ausente	Grupos	%		%	p
	G0	14,9	G1	0	0.0002
	G0	14,9	G2	19,45	0.0769
	G0	14,9	G3	19,47	0.0406
	G0	14,9	G4	8,97	0.2125
	G1	0	G2	19,45	0.0001
	G1	0	G3	19,47	0.0001
	G1	0	G4	8,97	0.0174
	G2	19,45	G3	19,47	0.8744
	G2	19,45	G4	8,97	0.0256
	G3	19,47	G4	8,97	0.0189

Tabla 44. Comparación de los diferentes consumos de alcohol en ausencia de sintomatología de envejecimiento.

Leve	Grupos				p
	G0	85,09	G1	45,16	0.0001
	G0	85,09	G2	44,76	0.0001
	G0	85,09	G3	38,95	0.0001
	G0	85,09	G4	46,15	0.0001
	G1	45,16	G2	44,76	10000
	G1	45,16	G3	38,95	0.3413
	G1	45,16	G4	46,15	1
	G2	44,76	G3	38,95	0.0642
	G2	44,76	G4	46,15	0.9024
	G3	38,95	G4	46,15	0.2651

Tabla 45. Comparación de los diferentes consumos de alcohol con sintomatología leve de envejecimiento.

Moderado	Grupos				p
	G0	0	G1	35,48	0.0001
	G0	0	G2	26,98	0.0001
	G0	0	G3	39,51	0.0001
	G0	0	G4	37,17	0.0001
	G1	35,48	G2	26,98	0.1764
	G1	35,48	G3	39,51	0.5842
	G1	35,48	G4	37,17	0.8614
	G2	26,98	G3	39,51	0.0001
	G2	26,98	G4	37,17	0.0779
	G3	39,51	G4	37,17	0.7118

Tabla 46. Comparación de los diferentes consumos de alcohol con sintomatología moderada de envejecimiento

Severo	Grupos				p
	G0	0	G1	19,35	0.0001
	G0	0	G2	8,78	0.0001
	G0	0	G3	8,98	0.0001
	G0	0	G4	7,69	0.0001
	G1	19,35	G2	8,78	0.0213
	G1	19,35	G3	8,98	0.0225
	G1	19,35	G4	7,69	0.0461
	G2	8,78	G3	8,98	10000
	G2	8,78	G4	7,69	10000
	G3	8,98	G4	7,69	0.8329

Tabla 47. Comparación de los diferentes consumos de alcohol con sintomatología severa de envejecimiento

En la siguiente gráfica observamos una comparación visual de la distribución según la sintomatología de envejecimiento medida por la escala AMS de los diferentes grupos de consumo de alcohol.

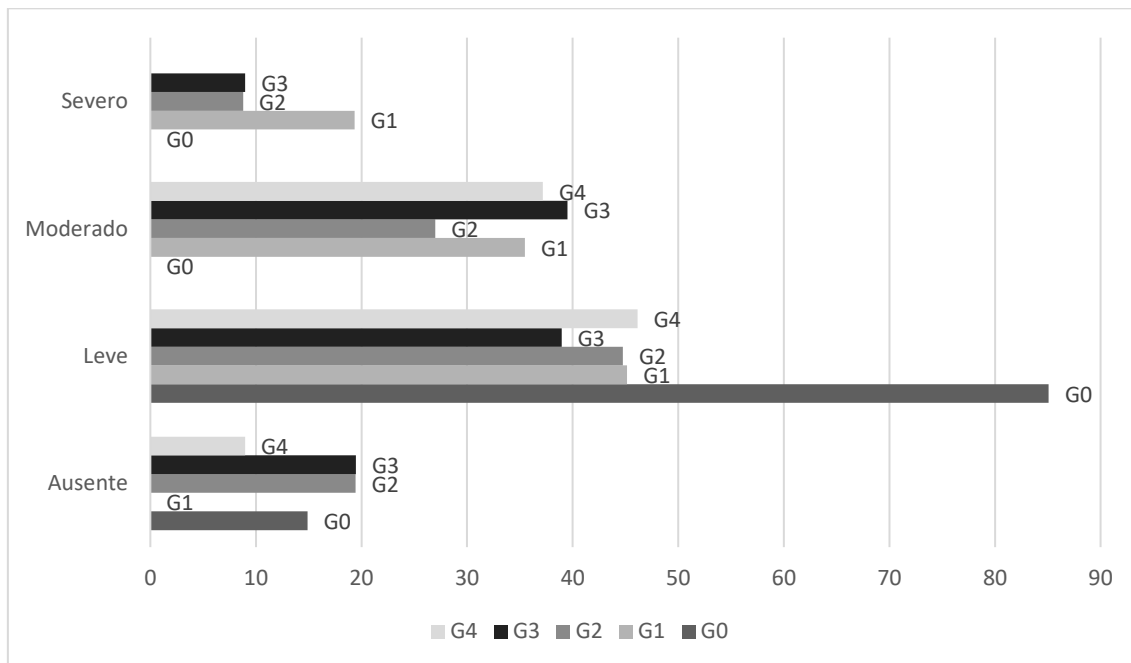


Figura 66. Distribución de los diferentes consumos de alcohol atendiendo a la sintomatología de envejecimiento.

En la siguiente tabla se distribuyen los pacientes según recibieron o no tratamiento con IPDE5. Los pacientes pudieron incluirse en más de una categoría AMS. En las siguientes tablas comprobamos la distribución de la muestra y el tratamiento con IPDE5 según la clasificación de la escala AMS.

Tratamiento IPDE5	AMS 0	AMS 1	AMS 2	AMS 3	Total
si	446	402	175	82	1105
no	659	703	930	1023	3315

Tabla 48. Distribución del tratamiento IPDE5 según la sintomatología AMS.

Tratamiento IPDE5 en AMS	si	%	no	%	p
negativo	446	40,36	659	59,63	0.0001
leve	402	36,38	703	63,61	0.0001
moderado	175	15,83	930	84,16	0.0001
severo	82	7,42	1023	92,57	0.0001

Tabla 49. Comparación del tratamiento IPDE5 según estratificación de la escala AMS.

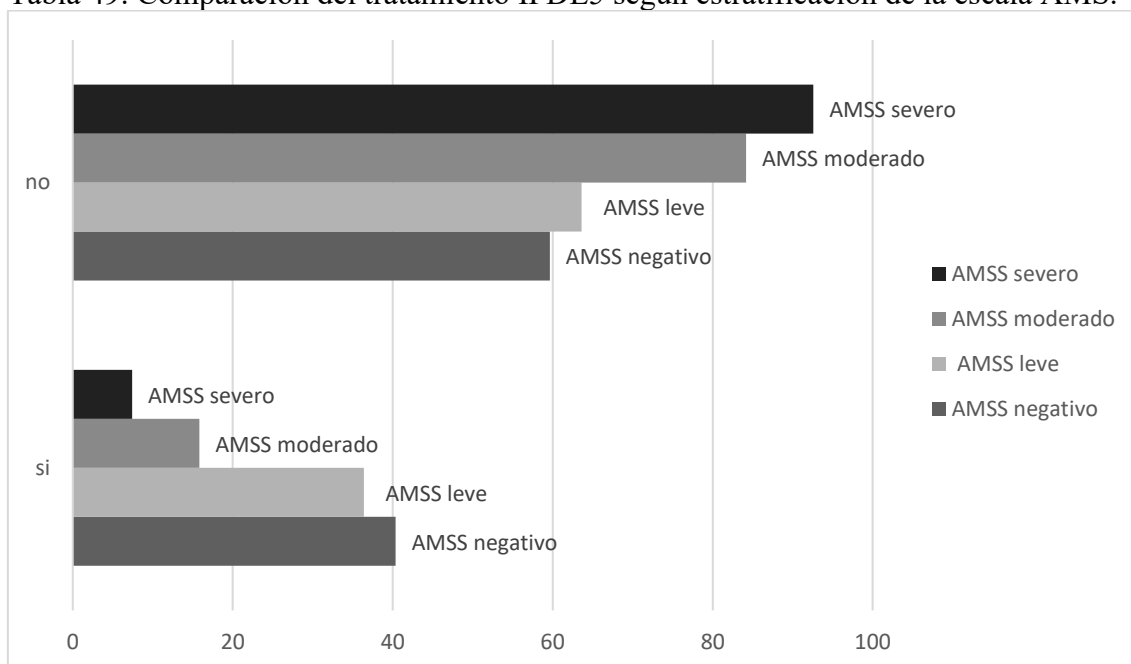


Figura 67. Distribución del tratamiento IPDE5 en test AMS .

## 6. Niveles de testosterona

### 6.01. Testosterona Total en el grupo general

La medición sérica de Testosterona Total media de la muestra general fue de 4,40nmol/l, SD 1.66 , mediana 4.23 , rango 0.02-12.13 (figura 68).

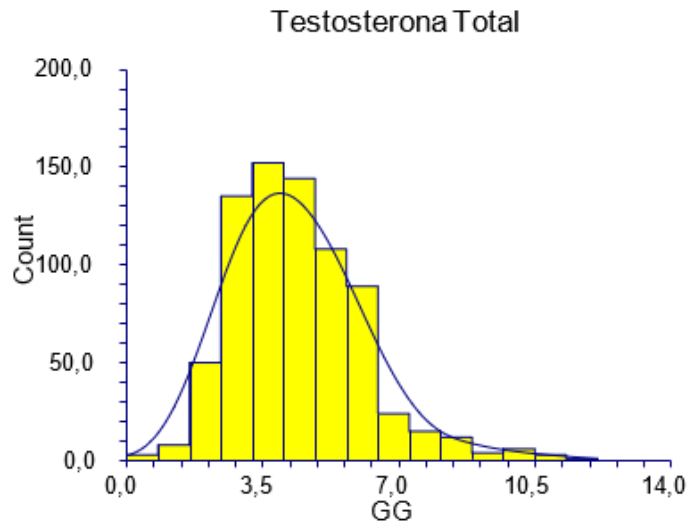


Figura 68. Niveles séricos de Testosterona Total en la muestra general.

La tabla 50 y la figura 69 muestran la Testosterona Total en los grupos. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre los grupos según consumo de alcohol ( $p=0,587656$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0	4.40	1.66	4.23	0.02-12.13
G1	4.74	2.28	4.06	1.27-9.87
G2	4.39	1.65	4.15	0.02-11.02
G3	4.39	1.56	4.29	0.55-10.61
G4	4.74	1.72	4.61	1.4-9.93

Tabla 50. Testosterona total en los grupos según consumo de alcohol.



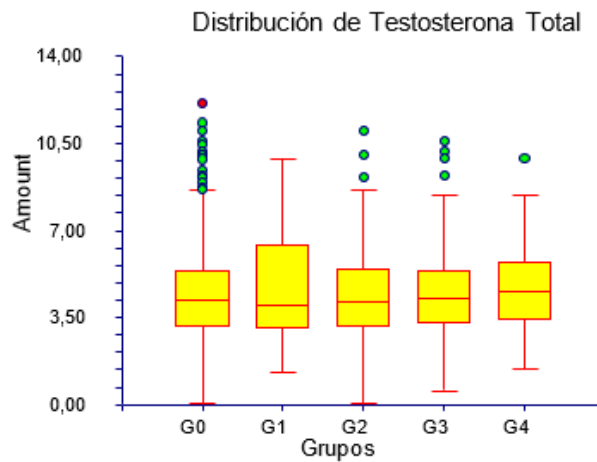


Figura 69. Distribución de la Testosterona total en los grupos.

### 6.02. Testosterona Total en grupo G0

La Testosterona Total media de la muestra de varones abstemios fue de 4.51nmol/l, SD 1.82, mediana 4.29, rango 1.47-12.13 (figura 70).

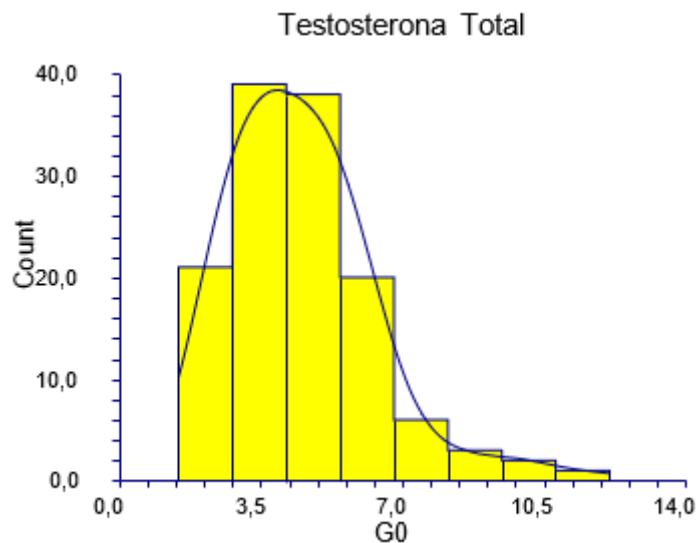


Figura 70. Testosterona Total en la varones abstemios.

La tabla 51 y la figura 71 muestran la Testosterona Total en los grupos de respuesta a tratamiento. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre los grupos ( $p=0,193955$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0a	3.88	1.35	3.76	1.86-7.29
G0b	4.32	1.54	4.09	1.89-11.32
G0c	4.51	1.82	4.29	1.47-12.13

Tabla 51. Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en varones abstemios.

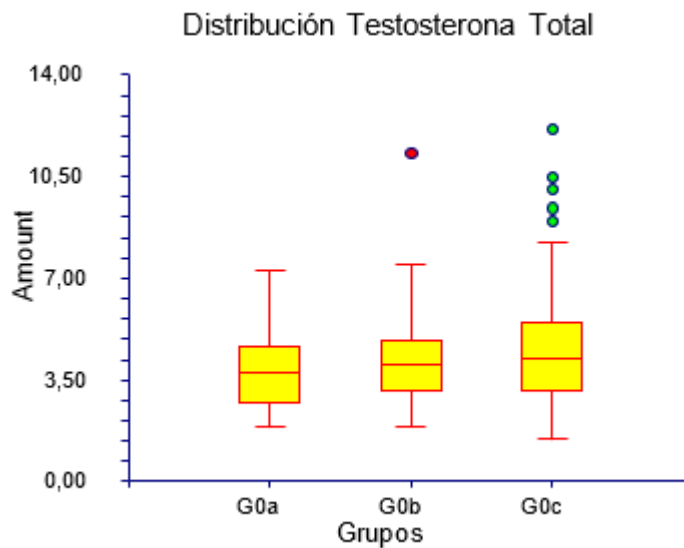


Figura 71. Distribución de la Testosterona total en varones abstemios según respuesta a tratamiento.

### 6.03. Testosterona Total en el grupo G1

La Testosterona Total media entre varones con consumo ocasional de alcohol fue de 4.74nmol/l, SD 2.28, mediana 4.06, rango 1.27-9.87 (figura 72).

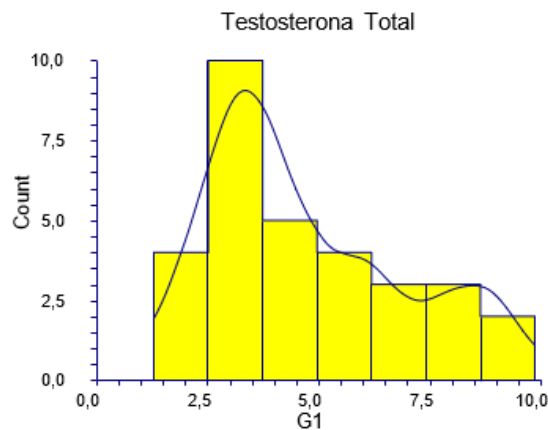


Figura 72. Testosterona Total en consumidores ocasionales.

La tabla xxx y la figura 73 muestran la Testosterona Total en los diferentes grupos de respuesta a tratamiento en varones con consumo ocasional de alcohol. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre estos grupos ( $p=0,855128$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G1a	4.20	2.07	3.64	2.05-6.99
G1b	4.91	1.34	5.03	3.17-6.43
G1c	4.83	2.50	3.9	1.27-9.87

Tabla 52. Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores ocasionales.

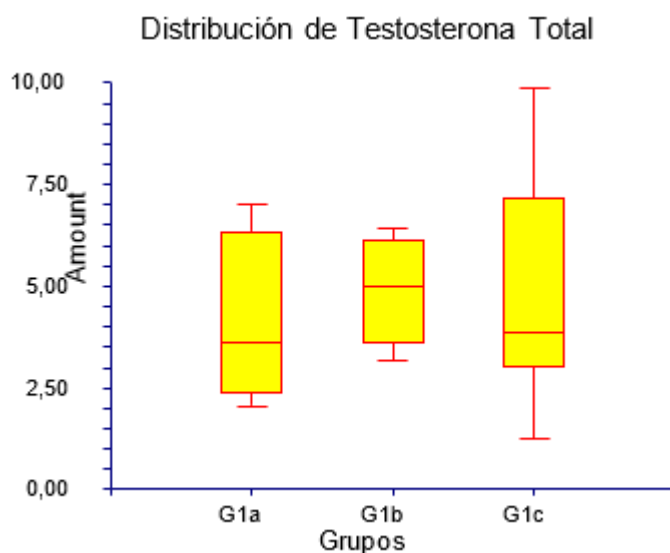


Figura 73. Distribución de la Testosterona total en consumidores ocasionales según respuesta a tratamiento.

#### 6.04. Testosterona Total en el grupo G2

La determinación sérica de Testosterona Total media en varones con consumo moderado de alcohol fue de 4.39nmlo/l, SD 1.65, mediana 4.15, rango 0.02-11.02 (figura 74).

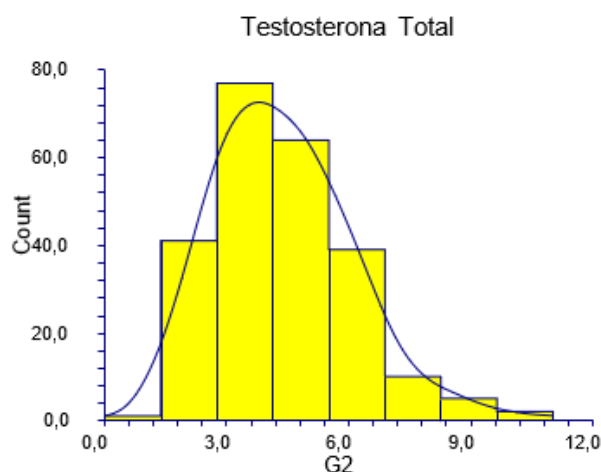


Figura 74. Testosterona Total en consumidores moderados.

La tabla 53 y la figura 75 muestran la Testosterona Total en los grupos de respuesta a tratamiento en varones con consumos moderados de bebidas etílicas. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre los grupos ( $p=0,936057$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G2a	4.42	1.53	3.98	1.83-8.41
G2b	4.45	1.84	4.1	2.03-11.02
G2c	4.36	1.62	4.2	0.02-10.6

Tabla 53. Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores moderados

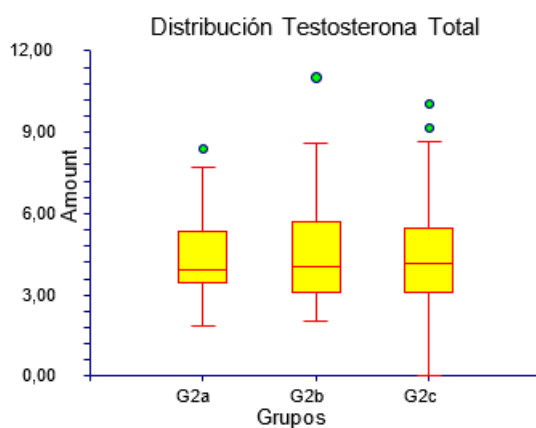


Figura 75. Distribución de la Testosterona total en consumidores moderados según respuesta a tratamiento..

### 6.05. Testosterona Total en el grupo G3

La Testosterona Total media medida entre los pacientes con consumos severos de alcohol fue de 4.39nmlo/l, SD 1.56, mediana 4.29, rango 0.55-10.61 (figura 76).

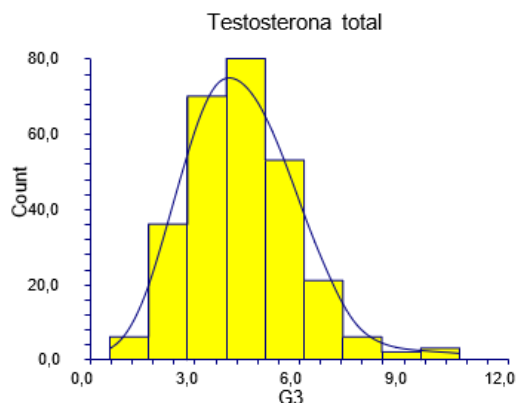


Figura 76. Testosterona Total en consumidores severos

La tabla 54 y la figura 77 muestran la Testosterona Total en los diferentes subgrupos categorizados por la respuesta a tratamiento con IPDE5 entre los pacientes con consumo severo de alcohol. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre los grupos ( $p=0,959863$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G3a	4.38	1.67	4.36	0.55-10.61
G3b	4.44	1.59	4.31	1.48-9.2
G3c	4.37	1.53	4.26	0.69-10.5

Tabla 54. Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores severos

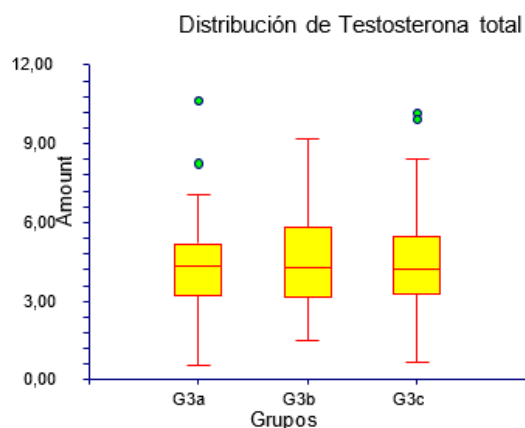


Figura 77. Distribución de la Testosterona total en consumidores severos según respuesta a tratamiento.

### 6.06. Testosterona Total en el grupo G4

La Testosterona Total media del grupo G4, exbebedores, fue de 4,74nmol/l, SD 1.72, mediana 4.61, rango 1.4-9.93 (figura 78).

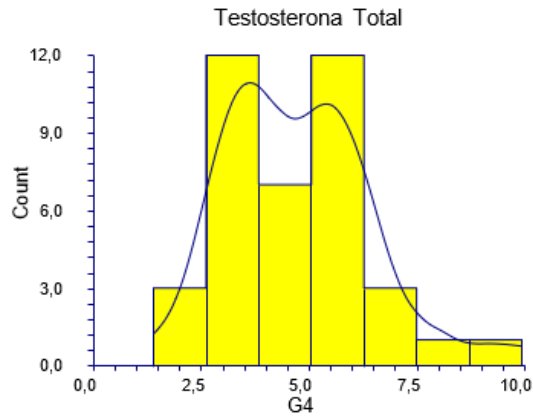


Figura 78. Testosterona Total en exbebedores.

La tabla 55 y la figura 79 muestran la Testosterona Total en el grupo de exbebedores según la respuesta que obtuvieron al tratamiento oral con IPDE5. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre los grupos ( $p=0,363003$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G4a	5.60	1.35	0.67	3.91-7.03
G4b	4.27	1.24	3.74	2.36-6.24
G4c	4.87	1.97	4.85	1.4-9.93

Tabla 55. Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en exbebedores.

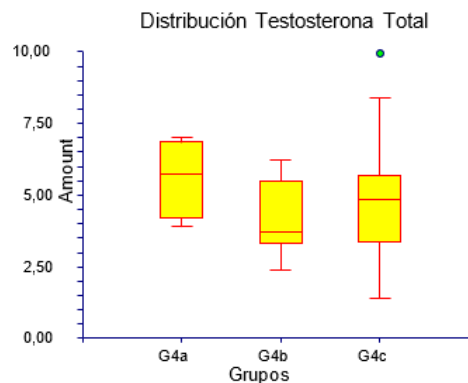


Figura 79. Distribución de la Testosterona total en exbebedores según respuesta a tratamiento.

### 6.07. Testosterona Total en el grupo general éxito

La Testosterona Total media en el grupo que obtuvo respuesta exitosa al tratamiento con IPDE5 fue de 4.45nmol/l, SD 1.71, mediana 4.25, rango 0.02-12.13 (figura 80).

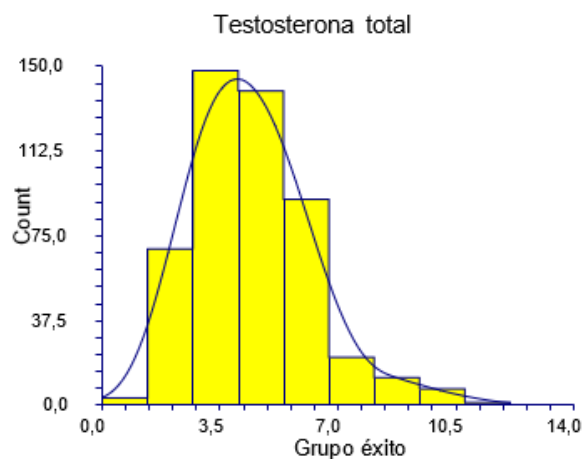


Figura 80. Testosterona Total en respondedores exitosos a IPDE5

La tabla 56 y la figura 81 muestran la Testosterona Total en los pacientes que respondieron a IPDE5 según su consumo de alcohol. No hubo diferencias en la Testosterona Total entre los grupos ( $p=0,521388$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0c	4.51	1.82	4.29	1.47-12.13
G1c	4.83	2.50	3.9	1.27-9.87
G2c	4.36	1.62	4.2	0.02-10.06
G3c	4.37	1.53	4.26	0.69-10.15
G4c	4.87	1.97	4.8	1.4-9.93

Tabla 56. Testosterona total en los grupos de respuesta exitosa a tratamiento

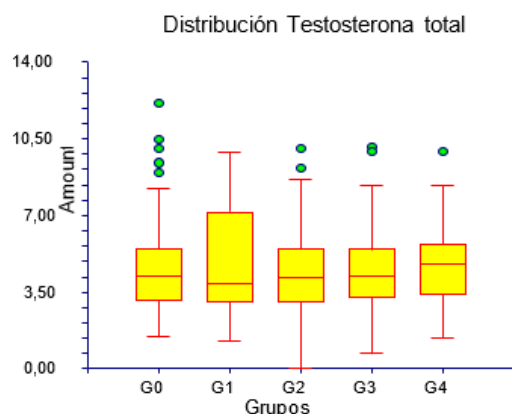


Figura 81. Distribución de la Testosterona total en respondedores a IPDE5 según consumo de alcohol

### 6.09. Testosterona Libre en el grupo general

La medición sérica de Testosterona Libre media de la muestra general fue de 7.96pg/dl, SD 2.65 , mediana 7.69 , rango 0.05-22.19 (figura 82).

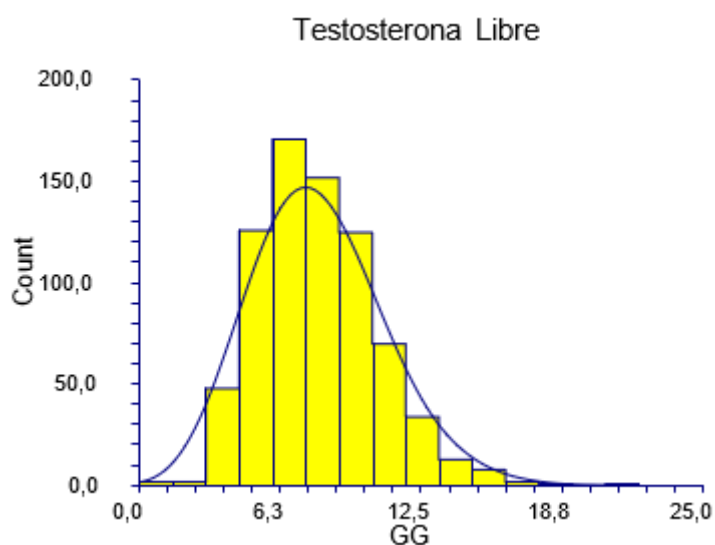


Figura 82. Niveles séricos de Testosterona libre en la muestra general..

La tabla 57 y la figura 83 muestran la Testosterona Libre en los grupos según consumo de alcohol. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,997261$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0	7.96	2.65	7.69	0.05-22.19
G1	7.92	2.79	7.9	3.09-13.83
G2	7.92	2.74	7.6	0.05-22.19
G3	8	2.59	7.98	1-16.4
G4	7.88	2.30	7.96	3.64-12.69

Tabla 57. Testosterona libre en los grupos según consumo de alcohol



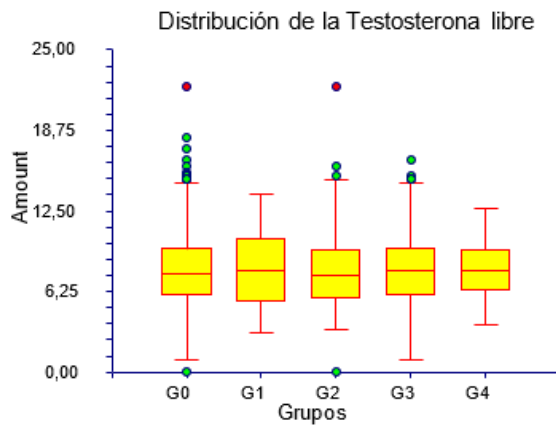


Figura 83. Distribución de la Testosterona Libre en los grupos.

### 6.1. Testosterona Libre en grupo G0

La Testosterona Libre media medida a los pacientes abstemios fue de 8.11pg/dl, SD 2.84, mediana 7.36, rango 3.09-18.13 (figura 84).

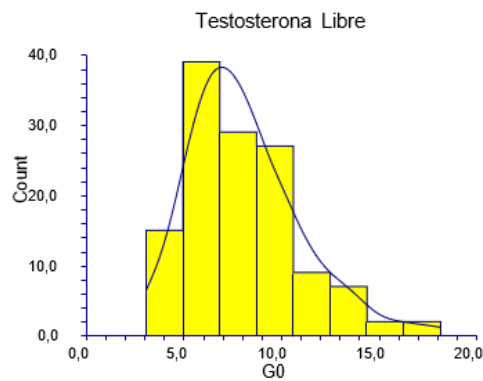


Figura 84. Testosterona libre en varones abstemios.

La tabla 58 y la figura 85 muestran la Testosterona Libre en el grupo de sujetos abstemios. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,118149$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0a	7.04	2.28	6.35	3.91-1.55
G0b	8.13	2.04	8.05	3.4-12.34
G0c	8.11	2.84	7.36	3.09-18.13

Tabla 58. Testosterona Libre en los grupos. Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en varones abstemios.

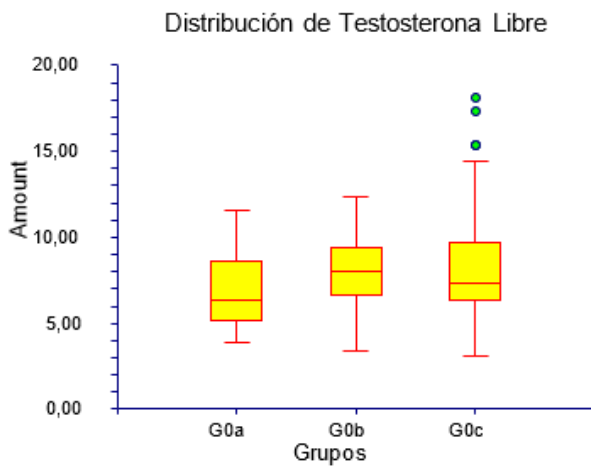


Figura 85. Distribución de la Testosterona libre en varones abstemios según respuesta a tratamiento.

### 6.11. Testosterona Libre en el grupo G1

La Testosterona Libre media entre pacientes con consumo ocasional de bebidas alcohólicas fue de 7.92pg/dl, SD 2.79, mediana 7.9, rango 3.09-13.83 (figura 86).

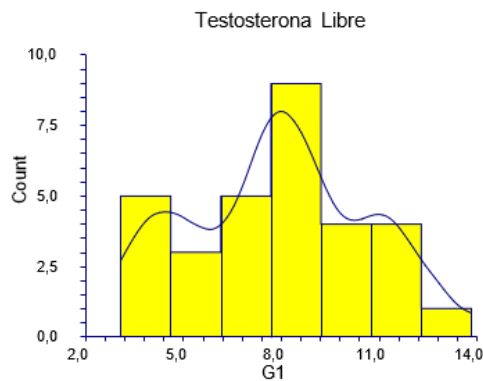


Figura 86. Testosterona libre en consumidores ocasionales.

La tabla 59 y la figura 87 muestran la Testosterona Libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores ocasionales. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,932554$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G1a	7.49	3.51	8.38	3.88-12.14
G1b	7.92	1.99	7.95	5.49-10.31
G1c	8.02	2.86	7.87	3.09-13.83

Tabla 59. Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores ocasionales

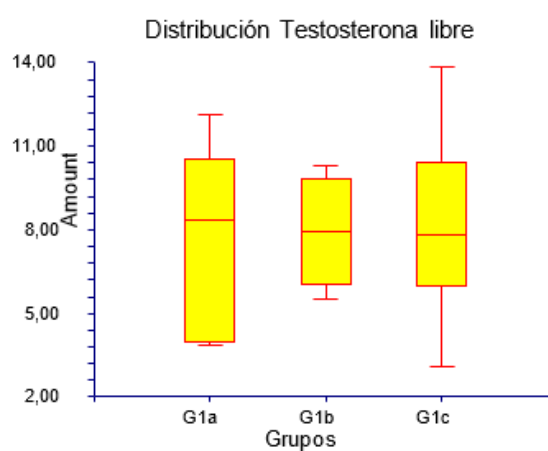


Figura 87. Distribución de la Testosterona libre en consumidores ocasionales según respuesta a tratamiento.

### 6.12. Testosterona Libre en el grupo G2

Los niveles de Testosterona Libre media de la muestra de consumidores moderados fue de 7.92pg/dl, SD 2.74, mediana 7.6, rango 0.05-22.19 (figura 88).

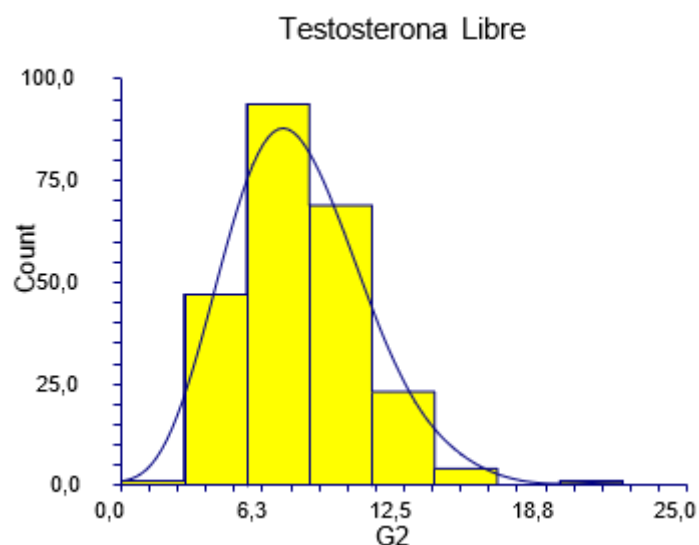


Figura 88. Testosterona libre en consumidores moderados.

La tabla 60 y la figura 89 muestran la Testosterona Libre en el grupo de consumidores moderados según su respuesta a tratamiento con IPDE5. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,759686$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G2a	7.91	2.34	7.35	4.02-13.63
G2b	7.70	2.51	7.62	3.34-14.92
G2c	8.02	2.94	7.60	0.05-22.10

Tabla 60. Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores moderados.

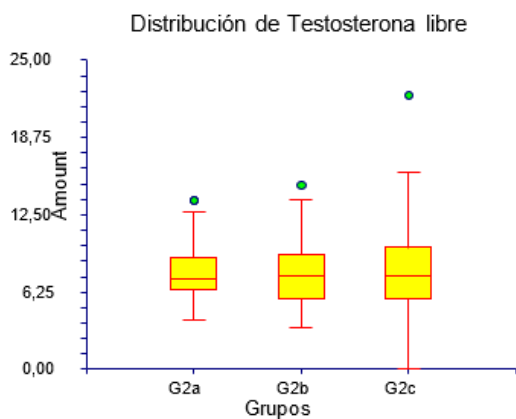


Figura 89. Distribución de la Testosterona libre en consumidores moderados según respuesta a tratamiento.

### 6.13. Testosterona Libre en el grupo G3

La Testosterona Libre media de la muestra de pacientes con consumo de alcohol severo fue de 8pg/dl, SD 2.59, mediana 7.98, rango 1-16.4 (figura 90).

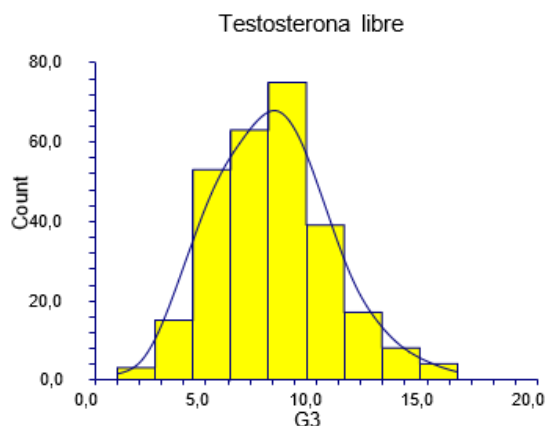


Figura 90. Testosterona libre en consumidores severos

La tabla 61 y la figura 91 muestran la Testosterona Libre media de los sujetos consumidores severos de alcohol y atendiendo a la respuesta a IPDE5. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,762736$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G3a	7.74	2.42	7.74	1-14.96
G3b	8.04	2.87	7.62	2.67-16.4
G3c	8.05	2.55	8.02	1.91-15.25

Tabla 61. Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores severos.

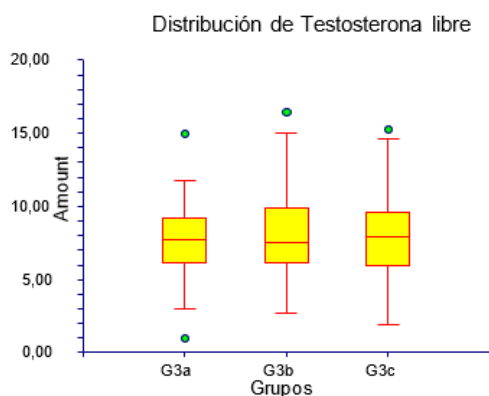


Figura 91. Distribución de la Testosterona libre en consumidores severos según respuesta a tratamiento.

#### 6.14. Testosterona Libre en el grupo G4

La Testosterona Libre media de la muestra de exbebedores fue de 7.88pg/dl, SD 2.30, mediana 7.96, rango 3.64-12.69 (figura 92).

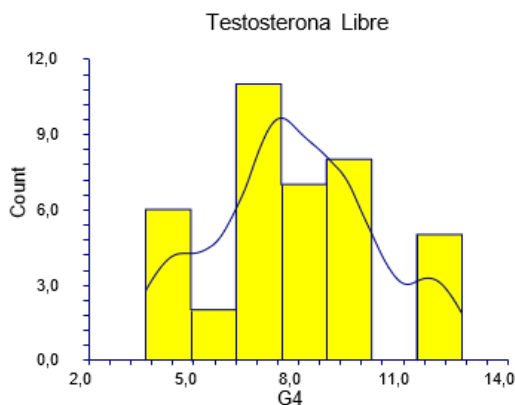


Figura 92. Testosterona libre en exbebedores.

La tabla 62 y la figura 93 muestran la Testosterona Libre en los grupos de respuesta a tratamiento en varones exbebedores. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,728384$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G4a	7.91	0.83	8.07	6.76-8.73
G4b	7.47	1.79	7.51	4.77-9.79
G4c	8.12	2.74	7.81	3.64-12.69

Tabla 62. Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en exbebedores.

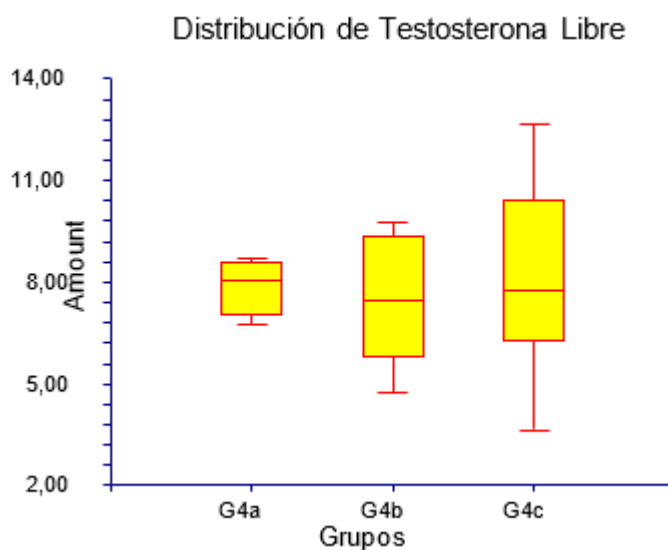


Figura 93. Distribución de la Testosterona libre en exbebedores según respuesta a tratamiento.

### 6.15. Testosterona Libre en el grupo general éxito

La Testosterona Libre media de la muestra de pacientes con respuesta exitosa a tratamiento con IPDE5 fue de 8.06pg/dl, SD 2.75, mediana 7.77, rango 0.05-22.19 (figura 94).

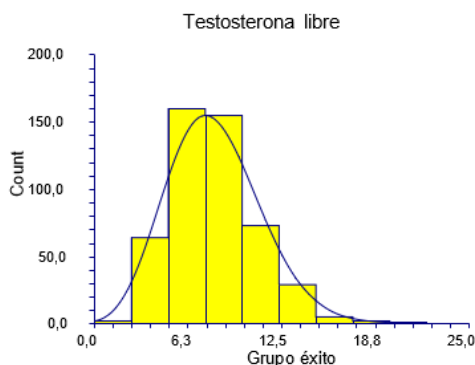


Figura 94. Testosterona libre en respondedores exitosos a IPDE5

La tabla 63 y la figura 95 muestran la Testosterona Libre en los grupos que tuvieron respuesta exitosa a tratamiento con IPDE5. No hubo diferencias en la Testosterona Libre entre los grupos ( $p=0,998885$ ).

Grupos	Media	SD	Mediana	Rango
G0c	8.11	2.84	7.36	3.09-18.13
G1c	8.02	2.86	7.87	3.09-13.83
G2c	8.02	2.94	7.60	0.05-22.19
G3c	8.05	2.55	8.02	1.91-15.25
G4c	8.12	2.74	7.81	3.64-12.69

Tabla 63. Testosterona libre en los grupos de respuesta exitosa a tratamiento

## 7. Diagnósticos secundarios

### 7.01. Diagnósticos secundarios en el grupo general

La siguiente tabla recoge la prevalencia y porcentaje de patologías enmarcadas como diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de consumo de alcohol. Posteriormente, en la tabla 66 se comapara dichas prevalencias entre los diferentes grupos.

Diagnósticos Secundarios	G0		G1		G2		G3		G4	
	N=208	%	N=31	%	N=239	%	N=277	%	N=39	%
HTA	160	76.92	30	96.77	208	87.02	226	81.58	28	71.79
DM tipo 1	8	3.84	3	9.67	11	4.60	7	2.52	3	7.69
DM tipo 2	74	35.57	12	38.70	86	35.98	124	45.58	22	56.41
DL	166	79.80	24	77.41	194	81.17	252	90.97	36	92.39
Obesidad	106	50.96	28	90.32	144	60.25	162	58.48	24	61.53
Cardiopatía isquémica	34	16.34	20	64.51	41	17.15	62	22.38	14	35.89
EPOC	30	14.42	11	35.48	47	19.66	52	18.77	8	20.51
Psicopatología	54	25.96	5	16.12	49	20.50	32	11.55	7	17.94
Cirugía prostática previa	42	20.19	7	22.58	31	12.97	36	12.99	3	7.69

Tabla 64. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos

La tabla 65 muestra la distribución del grado de tabaquismo en los grupos con los códigos de:

Nunca fumador=0

Fumador leve=1

Fumador moderado=2

Fumador intenso=3

Exfumador=4



La tabla 67 compara la prevalencia de la muestra en relación al hábito tabáquico.

Grado de tabaquismo	G0		G1		G2		G3		G4	
	N=208	%	N=31	%	N=239	%	N=277	%	N=39	%
Nunca fumador=0	168	80.76	20	64.51	122	51.04	126	45.48	10	25.64
Fumador leve=1	158	75.96	22	70.96	212	88.70	250	90.25	30	76.92
Fumador moderado=2	32	15.38	8	25.80	64	26.77	64	23.10	6	15.38
Fumador intenso=3	36	17.30	6	19.35	38	15.89	56	20.21	12	30.76
Exfumador=4	22	10.57	6	19.35	42	17.57	58	20.93	20	51.28

Tabla 65. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos.

Diagnósticos secundarios	Grupos		p
HTA	G0	G1	0.1640
	G0	G2	0.1341
	G0	G3	0.4669
	G0	G4	0.7046
	G1	G2	0.4982
	G1	G3	0.2778
	G1	G4	0.1677
	G2	G3	0.4111
	G2	G4	0.2189
	G3	G4	0.4600
DM1	G0	G1	0.1604
	G0	G2	0.8176
	G0	G3	0.4400
	G0	G4	0.3900
	G1	G2	0.2099
	G1	G3	0.0698
	G1	G4	1.0000
	G2	G3	0.2377
	G2	G4	0.4255
	G3	G4	0.1115
DM2	G0	G1	0.7257
	G0	G2	1.0000
	G0	G3	0.0909
	G0	G4	0.0420
	G1	G2	0.8609
	G1	G3	0.7467
	G1	G4	0.2414
	G2	G3	0.0881
	G2	G4	0.0440
	G3	G4	0.2535
DL	G0	G1	0.8903
	G0	G2	0.8379
	G0	G3	0.0886
	G0	G4	0.0086
	G1	G2	0.8907
	G1	G3	0.3471
	G1	G4	0.0424
	G2	G3	0.1157
	G2	G4	0.0097
	G3	G4	0.0893
Obesidad	G0	G1	0.0022
	G0	G2	0.1352
	G0	G3	0.2175
	G0	G4	0.3296
	G1	G2	0.0204
	G1	G3	0.0133
	G1	G4	0.1126
	G2	G3	0.7847
	G2	G4	0.8949
	G3	G4	0.7914
Cardiopatía isquémica	G0	G1	0.0001
	G0	G2	0.9039
	G0	G3	0.1290
	G0	G4	0.0118
	G1	G2	0.0001

	G1	G3	0.0001
	G1	G4	0.0733
	G2	G3	0.1764
	G2	G4	0.0220
	G3	G4	0.0945
EPOC	G0	G1	0.0123
	G0	G2	0.1888
	G0	G3	0.2451
	G0	G4	0.3555
	G1	G2	0.0778
	G1	G3	0.0472
	G1	G4	0.0182
	G2	G3	0.8326
	G2	G4	0.8399
	G3	G4	0.8361
Psicopatología	G0	G1	0.4060
	G0	G2	0.2092
	G0	G3	0.0001
	G0	G4	0.4522
	G1	G2	0.2092
	G1	G3	0.4063
	G1	G4	1.0000
	G2	G3	0.0103
	G2	G4	0.8412
	G3	G4	0.3100
Cirugía prostática previa	G0	G1	0.8219
	G0	G2	0.0511
	G0	G3	0.0433
	G0	G4	0.0875
	G1	G2	0.1829
	G1	G3	0.1834
	G1	G4	0.1078
	G2	G3	1.0000
	G2	G4	0.4552
	G3	G4	0.4592

Tabla 66. Comparación de la prevalencia de DS entre grupos.

Hábito tabáquico	Grupos		p
Nunca fumador	G0	G1	0.2652
	G0	G2	0.0001
	G0	G3	0.0001
	G0	G4	0.0001
	G1	G2	0.2833
	G1	G3	0.1143
	G1	G4	0.0069
	G2	G3	0.3071
	G2	G4	0.0143
	G3	G4	0.0548
Fumador leve	G0	G1	0.7794
	G0	G2	0.0568
	G0	G3	0.0301
	G0	G4	1.0000
	G1	G2	0.2204
	G1	G3	0.1774
	G1	G4	0.7287
	G2	G3	0.8506
	G2	G4	0.3888
	G3	G4	0.2736
Fumador moderado	G0	G1	0.2139
	G0	G2	0.0066
	G0	G3	0.0506
	G0	G4	1.0000
	G1	G2	1.0000
	G1	G3	0.6810
	G1	G4	0.3977
	G2	G3	0.3947
	G2	G4	0.1981
	G3	G4	0.4394
Fumador intenso	G0	G1	0.8096
	G0	G2	0.7166
	G0	G3	0.5068
	G0	G4	0.0923
	G1	G2	0.6220
	G1	G3	1.0000
	G1	G4	0.4468
	G2	G3	0.2351
	G2	G4	0.0513
	G3	G4	0.1713
Exfumador	G0	G1	0.2389
	G0	G2	0.0507
	G0	G3	0.0044
	G0	G4	0.0001
	G1	G2	1.0000
	G1	G3	1.0000
	G1	G4	0.0171
	G2	G3	0.3991
	G2	G4	0.0001
	G3	G4	0.0006

Tabla 67. Comparación del hábito tabáquico entre grupos.

## 7.02. Diagnósticos secundarios en grupo G0

A continuación se recoge la distribución de diagnósticos secundarios (DS) en el grupo de abstemios (tabla 68) así como la comparativa de los diagnósticos secundarios en este grupo atendiendo a la respuesta que reportaron frente a IPDE5 (tablas 69, 70 y 71).

DS	G0a	G0b	G0c	General
	N=29	N=49	N=130	208
HTA	13	18	49	80
DM tipo 1	0	3	1	4
DM tipo 2	6	9	22	37
DL	13	16	54	83
Obesidad	13	11	29	53
Cardiopatía isquémica	7	3	7	17
EPOC	2	4	9	15
Psicopatología	5	7	15	27
Cirugía prostática previa	4	8	9	21

Tabla 68. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0.

DS	G0a		G0b		P
	N=29	%	N=49	%	
HTA	13	44	18	36.73	0.6326
DM tipo 1	0	0	3	6.12	0.2902
DM tipo 2	6	20	9	18.36	1.0000
DL	13	44	16	32.65	0.3361
Obesidad	13	44	11	22.44	0.0461
Cardiopatía isquémica	7	24	3	6.12	0.0338
EPOC	2	6.89	4	8.16	1.0000
Psicopatología	5	17.24	7	14.28	0.7534
Cirugía prostática previa	4	13.79	8	16.32	1.0000

Tabla 69. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0a y G0b.

DS	G0a		G0c		p
	N=29	%	N=130	%	
HTA	13	44	49	37.69	0.5303
DM tipo 1	0	0	1	0.76	1.0000
DM tipo 2	6	20	22	16.92	0.5984
DL	13	44	54	41.53	0.8360
Obesidad	13	44	29	22.30	0.0191
Cardiopatía isquémica	7	24	7	5.38	0.0046
EPOC	2	6.89	9	6.92	1.0000
Psicopatología	5	17.24	15	11.53	0.3696
Cirugía prostática previa	4	13.79	9	6.92	0.2578

Tabla 70. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0a y G0c.

DS	G0b		G0c		p
	N=49	%	N=130	%	
HTA	18	36.73	49	37.69	1.0000
DM tipo 1	3	6.12	1	0.76	0.0630
DM tipo 2	9	18.36	22	16.92	0.8268
DL	16	32.65	54	41.53	0.3066
Obesidad	11	22.44	29	22.30	1.0000
Cardiopatía isquémica	3	6.12	7	5.38	1.0000
EPOC	4	8.16	9	6.92	0.7534
Psicopatología	7	14.28	15	11.53	0.6157
Cirugía prostática previa	8	16.32	9	6.92	0.0827

Tabla 71. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0b y G0c.

El consumo de tabaco en abstemios según su respuesta a IPDE5 se encuentra relacionado en la tabla 72 y la comparación de prevalencias entre estos grupos en las siguientes (tabla 73, 74 y 75).

Grado de tabaquismo	G0a	G0b	G0c	General
	N=29	N=49	N=130	208
Nunca fumador=0	6	17	61	84
Fumador leve=1	20	16	43	79
Fumador moderado=2	1	5	10	16
Fumador intenso=3	1	9	8	18
Exfumador=4	1	2	8	11

Tabla 72. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G0.

Grado de tabaquismo	G0a		G0b		p
	N=29	%	N=49	%	
Nunca fumador=0	6	20.68	17	34.69	0.2115
Fumador leve=1	20	68.96	16	32.65	0.0024
Fumador moderado=2	1	3.44	5	10.20	0.4030
Fumador intenso=3	1	3.44	9	18.36	0.0811
Exfumador=4	1	3.44	2	4.08	1.0000

Tabla 73. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0a y G0b

Grado de tabaquismo	G0a		G0c		p
	N=29	%	N=130	%	
Nunca fumador=0	6	20.68	61	46.92	0.0120
Fumador leve=1	20	68.96	43	33	0.0006
Fumador moderado=2	1	3.44	10	7.69	0.6905
Fumador intenso=3	1	3.44	8	6.15	1.0000
Exfumador=4	1	3.44	8	6.15	1.0000

Tabla 74. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0a y G0c.

Grado de tabaquismo	G0b		G0c		P
	N=49	%	N=130	%	
Nunca fumador=0	17	34.69	61	46.92	0.1766
Fumador leve=1	16	32.65	43	33	1.0000
Fumador moderado=2	5	10.20	10	7.69	0.5583
Fumador intenso=3	9	18.36	8	6.15	0.0205
Exfumador=4	2	4.08	8	6.15	0.7299

Tabla 75. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0b y G0c

### 7.03. Diagnósticos secundarios en el grupo G1

A continuación se recoge la distribución de diagnósticos secundarios (DS) en el grupo de consumidores ocasiones (tabla 76) así como la comparativa de los diagnósticos secundarios en este grupo atendiendo a la respuesta que reportaron frente a IPDE5 (tablas 77, 78 y 79).

Diagnósticos Secundarios	G1a	G1b	G1c	General
	N=5	N=4	N=22	31
HTA	4	3	1	8
DM tipo 1	0	1	0	1
DM tipo 2	2	1	3	6
DL	2	2	8	12
Obesidad	3	3	8	14
Cardiopatía isquémica	0	4	6	10
EPOC	1	1	3	5
Psicopatología	0	1	1	2
Cirugía prostática previa	2	0	1	3

Tabla 76. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1.



DS	G1a		G1b		P
	N=5	%	N=4	%	
HTA	4	80	3	75	1.0000
DM tipo 1	0	0	1	25	0.4444
DM tipo 2	2	40	1	25	1.0000
DL	2	40	2	50	1.0000
Obesidad	3	60	3	75	1.0000
Cardiopatía isquémica	0	0	4	100	0.0079
EPOC	1	20	1	25	1.0000
Psicopatología	0	0	1	25	0.4444
Cirugía prostática previa	2	40	0	0	0.4444

Tabla 77. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1a y G1b.

DS	G1a		G1c		P
	N=5	%	N=22	%	
HTA	4	80	1	4.54	0.0014
DM tipo 1	0	0	0	0	1.0000
DM tipo 2	2	40	3	13.63	0.2207
DL	2	40	8	36.36	1.0000
Obesidad	3	60	8	36.36	0.3705
Cardiopatía isquémica	0	0	6	27.27	0.5552
EPOC	1	20	3	13.63	1.0000
Psicopatología	0	0	1	4.54	1.0000
Cirugía prostática previa	2	40	1	4.54	0.0786

Tabla 78. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1a y G1c.

DS	G1b		G1c		p
	N=4	%	N=22	%	
HTA	3	75	1	4.54	0.0060
DM tipo 1	1	25	0	0	0.1538
DM tipo 2	1	25	3	13.63	0.5107
DL	2	50	8	36.36	0.6254
Obesidad	3	75	8	36.36	0.2789
Cardiopatía isquémica	4	100	6	27.27	0.0140
EPOC	1	25	3	13.63	0.5107
Psicopatología	1	25	1	4.54	0.2892
Cirugía prostática previa	0	0	1	4.54	1.0000

Tabla 79 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1b y G1c.

El consumo de tabaco en consumidores ocasionales según su respuesta a IPDE5 se encuentra relacionado en la tabla 80 y la comparación de prevalencias entre estos grupos en las siguientes (tabla 81, 82 y 83).

Grado de tabaquismo	G1a	G1b	G1c	General
	N=5	N=4	N=22	31
Nunca fumador=0	0	0	10	10
Fumador leve=1	3	3	5	11
Fumador moderado=2	1	0	3	4
Fumador intenso=3	1	1	1	3
Exfumador=4	0	0	3	3

Tabla 80. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G0.

Grado de tabaquismo	G1a		G1b		p
	N=5	%	N=4	%	
Nunca fumador=0	0	0	0	0	1.0000
Fumador leve=1	3	60	3	75	1.0000
Fumador moderado=2	1	20	0	0	1.0000
Fumador intenso=3	1	20	1	25	1.0000
Exfumador=4	0	0	0	0	1.0000

Tabla 81. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1a y G1b.

Grado de tabaquismo	G1a		G1c		P
	N=5	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	0	0	10	45.45	0.1240
Fumador leve=1	3	60	5	22.72	0.0721
Fumador moderado=2	1	20	3	13.63	0.5107
Fumador intenso=3	1	20	1	4.54	0.2892
Exfumador=4	0	0	3	13.63	1.0000

Tabla 82. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1a y G1c

Grado de tabaquismo	G1b		G1c		P
	N=4	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	0	0	10	45.45	0.1240
Fumador leve=1	3	75	5	22.72	0.1358
Fumador moderado=2	0	0	3	13.63	1.0000
Fumador intenso=3	1	25	1	4.54	0.2892
Exfumador=4	0	0	3	13.63	1.0000

Tabla 83. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1b y G1c.

#### 7.04. Diagnósticos secundarios en el grupo G2

A continuación se recoge la distribución de diagnósticos secundarios (DS) en el grupo de consumidores moderados (tabla 84) así como la comparativa de los diagnósticos secundarios en este grupo atendiendo a la respuesta que reportaron frente a IPDE5 (tablas 85, 86 y 87).

DS	G2a	G2b	G2c	General
	N=43	N=56	N=140	239
HTA	26	20	58	104
DM tipo 1	1	2	2	5
DM tipo 2	12	10	21	43
DL	17	28	52	97
Obesidad	17	18	37	72
Cardiopatía isquémica	3	4	13	20
EPOC	7	5	11	23
Psicopatología	7	3	13	23
Cirugía prostática previa	2	4	9	15

Tabla 84. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2..

DS	G2a		G2b		P
	N=43	%	N=56	%	
HTA	26	60.46	20	35,71	0.0162
DM tipo 1	1	2.32	2	3,57	1.0000
DM tipo 2	12	27.90	10	17,85	0.3295
DL	17	39.53	28	50	0.3170
Obesidad	17	39.53	18	32,14	0.5262
Cardiopatía isquémica	3	6.97	4	7,14	1.0000
EPOC	7	16.27	5	8,92	0.3547
Psicopatología	7	16.27	3	5,35	0.0970
Cirugía prostática previa	2	4.65	4	7,14	0.6924

Tabla 85. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2a y G2b.

DS	G2a		G2c		p
	N=43	%	N=140	%	
HTA	26	60.46	58	41,42	0.0357
DM tipo 1	1	2.32	2	1,42	0.5545
DM tipo 2	12	27.90	21	15	0.0693
DL	17	39.53	52	37,14	0.8576
Obesidad	17	39.53	37	26,42	0.1259
Cardiopatía isquémica	3	6.97	13	9,28	0.7664
EPOC	7	16.27	11	7,85	0.1401
Psicopatología	7	16.27	13	9,28	0.2611
Cirugía prostática previa	2	4.65	9	6,42	1.0000

Tabla 86. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2a y G2c.

DS	G2b		G2c		P
	N=56	%	N=140	%	
HTA	20	35,71	58	41,42	0.5198
DM tipo 1	2	3,57	2	1,42	0.3225
DM tipo 2	10	17,85	21	15	0.6664
DL	28	50	52	37,14	0.1095
Obesidad	18	32,14	37	26,42	0.4822
Cardiopatía isquémica	4	7,14	13	9,28	0.7825
EPOC	5	8,92	11	7,85	0.7785
Psicopatología	3	5,35	13	9,28	0.5636
Cirugía prostática previa	4	7,14	9	6,42	0.7607

Tabla 87. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2b y G2c.

El consumo de tabaco en consumidores moderados según su respuesta a IPDE5 se encuentra relacionado en la tabla 88 y la comparación de prevalencias entre estos grupos en las siguientes (tabla 89, 90 y 91).

Grado de tabaquismo	G2a	G2b	G2c	General
	N=43	N=56	N=140	239
Nunca fumador=0	16	12	33	61
Fumador leve=1	15	30	61	106
Fumador moderado=2	5	4	23	32
Fumador intenso=3	1	7	11	19
Exfumador=4	6	3	12	21

Tabla 88. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G2.

Grado de tabaquismo	G2a		G2b		p
	N=43	%	N=56	%	
Nunca fumador=0	16	37,20	12	27,90	0.1151
Fumador leve=1	15	34,88	30	69,76	0.0710
Fumador moderado=2	5	11,62	4	9,30	0.4962
Fumador intenso=3	1	2,32	7	16,27	0.1328
Exfumador=4	6	13,95	3	6,97	0.1710

Tabla 89. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2a y G2b

Grado de tabaquismo	G2a		G2c		P
	N=43	%	N=140	%	
Nunca fumador=0	16	37,20	33	76,74	0.1139
Fumador leve=1	15	34,88	61	41,86	0.3774
Fumador moderado=2	5	11,62	23	53,48	0.6284
Fumador intenso=3	1	2,32	11	25,58	0.2996
Exfumador=4	6	13,95	12	27,90	0.3781

Tabla 90. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2a y G2c.

Grado de tabaquismo	G2b		G2c		P
	N=56	%	N=140	%	
Nunca fumador=0	12	27,90	33	76,74	0.8517
Fumador leve=1	30	69,76	61	41,86	0.2100
Fumador moderado=2	4	9,30	23	53,48	0.1096
Fumador intenso=3	7	16,27	11	25,58	0.4108
Exfumador=4	3	6,97	12	27,90	0.5618

Tabla 91. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2b y G2c

### 7.05. Diagnósticos secundarios en el grupo G3

Se recoge a continuación la distribución de diagnósticos secundarios (DS) en el grupo de consumidores severos (tabla 92) así como la comparativa de los diagnósticos secundarios en este grupo atendiendo a la respuesta que reportaron frente a IPDE5 (tablas 92, 93 y 94).

DS	G3a	G3b	G3c	General
	N=45	N=55	N=177	277
HTA	20	25	68	113
DM tipo 1	2	0	1	3
DM tipo 2	10	17	35	62
DL	22	27	77	126
Obesidad	12	14	55	81
Cardiopatía isquémica	4	9	18	31
EPOC	4	4	18	26
Psicopatología	1	2	13	16
Cirugía prostática previa	4	4	10	18

Tabla 92. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3.

DS	G3a		G3b		P
	N=45	%	N=55	%	
HTA	20	46,51	25	45,45	1.0000
DM tipo 1	2	4,65	0	0	0.2000
DM tipo 2	10	23,25	17	30,90	0.3719
DL	22	51,16	27	49,09	1.0000
Obesidad	12	27,90	14	25,45	1.0000
Cardiopatía isquémica	4	9,30	9	16,36	0.3733
EPOC	4	9,30	4	7,27	1.0000
Psicopatología	1	2,324	2	3,63	1.0000
Cirugía prostática previa	4	9,30	4	7,27	1.0000

Tabla 93. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3a y G3b.

DS	G3a		G3c		p
	N=45	%	N=177	%	
HTA	20	46,51	68	38,41	0.4971
DM tipo 1	2	4,65	1	0,56	0.1053
DM tipo 2	10	23,25	35	19,77	0.6832
DL	22	51,16	77	43,50	0.6148
Obesidad	12	27,90	55	31,07	0.7163
Cardiopatía isquémica	4	9,30	18	10,16	1.0000
EPOC	4	9,30	18	10,16	1.0000
Psicopatología	1	2,324	13	7,34	0.3107
Cirugía prostática previa	4	9,30	10	5,64	0.4902

Tabla 94. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3a y G3c.



DS	G3b		G3c		p
	N=55	%	N=177	%	
HTA	25	45,45	68	38,41	0.4311
DM tipo 1	0	0	1	0,56	1.0000
DM tipo 2	17	30,90	35	19,77	0.0966
DL	27	49,09	77	43,50	0.5353
Obesidad	14	25,45	55	31,07	0.5008
Cardiopatía isquémica	9	16,36	18	10,16	0.2310
EPOC	4	7,27	18	10,16	0.6092
Psicopatología	2	3,63	13	7,34	0.5308
Cirugía prostática previa	4	7,27	10	5,64	0.7459

Tabla 95. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3b y G3c

El consumo de tabaco en consumidores severos de alcohol según su respuesta a IPDE5 se encuentra relacionado en la tabla 96 y la comparación de prevalencias entre estos grupos en las siguientes (tabla 97, 98 y 99).

Grado de tabaquismo	G3a	G3b	G3c	General
	N=45	N=55	N=177	277
Nunca fumador=0	12	9	42	63
Fumador leve=1	20	28	77	125
Fumador moderado=2	5	4	23	32
Fumador intenso=3	5	7	16	28
Exfumador=4	3	7	19	29

Tabla 96. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G3.

Grado de tabaquismo	G3a		G3b		P
	N=45	%	N=55	%	
Nunca fumador=0	12	26,66	9	16,36	0.1623
Fumador leve=1	20	44,44	28	50,90	0.5516
Fumador moderado=2	5	11,11	4	7,27	0.7275
Fumador intenso=3	5	11,11	7	12,72	1.0000
Exfumador=4	3	6,66	7	12,72	0.5049

Tabla 97. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3a y G3b

Grado de tabaquismo	G3a		G3c		P
	N=45	%	N=177	%	
Nunca fumador=0	12	26,66	42	23,72	0.6992
Fumador leve=1	20	44,44	77	43,50	1.0000
Fumador moderado=2	5	11,11	23	12,99	1.0000
Fumador intenso=3	5	11,11	16	9,03	0.7750
Exfumador=4	3	6,66	19	10,73	0.5792

Tabla 98. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3a y G3c

Grado de tabaquismo	G3b		G3c		P
	N=55	%	N=177	%	
Nunca fumador=0	9	16,36	42	23,72	0.0569
Fumador leve=1	28	50,90	77	43,50	0.3554
Fumador moderado=2	4	7,27	23	12,99	0.3374
Fumador intenso=3	7	12,72	16	9,03	0.4419
Exfumador=4	7	12,72	19	10,73	0.6333

Tabla 99. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3b y G3c

#### 9.06. Diagnósticos secundarios en el grupo G4

A continuación se recoge la distribución de diagnósticos secundarios (DS) en el grupo de exbebedores (tabla 100) así como la comparativa de los diagnósticos secundarios en este grupo atendiendo a la respuesta que reportaron frente a IPDE5 (tablas 101, 102 y 103).

DS	G4a	G4b	G4c	General
	N=4	N=13	N=22	39
HTA	2	5	7	14
DM tipo 1	0	0	0	0
DM tipo 2	1	3	7	11
DL	3	6	13	22
Obesidad	3	3	6	12
Cardiopatía isquémica	2	1	4	7
EPOC	1	2	1	4
Psicopatología	1	0	2	3
Cirugía prostática previa	0	1	0	1

Tabla 100. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4.

DS	G4a		G4b		P
	N=4	%	N=13	%	
HTA	2	50	5	38,46	1.0000
DM tipo 1	0	0	0	0	1.0000
DM tipo 2	1	25	3	23,07	1.0000
DL	3	75	6	46,15	0.5765
Obesidad	3	75	3	23,07	0.0987
Cardiopatía isquémica	2	50	1	7,69	0.1206
EPOC	1	25	2	15,38	1.0000
Psicopatología	1	25	0	0	0.2353
Cirugía prostática previa	0	0	1	7,69	1.0000

Tabla 101. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4a y G4b.

DS	G4a		G4c		p
	N=4	%	N=22	%	
HTA	2	50	7	31,81	1.0000
DM tipo 1	0	0	0	0	1.0000
DM tipo 2	1	25	7	31,81	1.0000
DL	3	75	13	59,09	1.0000
Obesidad	3	75	6	27,27	0.1039
Cardiopatía isquémica	2	50	4	18,18	0.2184
EPOC	1	25	1	4,54	0.2892
Psicopatología	1	25	2	9,09	0.4077
Cirugía prostática previa	0	0	0	0	1.0000

Tabla 102. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4a y G4c.

DS	G4b		G4c		p
	N=13	%	N=22	%	
HTA	5	38,46	7	31,81	0.4713
DM tipo 1	0	0	0	0	1.0000
DM tipo 2	3	23,07	7	31,81	0.7094
DL	6	46,15	13	59,09	0.5031
Obesidad	3	23,07	6	27,27	1.0000
Cardiopatía isquémica	1	7,69	4	18,18	0.6300
EPOC	2	15,38	1	4,54	0.5412
Psicopatología	0	0	2	9,09	0.5193
Cirugía prostática previa	1	7,69	0	0	0.3714

Tabla 103. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4b y G4c.

El patrón de consumo de tabaco en consumidores severos según su respuesta a IPDE5 se encuentra relacionado en la tabla 104 y la comparación de prevalencias entre estos grupos en las siguientes (tabla 105, 106 y 107).

Grado de tabaquismo	G4a	G4b	G4c	General
	N=4	N=13	N=22	39
Nunca fumador=0	0	1	4	5
Fumador leve=1	2	4	9	15
Fumador moderado=2	1	1	1	3
Fumador intenso=3	1	3	2	6
Exfumador=4	0	4	6	10

Tabla 104. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G4.

Grado de tabaquismo	G4a		G4b		p
	N=4	%	N=13	%	
Nunca fumador=0	0	0	1	7,69	1.0000
Fumador leve=1	2	50	4	30,76	0.5840
Fumador moderado=2	1	25	1	7,69	1.0000
Fumador intenso=3	1	25	3	23,07	0.5930
Exfumador=4	0	0	4	30,76	0.5193

Tabla 105. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G4a y G4b.

Grado de tabaquismo	G4a		G4c		P
	N=4	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	0	0	4	18,18	1.0000
Fumador leve=1	2	50	9	40,90	1.0000
Fumador moderado=2	1	25	1	4,54	0.4265
Fumador intenso=3	1	25	2	9,09	0.4077
Exfumador=4	0	0	6	27,27	0.5425

Tabla 106. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G4a y G4c.

Grado de tabaquismo	G4b		G4c		P
	N=13	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	1	7,69	4	18,18	0.6300
Fumador leve=1	4	30,76	9	40,90	0.7212
Fumador moderado=2	1	7,69	1	4,54	1.0000
Fumador intenso=3	3	23,07	2	9,09	0.3370
Exfumador=4	4	30,76	6	27,27	1.0000

Tabla 107. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G4b y G4c

### 7.07. Diagnósticos secundarios en el grupo general éxito

Se recoge a continuación la distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los subgrupos de respuesta exitosa a tratamiento (tabla 108).

DS	G0c	G1c	G2c	G3c	G4c	General
	N=130	N=22	N=140	N=177	N=22	
HTA	49	1	58	68	7	183
DM tipo 1	1	0	2	1	0	4
DM tipo 2	22	3	21	35	7	88
DL	54	8	52	77	13	204
Obesidad	29	8	37	55	6	135
Cardiopatía isquémica	7	6	13	18	4	48
EPOC	9	3	11	18	1	42
Psicopatología	15	1	13	13	2	44
Cirugía prostática previa	9	1	9	10	0	29

Tabla 108. Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxitos.

En las siguientes tablas se comparan los Diagnósticos Secundarios en los grupos de éxito a tratamiento con IPDE5 y consumo de alcohol.

DS	G0c		G1c		P
	N=130	%	N=22	%	
HTA	49	37.69	1	4.54	0.0012
DM tipo 1	1	0.76	0	0	1.0000
DM tipo 2	22	16.92	3	13.63	1.0000
DL	54	41.53	8	36.36	0.8152
Obesidad	29	22.30	8	36.36	0.1811
Cardiopatía isquémica	7	5.38	6	27.27	0.0041
EPOC	9	6.92	3	13.63	0.3830
Psicopatología	15	11.53	1	4.54	0.4700
Cirugía prostática previa	9	6.92	1	4.54	1.0000

Tabla 109. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G1c.

DS	G0c		G2c		P
	N=130	%	N=140	%	
HTA	49	37.69	58	41,42	0.5367
DM tipo 1	1	0.76	2	1,42	1.0000
DM tipo 2	22	16.92	21	15	0.7401
DL	54	41.53	52	37,14	0.5330
Obesidad	29	22.30	37	26,42	0.4797
Cardiopatía isquémica	7	5.38	13	9,28	0.2518
EPOC	9	6.92	11	7,85	0.8196
Psicopatología	15	11.53	13	9,28	0.5565
Cirugía prostática previa	9	6.92	9	6,42	1.0000

Tabla 110. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G2c .

DS	G0c		G3c		P
	N=130	%	N=177	%	
HTA	49	37.69	68	38,41	0.9060
DM tipo 1	1	0.76	1	0,56	1.0000
DM tipo 2	22	16.92	35	19,77	0.5555
DL	54	41.53	77	43,50	0.5154
Obesidad	29	22.30	55	31,07	0.0939
Cardiopatía isquémica	7	5.38	18	10,16	0.1446
EPOC	9	6.92	18	10,16	0.4156
Psicopatología	15	11.53	13	7,34	0.2321
Cirugía prostática previa	9	6.92	10	5,64	0.6414

Tabla 111. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G3c.

DS	G0c		G4c		P
	N=130	%	N=22	%	
HTA	49	37.69	7	31,81	0.6421
DM tipo 1	1	0.76	0	0	1.0000
DM tipo 2	22	16.92	7	31,81	0.1385
DL	54	41.53	13	59,09	0.1640
Obesidad	29	22.30	6	27,27	0.5920
Cardiopatía isquémica	7	5.38	4	18,18	0.0551
EPOC	9	6.92	1	4,54	1.0000
Psicopatología	15	11.53	2	9,09	1.0000
Cirugía prostática previa	9	6.92	0	0	0.3586

Tabla 112. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G4c.



DS	G1c		G2c		P
	N=22	%	N=140	%	
HTA	1	4.54	58	41,42	0.0005
DM tipo 1	0	0	2	1,42	1.0000
DM tipo 2	3	13.63	21	15	1.0000
DL	8	36.36	52	37,14	1.0000
Obesidad	8	36.36	37	26,42	0.4421
Cardiopatía isquémica	6	27.27	13	9,28	0.0261
EPOC	3	13.63	11	7,85	0.5585
Psicopatología	1	4.54	13	9,28	0.5436
Cirugía prostática previa	1	4.54	9	6,42	0.8147

Tabla 113. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G1c y G2c.

DS	G1c		G3c		P
	N=22	%	N=177	%	
HTA	1	4.54	68	38,41	0.0014
DM tipo 1	0	0	1	0,56	1.0000
DM tipo 2	3	13.63	35	19,77	0.7733
DL	8	36.36	77	43,50	0.6493
Obesidad	8	36.36	55	31,07	0.7470
Cardiopatía isquémica	6	27.27	18	10,16	0.0323
EPOC	3	13.63	18	10,16	0.7100
Psicopatología	1	4.54	13	7,34	1.0000
Cirugía prostática previa	1	4.54	10	5,64	1.0000

Tabla 114. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G1c y G3c.

DS	G1c		G4c		P
	N=22	%	N=22	%	
HTA	1	4.54	7	31,81	0.0459
DM tipo 1	0	0	0	0	1.0000
DM tipo 2	3	13.63	7	31,81	0.2806
DL	8	36.36	13	59,09	0.2271
Obesidad	8	36.36	6	27,27	0.7470
Cardiopatía isquémica	6	27.27	4	18,18	0.7205
EPOC	3	13.63	1	4,54	0.6069
Psicopatología	1	4.54	2	9,09	1.0000
Cirugía prostática previa	1	4.54	0	0	1.0000

Tabla 115. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G1c y G4c .

DS	G2c		G3c		P
	N=140	%	N=177	%	
HTA	58	41,42	68	38,41	0.6442
DM tipo 1	2	1,42	1	0,56	0.5854
DM tipo 2	21	15	35	19,77	0.3010
DL	52	37,14	77	43,50	0.3002
Obesidad	37	26,42	55	31,07	0.3854
Cardiopatía isquémica	13	9,28	18	10,16	0.8507
EPOC	11	7,85	18	10,16	0.5585
Psicopatología	13	9,28	13	7,34	0.5436
Cirugía prostática previa	9	6,42	10	5,64	0.8147

Tabla 116. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G2c y G3c.

DS	G2c		G4c		P
	N=140	%	N=22	%	
HTA	58	38,41	7	31,81	0.4859
DM tipo 1	2	0,56	0	0	1.0000
DM tipo 2	21	19,77	7	31,81	0.0681
DL	52	43,50	13	59,09	0.0625
Obesidad	37	31,07	6	27,27	1.0000
Cardiopatía isquémica	13	10,16	4	18,18	0.2538
EPOC	11	10,16	1	4,54	1.0000
Psicopatología	13	7,34	2	9,09	1.0000
Cirugía prostática previa	9	5,64	0	0	0.6111

Tabla 117. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G2c y G4c.

DS	G3c		G4c		P
	N=177	%	N=22	%	
HTA	68	38,41	7	31,81	0.6447
DM tipo 1	1	0,56	0	0	1.0000
DM tipo 2	35	19,77	7	31,81	0.2645
DL	77	43,50	13	59,09	0.1803
Obesidad	55	31,07	6	27,27	0.8103
Cardiopatía isquémica	18	10,16	4	18,18	0.2764
EPOC	18	10,16	1	4,54	0.7010
Psicopatología	13	7,34	2	9,09	0.6741
Cirugía prostática previa	10	5,64	0	0	0.6058

Tabla 118. Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G3c y G4c.

La siguiente tabla muestra la distribución del grado de tabaquismo en los grupos con éxito ante el consumo de tabaco de cada uno de ellos.

Grado de tabaquismo	G0c	G1c	G2c	G3c	G4c	General
	N=130	N=22	N=140	N=177	N=22	491
Nunca fumador=0	61	10	33	42	4	150
Fumador leve=1	43	5	61	77	9	195
Fumador moderado=2	10	3	23	23	1	60
Fumador intenso=3	8	1	11	16	2	38
Exfumador=4	8	3	12	19	6	48

Tabla 119. Distribución del grado de tabaquismo en los grupos éxitos.

En las siguientes tablas se comparan el hábito tabáquico en los grupos de éxito a tratamiento con IPDE5 y consumo de alcohol.

Grado de tabaquismo	G0c		G1c		P
	N=130	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	61	46.92	10	45.45	1.0000
Fumador leve=1	43	33	5	22.72	0.4585
Fumador moderado=2	10	7.69	3	13.63	0.4040
Fumador intenso=3	8	6.15	1	4.54	1.0000
Exfumador=4	8	6.15	3	13.63	0.1996

Tabla 120. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G1c.

Grado de tabaquismo	G0c		G2c		p
	N=130	%	N=140	%	
Nunca fumador=0	61	46.92	33	76,74	0.0001
Fumador leve=1	43	33	61	141,86	0.0813
Fumador moderado=2	10	7.69	23	53,48	0.0397
Fumador intenso=3	8	6.15	11	25,58	0.4931
Exfumador=4	8	6.15	12	27,90	0.4931

Tabla 121. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G2c.

Grado de tabaquismo	G0c		G3c		p
	N=130	%	N=177	%	
Nunca fumador=0	61	46.92	42	23,72	0.0001
Fumador leve=1	43	33	77	43,50	0.0759
Fumador moderado=2	10	7.69	23	12,99	0.1912
Fumador intenso=3	8	6.15	16	9,03	0.3963
Exfumador=4	8	6.15	19	10,73	0.2209

Tabla 122. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G3c.

Grado de tabaquismo	G0c		G4c		p
	N=130	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	61	46.92	4	18,18	0.0182
Fumador leve=1	43	33	9	40,90	0.4759
Fumador moderado=2	10	7.69	1	4,54	1.0000
Fumador intenso=3	8	6.15	2	9,09	0.6387
Exfumador=4	8	6.15	6	27,27	0.0065

Tabla 123. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G4c.

Grado de tabaquismo	G1c		G2c		p
	N=22	%	N=140	%	
Nunca fumador=0	10	45.45	33	76,74	0.0391
Fumador leve=1	5	22.72	61	141,86	0.1006
Fumador moderado=2	3	13.63	23	53,48	1.0000
Fumador intenso=3	1	4.54	11	25,58	1.0000
Exfumador=4	3	13.63	12	27,90	0.7169

Tabla 124. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1c y G2c.

Grado de tabaquismo	G1c		G3c		p
	N=22	%	N=177	%	
Nunca fumador=0	10	45.45	42	23,72	0.0390
Fumador leve=1	5	22.72	77	43,50	0.0694
Fumador moderado=2	3	13.63	23	12,99	1.0000
Fumador intenso=3	1	4.54	16	9,03	0.6996
Exfumador=4	3	13.63	19	10,73	0.7169

Tabla 125. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1c y G3c.

Grado de tabaquismo	G1c		G4c		p
	N=22	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	10	45.45	4	18,18	0.1040
Fumador leve=1	5	22.72	9	40,90	0.0001
Fumador moderado=2	3	13.63	1	4,54	0.6069
Fumador intenso=3	1	4.54	2	9,09	1.0000
Exfumador=4	3	13.63	6	27,27	0.4566

Tabla 126. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1c y G4c.

Grado de tabaquismo	G2c		G3c		p
	N=140	%	N=177	%	
Nunca fumador=0	33	76,74	42	23,72	1.0000
Fumador leve=1	61	141,86	77	43,50	1.0000
Fumador moderado=2	23	53,48	23	12,99	0.4242
Fumador intenso=3	11	25,58	16	9,03	0.8400
Exfumador=4	12	27,90	19	10,73	0.5719

Tabla 127. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2c y G3c.

Grado de tabaquismo	G2c		G4c		P
	N=140	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	33	76,74	4	18,18	0.7857
Fumador leve=1	61	141,86	9	40,90	1.0000
Fumador moderado=2	23	53,48	1	4,54	0.2029
Fumador intenso=3	11	25,58	2	9,09	0.6907
Exfumador=4	12	8,57	6	27,27	0.0197

Tabla 128. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2c y G4c.

Grado de tabaquismo	G3c		G4c		p
	N=177	%	N=22	%	
Nunca fumador=0	42	23,72	4	18,18	0.7890
Fumador leve=1	77	43,50	9	40,90	1.0000
Fumador moderado=2	23	12,99	1	4,54	0.4840
Fumador intenso=3	16	9,03	2	9,09	1.0000
Exfumador=4	19	10,73	6	27,27	0.0393

Tabla 129. Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3c y G4c.

## 8.Tratamiento entre los grupos

La tabla 130 muestra la comparación de proporción de éxito (subgrupo c) entre los grupos. No hubo diferencia en la distribución.

Grupos Exitos	n	%	Grupos exitos	n	%	P
G0c	130	62.5	G1c	22	70.96	0.4269
G0c	130	62.5	G2c	140	58.57	0.4382
G0c	130	62.5	G3c	177	63.89	0.7757
G0c	130	62.5	G4c	22	56.41	0.4787
G1c	22	70.96	G2c	140	58.57	0.2426
G1c	22	70.96	G3c	177	63.89	0.5533
G1c	22	70.96	G4c	22	56.41	0.2265
G2c	140	58.57	G3c	177	63.89	0.2386
G2c	140	58.57	G4c	22	56.41	0.8616
G3c	177	63.89	G4c	22	56.41	0.3799

Tabla 130. Comparación de la proporción de éxito del tratamiento entre grupos.



## **V.DISCUSIÓN**



La Disfunción Eréctil es una de las patologías más comunes que afectan a los varones de mediana y avanzada edad, elevándose la prevalencia de la misma hasta el 52% con edades comprendidas entre los 40 y 70 años (85). Se ha relacionado con numerosas patologías, muchas de ellas enmarcadas igualmente como factores de riesgo de enfermedades vasculares por lo que se puede considerar a la DE como un síntoma centinela de la patología endotelial (345).

Frente al paradigma establecido antes del siglo XX donde los problemas de la esfera sexual se achacaban al ámbito psicológico de la persona (703), hoy se conoce la implicación de los sistemas reguladores hormonales, neurológicos y vasculares en la erección y sus alteraciones como factores de riesgo ante la Disfunción Eréctil, causas documentadas por la literatura que han sido recogidas como variables en nuestro estudio.

La implicación del consumo de alcohol en la Disfunción Eréctil no ha sido claramente relacionada y los efectos que se relacionan son inconcluyentes. La extensión de consumo de bebidas alcohólicas en la población española es generalizada, donde el 90,9% de la población entre 15 y 64 años ha consumido alguna vez alcohol y el 63,2% lo habría hecho en el último mes. El 2,3% de los varones sufre alguna patología relacionada con el alcohol (Encuesta sobre alcohol y drogas en España. (2015). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid). En nuestra muestra en 26% de los varones se define abstemio, un 5% exbebedores, el 4% bebedores ocasionales, el 30% tienen un consumo moderado y el 35% excesivo. Numerosas patologías han sido relacionadas con el consumo de esta sustancia que ejerce toxicidad sobre diferentes tejidos como el sistema nervioso, cardiovascular, hepático, pancreático, musculares y alteraciones nutricionales o en la gestación (704). Cobra importancia la implicación del consumo alcohólico en patologías psiquiátricas, donde el 44% de las personas con consumo excesivo de alcohol presenta un trastorno mental (705). Atendiendo a las implicaciones que tiene sobre la persona en su ámbito psicosocial y en los diferentes aparatos y sistemas del individuo, no es ilógico suponer una interacción entre el alcohol y la esfera sexual del varón, que está en ocasiones fuertemente relacionado con la actividad sexual por el efecto “facilitador” que puede generar en relaciones sociales por la euforia descrita en ingestas leves y moderadas (693).

En el tratamiento de la DE destaca la implantación de los Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5 (IPDE5) a finales del siglo XX, estableciéndose como tratamientos de primera elección por ser bien tolerados, eficaces, no invasivos y con buenas tasas de

respuesta. Las fosfodiesterasas son enzimas que hidrolizan los nucleótidos cíclicos, y el aumento del GMPc, al evitar su degradación al inhibir dichas enzimas, es un mecanismo importante para poder generar la vasodilatación y, por tanto la erección (706). Esta vasodilatación puede afectar a otros tejidos y generar algunos efectos hemodinámicos generalmente leves y transitorios. Ciertos fármaco pueden aumentar los niveles de IPDE5 en sangre o inducir su metabolismo, así como la toma de alimentos u otras sustancias alterar la absorción del mismo, por lo que es lógico pensar que el alcohol podría tener un efecto sobre la farmacocinética del fármaco o sobre sus dianas potenciales que modifiquen la respuesta del mismo.

La evidencia existente entre alcohol y DE denota una asociación débil entre consumo ambos factores. El consumo elevado de alcohol, más de 600ml a la semana, se asociaba a un incremento mínimo en la probabilidad de padecer DE en el estudio MMAS (85). Pero por otro lado, el consumo de alcohol leve puede provocar en el organismo alivio de ansiedad y desinhibición, del que puede beneficiarse el inicio de la actividad sexual (707). En nuestra muestra el porcentaje de éxito tras el tratamiento con IPDE5 llega al 71% en individuos con un consumo casual de alcohol, diferenciándose del éxito en varones abstemios (63%), consumidores moderados (59%), severos (64%) o exbebedores (56%). Aunque los datos no son significativos estadísticamente, se acercan a lo que en la literatura se postulado como efecto del alcohol en la DE. Debemos tener en cuenta que los estudios en los que se evalúan los consumos, es difícil comparar los brazos muestrales al intervenir numerosos factores y la dificultad de cuantificar y establecer el cronograma de consumo. El control de las variables de confusión o las complicaciones para diseñar ensayos de intervención son algunos de las dificultades con potencial efecto sesgo en las investigaciones. En el caso de los ensayos clínicos, cuya cuantía es reducida, debemos entender que para comparar el brazo control se debe caracterizar por un consumo cero de una sustancia, lo que resulta difícil en la práctica.

Sin embargo, tenemos en cuenta que hay efectos del alcohol que se han relacionado con consistencia dentro de la esfera sexual. Sujetos con síndrome de dependencia del alcohol presentan disfunción sexual (708), (709). El alcoholismo crónico afecta a las funciones sexuales, intervienen otros factores como el inicio de consumo a edad temprana, el nivel de educación y la concomitancia con tabaco. El 75% de los jóvenes investigados reportaron DE leve o moderada atendiendo al cuestionario IIEF (710).

Al valorar a varones con cirrosis alcohólica o alcoholismo crónico, no se vieron diferencias en lo relativo a deseo sexual o DE entre ambos grupos o frente a sujetos diabéticos insulino dependientes, aunque sí existe una prevalencia aumentada por el hecho de padecer una enfermedad crónica (711) Podría darse una incongruencia entre la excitación autoinformada (el nivel de excitación que el sujeto refiere) frente a la respuesta sexual medida como aumento de la tumescencia peneana. Un estudio realizado en jóvenes voluntarios informó que tras el consumo de alcohol los sujetos presentaban ausencia o aumento leve de la excitación autoinformada y de tumescencia sexual, frente a los que no consumieron alcohol. Sin embargo, mayores dosis de alcohol se asociaron a un decremento importante de la excitación y de la capacidad de eyacular (712).

Como comentamos previamente, otros estudios han relacionado el consumo de alcohol con mejoría en la esfera sexual. Un metanálisis de estudios transversales basados en la población para evaluar la asociación del consumo de alcohol y la DE produjo una asociación protectora de alcohol en ED (713). Allen publicó otro metaanálisis que evaluó 58 estudios asocia la DE con factores relacionados con el estilo de vida, en el que el alcohol presenta, en ingestas moderadas, un menor riesgo de padecer DE mientras que la ingesta elevada de alcohol en esta revisión no muestra relación con la DE (707).

En cuanto al tratamiento, los IPDE5 son fármacos seguros y bien tolerados. Hoy en día constituyen la primera posibilidad terapéutica farmacológica. Estos medicamentos han demostrado mejora de las puntuaciones en el cuestionario IIEF en varones con dependencia al alcohol y una mejora en la calidad de vida general (714). No se han demostrado interacciones entre vardenafilo, sildenafil o tadalafilo con el consumo de alcohol, aunque podrían tener efecto sobre la presión arterial su toma conjunta (420).

En el tratamiento de la DE se aboga por un estudio individualizado, atendiendo a los objetivos demandados por el paciente y que afectan de forma importante a su esfera sexual. La modificación del estilo de vida debe ser una constante desde la primera consulta, en la que debemos incluir el control de la diabetes, patología cardiovascular y metabólica y una dieta sana acompañada de ejercicio físico, incluyendo la recomendación de que el alcohol “cuanto menos mejor”.

## 1.Edad

La DE aumenta con la edad, siendo altamente prevalente en varones mayores de 55 años. Se calcula que en España, extrapolando los datos de incidencia y prevalencia a los datos demográficos, puede haber actualmente 2.600.000 varones mayores de 60 años que padecen algún grado de DE y con una incidencia de 90.000 casos nuevos anuales entre 60 y 69 años (715).

Los varones estudiados en nuestra muestra abarcaban un rango de edad de entre 45 y 75 años, presentando una edad media de la muestra de 57,99 años. Los diferentes grupos de estudio atendiendo al consumo de alcohol presentaron una edad media similar, siendo de 57,23 en abstemios, 58,74 años en bebedores ocasionales, 58,51 en bebedores moderados, 58,05 años en bebedores severos y 56 años en exbebedores. En nuestros datos, el grupo de varones que consulta por DE disminuye progresivamente a partir de los 60 años, en relación a la disminución de consultas sobre la esfera sexual a partir de esa edad y presentarse más reacios a iniciar tratamientos para la DE.

Diversos estudios corroboran la actividad sexual por encima de los 60 años: el 73% de las personas se muestra sexualmente activa entre los 57 y los 64 años, porcentaje que va disminuyendo de forma progresiva hasta el 53% entre los 65 y los 74 años y hasta el 26% en la franja de edad entre 75 y 85 años. A pesar del interés patente en la población adulta sobre la esfera sexual, únicamente el 38% de los varones y el 22% de las mujeres mayores de 50 años han consultado con su médico sobre hábitos o problemas sexuales (716). En 1997 se demostró que los mayores de 60 años estarían agradecidos si sus médicos iniciaran conversaciones sobre sexualidad, les hicieran preguntas directas y abiertas al respecto y les trataran como personas “sexualmente normales” (717).

Por otro lado, debemos considerar que la esperanza de vida ha ido aumentando de forma paulatina en España. En 1901 la esperanza de vida en el varón era de 34,76 años, ascendiendo a 70,56 años en 1975 y llegando a los 80,37 años en 2017 (718). Junto a la esperanza de vida, hay un aumento de la esperanza de vida en buena salud definida como el promedio de número de años que vive una persona disfrutando de buena salud en ausencia de limitaciones funcionales o de discapacidad, término que incorpora información de mortalidad y morbilidad. En España con información correspondiente al año 2016, los hombres al nacer viven el 82,1% de sus años de esperanza de vida en condiciones de buena salud (INE (2018). Mujeres y hombres en España. Madrid: Instituto

Nacional de Estadística.). Estas circunstancias demográficas, en parte debido al desarrollo de los conocimientos científicos aplicados a ciencias de la salud, hace que no parezca aceptable la privación de vida sexual a la población con edad avanzada ante la consideración errónea de “es normal para la edad”.

La correlación entre la edad y la respuesta a fármacos presenta una tendencia negativa: a mayor edad menor respuesta exitosa a tratamiento. En todos los grupos la respuesta exitosa se presenta en pacientes más jóvenes respecto a aquellos que no tienen respuesta o es parcial ante el tratamiento con IPDE5, aunque sin significación estadística en posible relación a una falta de potencia estadística en los grupos de edad extremos. Si analizamos el grupo de abstemios (cuya media de edad es de 57,23 años), la respuesta al tratamiento exitosa presenta una media de edad de 56,47 años frente a los 58,13 del subgrupo de fracaso a tratamiento. Esta diferencia se observa también en los grupos de estudio de bebedores moderados, severos y exbebedores. Analizando el subgrupo de sujetos con respuesta exitosa a tratamientos con IPDE5 encontramos una media de edad de 57,26 años y una mediana de 57, edad inferior al grupo general.

La DE en individuos de mayor edad suele estar asociada a otras comorbilidades que requieren habitualmente tratamientos variados y que hacen de muchos de estos varones un estado polimedicado. El factor etario afectaría negativamente de este modo a la respuesta con IPDE5 (719).

## **2. Tiempo de Evolución**

Los pacientes consultan por un problema de larga evolución. Todos los grupos estudiados padecían DE de más de 23 meses hasta que consultaron por primera vez, sin encontrarse diferencias entre el tiempo de evolución y el consumo de alcohol. Esto es un reflejo de la dificultad actual de un hombre para hablar de la erección con un médico y del médico de interesarse por la esfera sexual del varón, estableciéndose la sexualidad individual como un tema tabú frente a la sexualización de la sociedad en otros aspectos. En una encuesta realizada en Asia, el 55% de los varones presentaban algún tipo de problema relacionado con la esfera sexual y que no habían tomado ninguna medida para resolver (720). Un estudio internacional de 27.500 hombres y mujeres destaca que la mitad de todos los participantes sexualmente activos tuvo al menos un problema sexual pero, sin embargo, únicamente el 19% había consultado al médico (721).

En nuestra muestra, de formar relevante, encontramos un menor tiempo de evolución hasta la primera consulta en el subgrupo con respuesta exitosa a tratamiento. Los sujetos abstemios sin respuesta al tratamiento reportaban un tiempo de evolución de 28,86 meses frente a los 21,87 meses de los varones con respuesta satisfactoria a IPDE5. En el grupo de consumidores ocasionales destaca la diferencia entre 36,2 meses en aquellos con fracaso frente a los 21 meses del subgrupo de respuesta exitosa. Datos similares encontramos en los bebedores severos y exbebedores, con un tiempo de evolución de 26,76 y 34,75 meses en fracaso ante IPDE5 frente a 20,53 y 23,04 meses con respuesta exitosa respectivamente. El tiempo de evolución de DE hasta la primera consulta en aquellos individuos que responderían a IPDE5 de forma exitosa fue de 22,38 meses de media sin observarse diferencia según el consumo de alcohol.

Puede tener un factor pronóstico en la DE, a mayor tiempo de evolución peor es la respuesta al tratamiento. Entre los mecanismos fisiopatológicos destaca la enfermedad endotelial, cuyo tratamiento a nivel cardiovascular presenta mejores resultados cuando se realiza de forma precoz (52).

### **3.Estado civil**

En cuanto al estado civil, la mayor parte de la muestra refería estar casado. Al comparar los grupos según el consumo de alcohol y su estado civil observamos, de forma significativa, se observa una relación entre bebedores severos en casados frente a exbebedores. Asimismo entre los exbebedores, hubo más separados que abstemios o bebedores moderados. En el caso de los divorciados, el consumo de alcohol es variable entre ocasional y moderado alejándose de las ingestas severas y de la abstinencia en el consumo. Pero al analizar los consumos generales, obtenemos una tendencia negativa en cuanto a estabilidad en el estado civil, por lo que se sugiere un mayor consumo de alcohol entre los divorciados.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, obtenemos una tendencia de mejor respuesta al tratamiento en el grupo general en aquellos sujetos casados (pendiente 0,0222, correlación 0,0215, coeficiente de variación 0,6988.). El estado civil no ha demostrado relación con la DE pero sí parece tener una asociación, al igual que la edad, con la frecuencia de coitos (722).



#### **4.Alteraciones en la eyaculación**

Ante la anamnesis sobre los diferentes trastornos eyaculatorios, la mayor parte de sujetos de nuestra muestra no presentaban alteraciones en la eyaculación. En el caso del grupo abstemio, el 57,69% refiere una eyaculación normal y podemos destacar un 13,94% que refiere aneyaculación. En cuanto a los bebedores ocasionales, el 54% presenta una eyaculación normal y el 19% dificultad para la eyaculación. La eyaculación precoz parece elevada en varones consumidores del alcohol y exbebedores. Los grupos de bebedores moderados y severos presentan un 12,97 y 12,73% de eyaculación precoz, frente al 6,4 y 7,6 % en los bebedores ocasionales o exbebedores, aunque la muestra para estos dos últimos grupos es inferior, por lo que la potencia estadística puede afectar a esta conclusión.

No se recogieron datos de toma de fármacos como alfa bloqueantes o intervenciones del tracto urinario inferior que pudieran explicar alteraciones en la eyaculación.

Al estudiar el subgrupo de respuesta exitosa al tratamiento con IPDE5, observamos en un mayor número de sujetos con eyaculación normal, una diferencia sutil que asciende al 63,34% de la muestra. En las alteraciones eyaculatorias se observa una ligera prevalencia de la eyaculación precoz frente a otros trastornos eyaculatorios. Estos datos distan de otros reportados por otras series donde se describe la eyaculación precoz como la disfunción más frecuente, en un 37,5% de los casos, de los que el 28% presentó eyaculación en el primer minuto de la penetración y el 9% en los tres primeros minutos. Pero otras alteraciones eyaculatorias pueden generarse tras el consumo de alcohol, como la ausencia o retraso de eyaculación y falta de placer en la eyaculación (708). (Es frecuente la disminución del deseo sexual, que llega a afectar al 60% de los hombres con dependencia al alcohol. Este déficit persistente da lugar a una marcada angustia pudiendo afectar a las relaciones interpersonales. Es frecuente la coexistencia de DE con falta de deseo sexual (708).

## 5.Escala AMS

La escala AMS o AMSS (The Aging Males' Symptoms Scale) es un cuestionario autoevaluativo desarrollado para valorar los síntomas derivados del envejecimiento en varones mayores de 40 años. Cuenta con 17 *items* y evalúa tres esferas: psicológica, somato-vegetativa y sexual. Clasifica la sintomatología en ausente, leve, moderada y severa. La escala AMS se ha usado durante más de 15 años para valorar estos datos de calidad de vida y consta de consistencia interna y confiabilidad internacional (723).

El análisis de nuestros datos destaca una menor sintomatología en aquellos sujetos no bebedores. Destaca como la totalidad de varones no bebedores presenta una sintomatología leve (85,09%) o no presentan sintomatología (14,9%).

Encontramos diferencias significativas en los varones asintomáticos, relacionándose a favor de no bebedores (14,9%) frente a bebedores moderados ( $p=0.0002$ ). Si valoramos la sintomatología leve medida por la escala AMS, observamos una diferencia significativa a favor de aquellos no bebedores frente a bebedores de alcohol o exbebedores.

Por otro lado, analizando aquellos individuos con sintomatología de envejecimiento moderada o severa, hay una mayor prevalencia en bebedores o exbebedores frente a los no consumidores de alcohol, también significativa desde el punto de vista estadístico.

Con estos datos podemos concluir como el alcohol influye negativamente en la percepción y sintomatología del varón tanto en esfera sexual, somática o psicológica y, por tanto, se encuentra una asociación entre el consumo de alcohol y la calidad de vida de los varones. La escala AMS, destinada en su diseño en evaluar síntomas, posteriormente fue usada para la valoración del hipogonadismo secundario (316) pero puede asociarse y, por tanto, estar influenciada por otras patologías independientes a los niveles de la testosterona como la hipertensión arterial, diabetes o trastornos psiquiátricos. Puntuaciones altas pueden darse en un individuo con más patologías asociadas y, por tanto, aumentar también la comorbilidad como el riesgo cardiovascular no teniendo por qué tener una dependencia directa con el síndrome de déficit de testosterona (724), (725).

## 6. Niveles de testosterona

Esta hormona esteroidea se ha relacionado con el mecanismo de la erección con una participación directa, actuando sobre el sistema endotelial, como en su implicación en el deseo sexual. La testosterona se ha implicado en patologías cardiovasculares alterando de forma directa la función endotelial e indirecta sobre el síndrome metabólico (726). Los andrógenos, son un factor necesario aunque no suficiente involucrado en el deseo sexual, sin conocer con exactitud la concentración necesaria en el organismo para generar estas acciones (727).

En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre los grupos de consumo de alcohol al valorar la testosterona total en sangre ni tampoco en aquellos tratados con IPDE5 con éxito. La media de testosterona total de la muestra se establece en 4,40nmol/l, parámetros por debajo de los considerados normales generalmente por los laboratorios. En cambio, la media en la muestra general de testosterona libre es de 7,95pg/ml considerado como parámetro normal en todos los grupos de edad. Esta última medición no presenta diferencias estadísticas entre los diferentes grupos de consumo de alcohol. En cambio observamos, en todos los grupos, mayores niveles de testosterona libre en el subgrupo de éxito frente a aquellos que no respondieron a tratamiento. El consumo de alcohol puede generar alteraciones en los niveles de testosterona al genera un déficit de hormonas hipotálamo-hipofisarias y así un hipogonadismo hipogonadotropo secundario. Afecta también al eje adrenal y gonadal disminuyendo la testosterona libre en plasma (728) y las alteraciones hepáticas que influyen en el metabolismo y en las proteínas fijadoras de hormonas (729). Los niveles de testosterona, FSH y progesterona se han relacionado con la intoxicación etílica y con la dependencia alcohólica (730) demostrándose niveles diferentes en sujetos dependientes del alcohol en comparación con controles no consumidores de estas sustancias (731). Pero la relación entre el alcohol y las hormonas sexuales parece ser bidireccional puesto que también influyen en el consumo de varones y mujeres. Se relaciona la testosterona y los estrógenos con el consumo de bebidas alcohólicas, así como la testosterona prenatal con el riesgo de dependencia alcohólica en el adulto (732) por lo que las hormonas sexuales podrían estar implicadas en los trastornos por consumo de alcohol.

## 7. Diagnósticos secundarios

Patologías como la hipertensión arterial, hiperlipidemia o diabetes mellitus se categorizan como factores de riesgo para padecer DE (733). En nuestra serie, se han demostrado altas prevalencias de comorbilidades relacionadas con la DE, con distribución similar en los grupos.

### 7.1. HTA

La hipertensión arterial es de amplia instauración en todos los grupos de las muestras. Con ligero menor porcentaje en el grupo de abstemios y exbebedores (77 y 72% respectivamente) al compararlo con el grupo de bebedores ocasionales (97%), moderados (87%) y severos (82%) sin lograr significación estadística esta comparativa. Otros trabajos han demostrado que el riesgo de hipertensión aumenta linealmente con el consumo de alcohol tanto en hombres como en mujeres (734). En España, la prevalencia de pacientes hipertensos diagnosticados de DE asciende hasta el 46,5% (735). La Hipertensión Arterial (HTA) propicia la disfunción eréctil de dos maneras: la primera ejerciendo una modificación en las propiedades físicas del vaso cuyo envejecimiento afecta a la elasticidad y compliance de las paredes. Por otro lado se altera el tono vascular mediado vegetativamente con un predominio del tono adrenérgico y disminución del parasimpático, estableciendo una menor luz de los vasos y alteración en el flujo de la sangre (736). Estas alteraciones fisiopatológicas sugieren a algunos autores que la patogenia de la disfunción eréctil podría ser similar a la de hipertensión esencial (737). Estos mecanismos están íntimamente ligados con la enfermedad cardiovascular.

En las comparativas según la respuesta a IPDE5, en varones con consumo ocasional observamos peores tasas de respuesta a este fármaco asociado a una mayor prevalencia de HTA significativa: en varones con fracaso de tratamiento (80%) o respuesta parcial (75%) frente a sujetos con respuesta exitosa (4,54%). Datos similares obtenemos del grupo bebedor moderado. La prevalencia de HTA es mayor en el subgrupo con respuesta nula a IPDE (60,46%) frente a los que responden exitosamente (41,42%). No objetivamos relación en el grupo de exbebedores o bebedores severos.

## 7.2. Diabetes Mellitus

Destaca la elevada prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) en nuestra muestra. En España esta enfermedad se estima en el 13,8% de la población mayor de 18 años. En todos los grupos de nuestro trabajo presenta mayor porcentaje de DM, especialmente de tipo 2. El grupo de abstemios cuenta con un menor porcentaje (35,5%) frente a los grupos de exbebedores (56,4%) o consumidores ocasionales (38,7%), moderados (35,9%) o severos (45,5%). Datos similares reportan otras series que advierten una prevalencia de DE entre pacientes diabéticos del 46,2% DE (738) patología que afecta de forma directa al endotelio favoreciendo cambios histológicos en los vasos (739) y provocando una afectación neurológica (740), (741). El mal control glucémico, la evolución de la enfermedad y su asociación con otros factores como el tabaco o la enfermedad cardiovascular aumenta la probabilidad de DE en pacientes diabéticos (742), (743), (691).

La respuesta al tratamiento de los varones con DM es escasa. Los datos, analizando la DM en los sujetos con consumo o no alcohol, no demuestran un beneficio en el tratamiento con IPDE5. En su mayor parte reportan una falta de respuesta o respuesta parcial en todos los grupos de consumo. Sin embargo destaca el grupo de exbebedores donde se reportan más datos de éxito al tratamiento que en el resto de grupos, aunque algunos datos se acercan a la significación no se puede extrapolar como una conclusión firme la asociación entre estos factores. En paciente diabéticos con DE se ha informado de una tasa de éxito de entre el 40 y 50%, algo inferior respecto a la población general (744), (372), (745).

## 7.3. Dislipemia

Junto con la HTA, es el diagnóstico secundario más reportado en nuestra muestra. En los diferentes grupos de estudio presenta una gran prevalencia afectando al 80% de los abstemios, el 94% de los exbebedores y en el caso de los bebedores ocasionales, moderados y severos se reportan porcentajes de 77, 71 y 91% respectivamente. En la población general, se estima que el 42% de los pacientes con DE presentan alteraciones en el metabolismo lipídico (134).

Comparando los subgrupos de éxito, destaca una mejor respuesta de varones con dislipemia y exbebedores frente a otros patrones de consumo de alcohol. Y de forma

absoluta, los porcentajes de éxito en el tratamiento en pacientes que presentan dislipemia son mayores frente a los que presentan otras alteraciones como la cardiopatía isquémica, obesidad o Diabetes. La dislipemia constituye un factor de riesgo con alta prevalencia y por lo que la educación médica y la actitud terapéutica debe ir encaminada a su control, no solo por los efectos a nivel de DE sino por la importancia relacionada con la enfermedad endotelial en la patología cardiovascular (738), (746), (67). La relación del alcohol con las lipoproteínas aún no está claro. Diversos estudios relacionan un consumo leve de alcohol a una elevación de la lipoproteínas de alta densidad (HLD) pudiendo mejorar los perfiles de colesterol (631), (747).

La mejoría de la hipercolesterolemia puede mejorar la disfunción eréctil. El tratamiento hipolipemiante con estatinas ha dado resultados contradictorios en cuanto a su relación con la erección (748), (749), (750). Otros estudios consideran que el tratamiento con estatinas puede tener un efecto de preservación de la función endotelial mejorando la función eréctil (751).

#### 7.4. Obesidad

Más de la mitad de los sujetos de todos los grupos de estudio cumplen el diagnóstico de obesidad. Mientras que en España el porcentaje de personas afectadas por obesidad mayores de 18 años es de 28,21 los varones reclutados en nuestra muestra exbebedores presentarán un 61,5% obesidad y en el caso de bebedores los ocasionales asciende hasta un 90,3%, unas cifras ciertamente elevadas que atienden a un número muestral inferior que en resto de grupos, como bebedores moderados o severos (con un 60,2 y 58.4% respectivamente) o los abstemios con un 50.9% de obesidad. Se ha relacionado la obesidad como factor de riesgo independiente cardiovascular y de DE (733). Datos de estudios epidemiológicos revelan que los varones con un IMC de menos de 25kg/m<sup>2</sup> presentan menos probabilidades de padecer DE si se compara con varones de IMC superior a 25 o 30kg/m<sup>2</sup> (752). Además, la actividad física se asocia a un menor riesgo de DE. La inactividad física se asocia a un mayor riesgo de DE y la actividad tiene una relación lineal con la reducción del riesgo de DE, así altos niveles de actividad tendrán menor riesgo comparando con moderada o baja actividad física. Podría explicarse por los niveles de testosterona o comorbilidades como la obesidad (753), la diabetes mellitus (752), (754) o la dislipemia (755).

Refiriéndonos a los datos que relacionan este diagnóstico secundario y el tratamiento oral de la DE, en el grupo de abstemios la obesidad puede resultar un factor influyente en la respuesta a IPDE5. El 44% de los pacientes obesos no tuvieron respuesta con el tratamiento, frente al 22,3% que refieren una respuesta exitosa y que alcanzan la significación estadística.

#### 7.5. Cardiopatía isquémica

La prevalencia de cardiopatía isquémica en la muestra varía ante los diferentes grupos de consumo de alcohol. Los grupos de abstemios y exbebedores presentaron como antecedente cardiopatía isquémica el 16,3 y el 35,8% respectivamente. En el caso de consumidores de alcohol ocasional, moderado y severo, este diagnóstico se reportó en el 64,5, el 17,1 y el 22,3%. La diferencia es significativa al comparar al grupo de bebedores leves con los consumidores moderados y severos. Varios estudios relacionan un consumo leve de alcohol con un efecto antiinflamatorio que podría suponer un factor protector en cuanto a patología cardiovascular (631). Se basan especialmente en la mejoría del perfil lipídico de los pacientes, pero sin embargo no se obtiene una comparativa con la afectación de otros factores que influyen en la patología endotelial, como la hipertensión arterial (756). Por otro lado, los estudios que apoyan el consumo leve de alcohol como factor protector valoran efectos indirectos demostrados, sin llegar a establecerse una relación causal directa entre consumo de alcohol y enfermedad cardiovascular (757).

La relación entre enfermedad cardiovascular y DE es estrecha. Ambas patologías comparten factores de riesgo: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia o hiperlipemia (733) y el riesgo de DE aumenta con el número de estos factores de riesgo cardiovascular (758) que además forman parte del síndrome metabólico (759). La DE, por su fisiopatología asociada a aterogénesis y alteración endotelial, puede establecerse como un factor predictor de eventos cardiovasculares (759), (82), estimándose un tiempo de diferencia entre la DE y la patología cardiovascular de 2 a 5 años (82). Debemos recordar que el tratamiento con IPDE5 es seguro en la mayor parte de pacientes con cardiopatía isquémica siempre que la enfermedad esté controlada y estable (760).

Los varones no consumidores de alcohol que reportaron cardiopatía isquémica tuvieron peor respuesta a tratamiento con IPDE5 de forma significativa. No tuvieron

respuesta a tratamiento o fue parcial en un 24 y 6,12% respectivamente frente al 5,38% que tuvo respuesta exitosa.

Los bebedores ocasionales reportaron mejor respuesta a IPDE5 aunque con mayor respuesta parcial frente a la exitosa dentro del grupo. En el resto de grupos de consumo no hemos encontrado relación estadística con la respuesta a estos fármacos y el diagnóstico de cardiopatía isquémica.

Al comparar la respuesta exitosa de los diferentes grupos, observamos de forma significativa que la prevalencia de cardiopatía isquémica es mayor en el grupo de consumo ocasional (27,27%) frente a la que se establece en abstemios (5,38%), consumidores de alcohol moderado (9,28%) o severo (10,16%). En esta muestra, pacientes que han sufrido un episodio de cardiopatía isquémica responden a IPDE5 en mayor porcentaje aquellos que tienen un consumo leve frente al resto de grupos.

#### 7.6.EPOC

La prevalencia de EPOC en los diferentes grupos se sitúa en 14,4% en no bebedores, 20,5% en exbebedores y en el grupo de bebedores ocasional, moderado y severo en 35,4; 19,6 y 18,7% respectivamente, diferencia en estos últimos grupos significativa.

No encontramos diferencia de actuación de los IPDE5 en sujetos con EPOC atendiendo al consumo de alcohol.

#### 7.7.Psicopatología

Se recogieron datos de psicopatología en 147 varones. Según su consumo de alcohol, reportaron estos datos en el 26% de no consumidores, el 18% de exbebedores, en el 16% de bebedores ocasionales, 20% de moderados y 12% de severos, una prevalencia menor a otros diagnósticos secundarios.

No encontramos diferencias en la respuesta al tratamiento de los pacientes con algún antecedente de psiquiátrico. No es una contraindicación en tratamiento con IPDE5 en pacientes con trastornos psiquiátricos. Su categorización puede ayudar en el tratamiento de la DE ya que patologías como la depresión, estrés, baja autoestima,



psicosis, ansiedad de rendimiento o antecedentes traumáticos pueden estar relacionados con la DE (211) así como el tratamiento asociado (253), (259).

#### 7.8. Cirugía prostática previa

La cirugía prostática radical se asocia a un aumento de la incidencia de DE iatrogénica, entre otros factores, por la estrecha relación de las estructuras como los nervios cavernosos o vasos pélvicos (761).

El 26 % de los varones abstemios contaban con antecedente de cirugía prostática. En el caso de los exbebedores fue del 8%. Los bebedores ocasionales, moderados y severos refirieron antecedentes de cirugías en el 23, 13 y 13% respectivamente. No encontramos relación entre consumo de alcohol y cirugía prostática previa.

Observamos una menor respuesta de estos fármacos en varones con cirugía prostática previa. En pacientes no bebedores, la respuesta exitosa desciende al 6,92% frente al 13,79% de fracaso, estableciéndose una diferencia significativa estadísticamente. Datos similares observamos en pacientes con consumo casual donde sólo el 4% responderá exitosamente a estos fármacos. En el caso de bebedores severos se observa diferencia significativa al comparar el éxito terapéutico (5,64%) frente al fracaso (9,30%). En general, la respuesta exitosa al tratamiento con IPDE5 es inferior en pacientes con cirugía prostática previa frente a otros diagnósticos secundarios estudiados.

No sólo la cirugía radical de próstata se ha relacionado con alteraciones en la erección. El tratamiento de la sintomatología de tracto urinario inferior con técnicas quirúrgicas reporta ciertos porcentajes de DE u otras alteraciones de la esfera sexual. Un metaanálisis retrospectivo en el que se incluían diferentes técnicas quirúrgicas, adenomectomía abierta, RTUp e incisión transuretral, comunicó una tasa de DE del 15,6; 13,6 y 4,6% respectivamente.

Los IPDE son la primera opción terapéutica para la DE incluso tras la cirugía prostática, donde la preservación de la función eréctil sigue siendo un desafío para urólogos y pacientes como observamos en nuestros datos y la literatura. Son fármacos eficaces y bien tolerados tras las cirugías prostáticas (762) que no influyen en la progresión oncológica de la enfermedad (763). El uso de IPDE5 se ha contemplado como parte de un proceso de rehabilitación peneana, puesto que la cirugía asocia cambios isquémicos y fibróticos en el pene derivados de la neuroapraxia y/o la lesión del nervio

cavernoso (764). Estos fármacos podrían ayudar a aliviar la remodelación del pene reduciendo la inflamación y la fibrosis, aunque los datos aún no son concluyentes (765).

## 7.9. Tabaco

La prevalencia de tabaquismo en España se sitúa en el 40,9% de la población, porcentaje que ha aumentado en los últimos años (560). Su asociación al tabaco es importante llegando a consumir tabaco entre el 80 y 90% de los alcohólicos (766). La prevalencia de adición a ambas drogas en Estados Unidos se sitúa entre el 3,4 y el 6,9% de la población entre 15 y 54 años (767).

Al analizar la actividad de IPDE5 sobre pacientes abstemios y que nunca hubieran consumido tabaco, encontramos respuesta estándar de los fármacos, con un éxito del 46,92%, una respuesta parcial en 34,6% y fracaso en el 20,68%, resultando datos comparados significativos. En el caso de bebedores moderados, aunque no significativo, vemos una respuesta más importante alcanzándose el porcentaje de individuos con éxito al tratamiento hasta el 76,74%. En los bebedores severos el éxito se establece en 23,72%, representativo al compararlo a la respuesta parcial de 16,3%. En el caso de exbebedores los datos no son concluyentes. En el caso de los fumadores leves, el grupo de abstemios presentó mayor fracaso a IPDE5 situado en el 68,96% de los pacientes, significativo al compararlo con los éxitos que se situaron en el 33%. Unos datos que se alejan de los que reportábamos en pacientes no fumadores que presentaban tasas de éxito del 47%. Estos datos son similares en fumadores leves y consumo de alcohol casual primando un 60% de fracaso al tratamiento frente al 22,7% de éxito.

Al observar el subgrupo de éxito al tratamiento, el número de varones con respuesta aumenta de forma inversamente proporcional al consumo de tabaco. Reportaron éxito tras el tratamiento con IPDE5 150 varones no fumadores, 195 fumadores leves y decae la cifra a 60 en fumadores moderados, 38 fumadores intensos y 48 exfumadores. La abstinencia de alcohol presenta una mejoría frente al grupo de consumidores severos o exbebedores. Pero el consumo moderado (con éxito del 77%) presenta mejores tasas de eficacia frente a la abstinencia o el consumo casual. La abstinencia y el alcohol moderado suponen cierta ventaja en la respuesta con tratamiento de IPDE5 en pacientes no fumadores.

Al igual que en la literatura, observamos una implicación directa del tabaco sobre la DE, especialmente en fumadores moderados e intensos (768). Otros estudios han reportado prevalencias de DE del 40% en pacientes fumadores frente al 28% sin hábito tabáquico (769), (770), (771).

Hay una asociación entre el consumo de tabaco y DE. Si bien el consumo de tabaco está relacionado con la patología endotelial y la DE, puede suponer un factor de confusión en los análisis para relacionar tabaco y DE (772), (773). Sin embargo, un estudio que incluyó a más de 7600 varones con edades entre los 35 y 74 años sin enfermedad vascular clínicamente significativa relacionó el consumo del tabaco con la DE (774).

Aunque es necesario aclarar los mecanismos por los que el tabaco se asocia a DE, la asociación negativa del tabaco con la DE está bien documentada epidemiológicamente. El estudio de Massachusetts indicó que fumar cigarrillos duplicaba la probabilidad de padecer DE moderada o completa en 10 años de seguimiento (775).

También se objetivó un mayor riesgo de DE y su relación con la duración del hábito tabáquico en un estudio transversal de más de 2000 varones realizado en Italia (776) y estudios realizados en diferentes países han reportado resultados similares (777).

Se ha demostrado que la magnitud de la asociación entre tabaco y DE es mayor en jóvenes varones frente a fumadores mayores (778). Un metaanálisis que incluyó 10 estudios observacionales y la participación conjunta de más de 50300 varones, asocia el riesgo de DE al consumo de tabaco dosis dependiente. En otras palabras, la cantidad de tabaco y la duración del hábito aumenta el riesgo de padecer DE (219).



## **VI.CONCLUSIONES**



- 1.-En los varones que consultan por disfunción eréctil el 26% son abstemios, 4% son bebedores ocasionales, 30% bebedores moderados, 35% bebedores severos y 5% son exbebedores.
- 2.-No hay diferencia en la tasa de éxito del tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 entre los diferentes grupos de consumo de alcohol en general.
- 3.-La edad no se relaciona con la respuesta al tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 entre los diferentes grupos de consumo de alcohol.
- 4.- El consumo de alcohol afecta a la calidad de vida de los varones de edad avanzada, aumentando la sintomatología de envejecimiento. Estos síntomas no cambian con el tratamiento ni se relacionan con la respuesta de éxito o de fracaso.
- 5.-En bebedores severos la demora en consultar y tratar la disfunción eréctil se asocia a más fracaso. Los tiempos de evolución de la DE son mayores en los grupos con mala respuesta a tratamiento. Las alteraciones de la eyaculación se asocian más a fracaso.
- 6.-En bebedores ocasionales y moderados la HTA se asocia a mayor fracaso de tratamiento al igual que la obesidad. La Diabetes Mellitus y alteraciones en las lipoproteínas influyen en la respuesta a IPDE5, los exbebedores presentan mejores respuestas respecto al resto de grupos. El antecedente de cardiopatía isquémica se asocia a una menor tasa de respuesta en varones abstemios, y se reporta cierta mejoría en la respuesta en varones con consumos ocasionales frente al resto. La cirugía de próstata previa descende las tasas de respuesta exitosa a IPDE5 tanto en pacientes abstemios como consumidores severos. El consumo moderado de alcohol y la ausencia de hábito tabáquico presenta mejores tasas de éxito frente a abstinencia o consumo ocasional.





## **VII.ANEXOS**



## **Anexo 1. Índice Internacional de la Función Eréctil o IIEF-15, International Index of Erectile Function**

Estas preguntas se refieren a los efectos que su problema de erección ha tenido sobre su vida sexual durante las últimas 4 semanas.

Conteste las siguientes preguntas tan sincera y claramente como sea posible. Para responder a estas preguntas, tenga en cuenta las siguientes definiciones:

- Actividad sexual: incluye la relación sexual, caricias, juegos previos y masturbación.
- Relación sexual: se define como la penetración de la pareja.
- Estimulación sexual: incluye situaciones como el juego previo con la pareja, la estimulación visual mediante imágenes eróticas, etc.
- Eyaculación: la expulsión de semen del pene (o la sensación que produce).

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual? (Marque sólo una casilla)

1. No tuvo actividad sexual
2. Casi nunca o nunca
3. Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
4. Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
5. La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
6. Casi siempre o siempre

2. Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración? (Marque sólo una casilla)

1. No tuvo actividad sexual
2. Casi nunca o nunca
3. Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
4. Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
5. La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
6. Casi siempre o siempre

*Las siguientes tres preguntas se refieren a las erecciones durante la relación sexual:*

3. Durante las últimas 4 semanas, al intentar una relación sexual, ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja? (Marque sólo una casilla)

1. No intentó una relación sexual
2. Casi nunca o nunca
3. Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
4. Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
5. La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
6. Casi siempre o siempre

4. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual, ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración? (Marque sólo una casilla)

1. No intentó una relación sexual
2. Casi nunca o nunca
3. Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
4. Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
5. La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
6. Casi siempre o siempre

5. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual, ¿cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual? (Marque sólo una casilla)

1. No intentó una relación sexual
2. Sumamente difícil
3. Muy difícil
4. Difícil
5. Ligeramente difícil
6. No fue difícil

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces intentó una relación sexual? (Marque sólo una casilla)

1. No lo intentó
2. 1-2 intentos
3. 3-4 intentos
4. 5-6 intentos
5. 7-10 intentos
6. 11 o más intentos

7. Durante las últimas 4 semanas, cuando intentó una relación sexual, ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted? (Marque sólo una casilla)

1. No intento una relación sexual
2. Casi nunca o nunca
3. Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
4. Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
5. La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
6. Casi siempre o siempre

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha disfrutado de la relación sexual? (Marque sólo una casilla)

1. No tuvo relaciones sexuales
2. Nada
3. No mucho
4. Bastante
5. Mucho
6. Muchísimo

9. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia eyaculó? (Marque sólo una casilla)

- 1.No tuvo estimulación ni relación sexual
- 2.Casi nunca o nunca
- 3.Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
- 4.Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- 5.La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
- 6.Casi siempre o siempre

10. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo (con o sin eyaculación)? (Marque sólo una casilla)

- 1.No tuvo estimulación ni relación sexual
- 2.Casi nunca o nunca
- 3.Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
- 4.Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- 5.La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
- 6.Casi siempre o siempre

*Las siguientes dos preguntas se refieren al deseo sexual, definido como una sensación que puede ser un deseo de tener una experiencia sexual (p. ej., masturbación o relación sexual), un pensamiento sobre una relación sexual o un sentimiento de frustración por no tener una relación sexual.*

11. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual? (Marque sólo una casilla)

- 1.Casi nunca o nunca
- 2.Pocas veces (mucho menos de la mitad del tiempo)
- 3.Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)
- 4.La mayor parte del tiempo (mucho más de la mitad del tiempo)
- 5.Casi siempre o siempre

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría su nivel de deseo sexual? (Marque sólo una casilla)

- 1.Muy bajo o ausente
- 2.Bajo
- 3.Moderado
- 4.Elevado
- 5.Muy elevado

13. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general? Marque sólo una casilla

- 1.Muy insatisfecho
- 2.Moderadamente insatisfecho
- 3.Satisfecho e insatisfecho, en proporciones iguales
- 4.Moderadamente satisfecho
- 5.Muy satisfecho

14. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja? (Marque sólo una casilla)

- 1.Muy insatisfecho
- 2.Moderadamente insatisfecho
- 3.Satisfecho e insatisfecho, en proporciones iguales
- 4.Moderadamente satisfecho
- 5.Muy satisfecho

15. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección? (Marque sólo una casilla)

- 1.Muy baja
- 2.Baja
- 3.Moderada
- 4.Elevada
- 5.Muy elevada

## Anexo 2. Cuestionario de Salud Sexual Masculina o cuestionario IIEF-5, *Sexual Health Inventory for Men: SHIM*

El cuestionario IIFE -5 es un cuestionario abreviado que ayuda a la valoración sanitaria de la Disfunción Eréctil.

Instrucciones para cumplimentarlo: Cada pregunta tiene 5 respuestas posibles. Marque el número que mejor describa su situación. Recuerde que solo debe marcar una respuesta para cada pregunta.

¿Es usted sexualmente activo (definitivo como actividad sexual con pareja o estimulación manual)?

Sí                       No

En caso afirmativo, por favor, cumplimente el cuestionario relativo a su actividad sexual. En cada pregunta marque sólo una casilla.

### En los últimos seis meses:

1.- ¿Cómo califica la confianza que tiene en poder mantener una erección?

1	2	3	4	5
Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Muy Alta

2.- Cuando tiene erecciones mediante estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones tienen la dureza suficiente para realizar la penetración?

1	2	3	4	5
Casi nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre

3.- Durante las relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia puede mantener su erección después de haber penetrado a su pareja?

1	2	3	4	5
Casi nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre

4.- Durante las relaciones sexuales, ¿qué tan difícil es mantener su erección hasta el final del acto sexual?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4.- Cuando trataba de tener relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia eran satisfactorias para usted?

1	2	3	4	5
Casi nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre





### Anexo 3.-Versión española del cuestionario AMS

#### Questionnaire AMS 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. <b>Disminución de su sensación de bienestar general</b> (estado de salud general, sentimiento subjetivo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <b>Dolor en las articulaciones y dolor muscular</b> (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. <b>Sudor excesivo</b> (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. <b>Problemas de sueño</b> (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. <b>Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. <b>Irritabilidad</b> (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. <b>Nerviosismo</b> (tensión interior, agitación, se siente inquieto) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. <b>Ansiedad</b> (sentimiento de pánico).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. <b>Agotamiento físico/falta de vitalidad</b> (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. <b>Disminución de la fuerza muscular</b> (Sensación de debilidad).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. <b>Estado de ánimo depresivo</b> (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. <b>Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. <b>Se siente hundido, que ha tocado fondo</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. <b>Disminución del crecimiento de la barba</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. <b>Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. <b>Disminución del número de erecciones matinales</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. <b>Disminución del deseo sexual/libido</b> (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 Sí, descríballo: _____					

MUCHAS GRACIAS PARA SU COLABORACIÓN



#### **Anexo 4. Abreviaturas utilizadas en el texto**

AAA	Aneurisma de Aorta Abdominal
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADAM	Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Males
ADH	Alcohol Deshidrogenasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALDH	Aldehido deshidrogenasa
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
AMS	Aging Male Scale Symptoms
APA	American Psychiatric Association
ARA-II	Fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARN	Ácido ribonucleico
AUA	American Urological Association
CaP	Cáncer de Próstata
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión
CN	Conservación nerviosa
Col	Monóxido de cCarbono
CR	Cistectomía radical
CYP	Citocromo P450
DE	Disfunción eréctil
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DL	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
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDEM	Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina
EDITS	Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction
EHS	Escala de Rigidez Peneana
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	Food and Drug Administration (USA)

FSH	Hormona foliculoestimulante
FVP	Fotovaporización prostática
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
GNRH	Hormona liberadora de gonadotropina
Gy	Gray (unidad del sistema internacional de radiaciones ionizantes)
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
hCG	Hormona gonadotropina coriónica humana
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HIFU	Ultrasonidos focalizados de alta intensidad
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
IECA	Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IIEF	International Index of Erectile Function
IMAO	Fármacos Inhibidores de la monoaminoxidasa
IMC	Índice de masa corporal
IPDE5	Fármaco inhibidor de la enzima fosfodiesterasa tipo 5
IPE	Index of Premature Ejaculation
IPSS	Escala internacional de síntomas prostático
ISRS	Fármacos 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
MDA	3,4-metilenodioxianfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
MEOS	Sistema microsómico de oxidación del etanol
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
NAD+	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NIH	National Institutes of Health (USA)

NO	Óxido nítrico
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PA	Presión arterial
PDE5	Enzima fosfodiesterasa tipo 5
PGE	Prostaglandina
postPR	espués de prostatectomía radical
PR	Prostatectomía radical
PSA	Antígeno prostático específico
REM	Rapid Eye Movement (fase del sueño)
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
RTUp	Resección transuretral de próstata
SAHOS	Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
SDT	Síndrome de déficit de testosterona
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SHIM	Sexual Health Inventory for Men
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
STUI	Síntomas del tracto urinario inferior
SURE	Scheduled Use vs. On-Demand Regimen Evaluation
T	Testosterona
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TBG	globulina fijadora de tiroxina
TGF	Factor de crecimiento trasformante
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TST	Tratamiento sustitutivo con testosterona
UBE	Unidad de Bedida Estándar
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIP	Polipéptido Intestinal Vasoactivo

VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VPS	Velocidad pico sistólica
VTD	Velocidad telediastólica
WHO	World Health Organization

## Anexo 5. Leyenda de figuras

- Figura 1 Corte transversal de pene
- Figura 2 Proporción de los grupos etiológicos de DE
- Figura 3 Prevalencia de DE atendiendo a la edad y a la gravedad de la misma
- Figura 4 Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso peneano
- Figura 5 Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso peneano
- Figura 6 Estructura química de MDMA
- Figura 7 Estadios del desarrollo sexual de Tanner
- Figura 8 Malformación arterial congénita en cuerpos cavernosos
- Figura 9 Esquema Schwartz ecografía peneana
- Figura 10 Algoritmo para la tomas de decisiones en la evaluación y el tratamiento de la DE
- Figura 11 Adaptación de algoritmo de gestión de la DE
- Figura 12 Esquema representativo del mecanismo de acción de los inhibidores de la PDE
- Figura 13 Estructura química del sildenafilo
- Figura 14 Estructura química del tadalafilo
- Figura 15 Estructura química del vardenafilo
- Figura 16 Adaptación del algoritmo de manejo de Disfunción Eréctil en pacientes con enfermedad cardiovascular
- Figura 17 Representación esquemática de una prótesis de pene inflable
- Figura 18 Evolución de la Prevalencia de consumo de bebidas alcohólicas en España 1997-2011
- Figura 19 Consumo de alcohol per cápita (>15 años) según el tipo de alcohol
- Figura 20 Vías metabólicas de oxidación del etanol, ADH y ALDH.
- Figura 21 Oxidación del etanol: catalasa y MEOS
- Figura 22 Edad en la muestra general.
- Figura 23 Distribución de la edad en los grupos
- Figura 24 Edad en la muestra general de G0.
- Figura 25 Distribución de la edad en el grupo grupo abstemios
- Figura 26 Media de edad en el grupo abstemios
- Figura 27 Edad en la muestra general del grupo consumidores ocasionales.
- Figura 28 Distribución de la edad en el grupo consumidores ocasionales
- Figura 29 Media de edad en el grupo consumidores ocasionales
- Figura 30 Edad de la muestra general de consumidores moderados
- Figura 31 Distribución de la edad en el grupo de consumidores moderados
- Figura 32 Media de edad en el grupo de consumidores moderados
- Figura 33 Edad en la muestra general del grupo consumidores severos
- Figura 34 Distribución de la edad en el grupo de consumidores severos
- Figura 35 Media de edad en el grupo de consumidores severos
- Figura 36 Edad de la muestra general de exbebedores
- Figura 37 Distribución de la edad en el grupo de exbebedores
- Figura 38 Media de edad en el grupo de exbebedores

- Figura 39 Edad en la muestra general del grupo éxito en el tratamiento
- Figura 40 Distribución de la edad en el grupo éxito
- Figura 41 Media de edad en el grupo éxito
- Figura 42 Correlación entre edad y respuesta al tratamiento
- Figura 43 Distribución del tiempo de evolución en los grupos
- Figura 44 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta, medido en meses.
- Figura 45 Tiempo de evolucion en la muestra general de G0.
- Figura 46 Distribución del tiempo de evolución en los grupos de abstemios
- Figura 47 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo abstemios
- Figura 48 Tiempo de evolucion en la muestra general en bebedores ocasionales.
- Figura 49 Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones con consumo ocasional
- Figura 50 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo bebedores ocasionales
- Figura 51 Tiempo de evolucion en la muestra general en bebedores moderados.
- Figura 52 Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones con consumo moderado
- Figura 53 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo bebedores moderado
- Figura 54 Tiempo de evolucion en la muestra general en bebedores severos
- Figura 55 Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones con consumo severo
- Figura 56 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo bebedores severo
- Figura 57 Tiempo de evolucion en la muestra general en exbebedores
- Figura 58 Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de varones exbebedores
- Figura 59 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en grupo exbebedores
- Figura 60 Tiempo de evolucion en la muestra general en éxito de tratamiento
- Figura 61 Distribución del tiempo de evolución entre los grupos de respuesta exitosa a tratamiento
- Figura 62 Media del tiempo de evolución de la DE que refieren los pacientes en la primera consulta en respuesta exitosa a tratamiento
- Figura 63 Correlación entre el estado civil y la respuesta a tratamiento
- Figura 64 Porcentaje de los diferentes trastornos eyaculatorios en los grupos de consumo de alcohol.
- Figura 65 Porcentaje de los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupo de respuesta exitosa a tratamiento
- Figura 66 Distribución de los diferentes consumos de alcohol atendiendo a la sintomatología de envejecimiento
- Figura 67 Distribución del tratamiento IPDE5 en test AMS .
- Figura 68 Niveles séricos de Testosterona Total en la muestra general.
- Figura 69 Distribución de la Testosterona total en los grupos.
- Figura 70 Testosterona Total en varones abstemios.



- Figura 71 Distribución de la Testosterona total en varones abstemios según respuesta a tratamiento
- Figura 72 Testosterona Total en consumidores ocasionales
- Figura 73 Distribución de la Testosterona total en consumidores ocasionales según respuesta a tratamiento.
- Figura 74 Testosterona Total en consumidores moderados
- Figura 75 Distribución de la Testosterona total en consumidores moderados según respuesta a tratamiento.
- Figura 76 Testosterona Total en consumidores severos
- Figura 77 Distribución de la Testosterona total en consumidores severos según respuesta a tratamiento.
- Figura 78 Testosterona Total en exbebedores
- Figura 79 Distribución de la Testosterona total en exbebedores según respuesta a tratamiento.
- Figura 80 Testosterona Total en respondedores exitosos a IPDE5
- Figura 81 Distribución de la Testosterona total en respondedores a IPDE5 según consumo de alcohol
- Figura 82 Niveles séricos de Testosterona libre en la muestra general..
- Figura 83 Distribución de la Testosterona libre en los grupos.
- Figura 84 Testosterona libre en varones abstemios.
- Figura 85 Distribución de la Testosterona libre en varones abstemios según respuesta a tratamiento
- Figura 86 Testosterona libre en consumidores ocasionales
- Figura 87 Distribución de la Testosterona libre en consumidores ocasionales según respuesta a tratamiento.
- Figura 88 Testosterona libre en consumidores moderados
- Figura 89 Distribución de la Testosterona libre en consumidores moderados según respuesta a tratamiento.
- Figura 90 Testosterona libre en consumidores severos
- Figura 91 Distribución de la Testosterona libre en consumidores severos según respuesta a tratamiento.
- Figura 92 Testosterona libre en exbebedores
- Figura 93 Distribución de la Testosterona libre en exbebedores según respuesta a tratamiento.
- Figura 94 Testosterona libre en respondedores exitosos a IPDE5
- Figura 95 Distribución de la Testosterona libre en respondedores a IPDE5 según consumo de alcohol



## Anexo 6. Leyenda de tablas

Tabla 1	Clasificación funcional DE
Tabla 2	Causas orgánica de DE
Tabla 3	Clasificación de la disfunción eréctil masculina
Tabla 4	Análisis multivariable factores de riesgo
Tabla 5	Centros encefálicos encargados de la función sexual
Tabla 6	Porcentaje de Disfunción Eréctil tras diferentes tipos de uretroplastias
Tabla 7	Posibles causas de trastornos psicógenos en la DE
Tabla 8	Causas de disfunción eréctil de origen estructural
Tabla 9	Interpretación del cuestionario IIEF
Tabla 10	Escala de Rigidez Peneana
Tabla 11	Cuestionario EDITS
Tabla 12	Cuestionarios validados para actividad sexual y evidencia y grado de recomendación
Tabla 13	Comparación de los cuatro IPDE5 actualmente disponibles en Europa
Tabla 14	Efectos adversos comunes de los IPDE5.
Tabla 15	Contenido de alcohol de diferentes bebidas y de sus formas de consumo habituales
Tabla 16	Niveles de consumo de riesgo
Tabla 17	Trastornos mentales y de comportamiento debido al consumo de alcohol
Tabla 18	Contenido de alcohol de diferentes bebidas y de sus formas de consumo habituales.
Tabla 19	Codificación del estado civil
Tabla 20	Codificación de las alteraciones de la eyaculación
Tabla 21	Valores de testosterona normales en varones
Tabla 22	Valores de testosterona libre de referencia en varones.
Tabla 23	Codificación según consumo de tabaco.
Tabla 24	Edad en los grupos.
Tabla 25	Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de abstemios
Tabla 26	Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de bebedores ocasionales
Tabla 27	Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de bebedores moderados
Tabla 28	Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de bebedores severos
Tabla 29	Edad según respuesta a tratamiento en el grupo de exbebedores
Tabla 30	Edad según respuesta a tratamiento en el grupo éxito
Tabla 31	Distribución del tiempo de evolución entre los grupos
Tabla 32	Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones abstemios
Tabla 33	Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones consumidores ocasionales
Tabla 34	Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones consumidores moderados

Tabla 35	Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones consumidores severos
Tabla 36	Distribución del tiempo de evolución entre grupos de varones exbebedores
Tabla 37	Distribución del tiempo de evolución entre grupos de respuesta exitosa a tratamiento
Tabla 38	Distribución del estado civil en los grupos.
Tabla 39	Comparación del estado civil entre los grupos de consumo de alcohol.
Tabla 40	Alteraciones en la eyaculación en grupos de consumo de alcohol
Tabla 41	Alteraciones eyaculatorias en el grupo de respuesta exitosa al tratamiento
Tabla 42	Comparación de los diferentes trastornos eyaculatorios en el grupo éxito.
Tabla 43	Distribución de los grupos de consumo de alcohol de sintomatología según la sintomatología de envejecimiento de la escala AMS
Tabla 44	Comparación de los diferentes consumos de alcohol en ausencia de sintomatología de envejecimiento.
Tabla 45	Comparación de los diferentes consumos de alcohol con sintomatología leve de envejecimiento
Tabla 46	Comparación de los diferentes consumos de alcohol con sintomatología moderada de envejecimiento
Tabla 47	Comparación de los diferentes consumos de alcohol con sintomatología severa de envejecimiento
Tabla 48	Distribución del tratamiento IPDE5 según la sintomatología AMS.
Tabla 49	Comparación del tratamiento IPDE5 según estratificación de la escala AMS.
Tabla 50	Testosterona total en los grupos según consumo de alcohol
Tabla 51	Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en varones abstemios.
Tabla 52	Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores ocasionales
Tabla 53	Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores moderados
Tabla 54	Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores severos
Tabla 55	Testosterona total en los grupos de respuesta a tratamiento en exbebedores
Tabla 56	Testosterona total en los grupos de respuesta exitosa a tratamiento
Tabla 57	Testosterona libre en los grupos según consumo de alcohol
Tabla 58	Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en varones abstemios.
Tabla 59	Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores ocasionales
Tabla 60	Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores moderados
Tabla 61	Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en consumidores severos

Tabla 62	Testosterona libre en los grupos de respuesta a tratamiento en exbebedores
Tabla 63	Testosterona libre en los grupos de respuesta exitosa a tratamiento
Tabla 64	Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos
Tabla 65	Distribución del grado de tabaquismo en los grupos
Tabla 66	Comparación de la prevalencia de DS entre grupos.
Tabla 67	Comparación del hábito tabáquico entre grupos.
Tabla 68	Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0.
Tabla 69	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0a y G0b.
Tabla 70	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0a y G0c.
Tabla 71	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G0b y G0c
Tabla 72	Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G0.
Tabla 73	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0a y G0b
Tabla 74	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0a y G0c
Tabla 75	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0b y G0c
Tabla 76	Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1.
Tabla 77	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1a y G1b.
Tabla 78	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1a y G1c.
Tabla 79	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G1b y G1c
Tabla 80	Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G0.
Tabla 81	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1a y G1b
Tabla 82	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1a y G1c
Tabla 83	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1b y G1c
Tabla 84	Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2.
Tabla 85	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2a y G2b.
Tabla 86	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2a y G2c.
Tabla 87	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G2b y G2c
Tabla 88	Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G2.
Tabla 89	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2a y G2b
Tabla 90	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2a y G2c
Tabla 91	Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2b y G2c
Tabla 92	Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3.
Tabla 93	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3a y G3b.
Tabla 94	Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3a y G3c.

- Tabla 95 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G3b y G3c
- Tabla 96 Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G3.
- Tabla 97 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3a y G3b
- Tabla 98 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3a y G3c
- Tabla 99 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3b y G3c
- Tabla 100 Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4.
- Tabla 101 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4a y G4b.
- Tabla 102 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4a y G4c.
- Tabla 103 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos G4b y G4c
- Tabla 104 Distribución del grado de tabaquismo en los grupos G4.
- Tabla 105 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G4a y G4b
- Tabla 106 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G4a y G4c
- Tabla 107 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G4b y G4c
- Tabla 108 Distribución de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxitos.
- Tabla 109 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G1c
- Tabla 110 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G2c .
- Tabla 111 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G3c.
- Tabla 112 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G0c y G4c
- Tabla 113 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G1c y G2c
- Tabla 114 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G1c y G3c.
- Tabla 115 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G1c y G4c
- Tabla 116 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G2c y G3c.
- Tabla 117 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G2c y G4c
- Tabla 118 Comparación de prevalencia de diagnósticos secundarios (DS) en los grupos éxito G3c y G4c.
- Tabla 119 Distribución del grado de tabaquismo en los grupos éxitos.
- Tabla 120 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G1c.
- Tabla 121 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G2c.
- Tabla 122 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G3c
- Tabla 123 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G0c y G4c
- Tabla 124 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1c y G2c
- Tabla 125 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1c y G3c.
- Tabla 126 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G1c y G4c

- Tabla 127 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2c y G3c  
Tabla 128 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G2c y G4c  
Tabla 129 Comparación del grado de tabaquismo en los grupos G3c y G4c.  
Tabla 130 Comparación de la proporción de éxito del tratamiento entre grupos.





## Bibliografía

1. Morales A. *Erectile Dysfunction: Issues in Current Pharmacotherapy*: CRC Press; 1998.
2. Paré A. 1564. *Dix livres de chirurgie avec le magasin des instruments nécessaires à Icelle*. Paris, Imprimerie de Jean Le Royer, Imprimeur du Roy.
3. Dionis P. *L'anatomie de l'homme. suivant la circulation du sang, & les dernieres* Paris. 1705.
4. Hunter P. *A short account of the life of the author'. A Treatise on the Blood, Inflammation and Gun-shot Wounds*. 1794.
5. MacLennan GT. *Hinman's Atlas of UroSurgical Anatomy E-Book: Expert Consult Online and Print*: Elsevier Health Sciences; 2012.
6. Voznesensky M, Annam K, Kreder KJ. Understanding and managing erectile dysfunction in patients treated for cancer. *Journal of oncology practice*. 2016;12(4):297-304.
7. Jardin A. Recommendations of 1st international consultation on erectile dysfunction. *Erectile dysfunction*. 2000.
8. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
9. Feldman A. A sketch of the technical history of radiology from 1896 to 1920. *Radiographics*. 1989;9(6):1113-28.
10. World-Health-Organization. *The Global Burden of Disease*. W Library Geneva. 2004.
11. Asociación-Mundial-de-Sexología. *Declaración Universal de los Derechos Sexuales*. 1999;Hong Kong.
12. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Kiss AJ, Shabsigh A, de La Taille A, et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension. *International journal of impotence research*. 2001;13(5):276-81.
13. Organización-Mundial-de-la-Salud. *CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades; décima versión*) clasificaba la disfunción eréctil como enfermedad mental (grupo F52.2, Trastornos de la erección del varón) y como enfermedad orgánica (grupo N48.4, Enfermedades del aparato urinario: impotencia de origen orgánico), CIE-10. *Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. . Descripción clínica y pautas para el diagnóstico*. 1992.
14. Mazuecos M, Moreno Sierra J, Fernández Montarroso L, Síلمي Moyano A, Resel Estévez L. Fisiología de la erección. *Clínicas Urológicas de la Complutense*. 2004(10):27-43.
15. Golijanin D, Singer E, Davis R, Bhatt S, Seftel A, Dogra V. Doppler evaluation of erectile dysfunction–Part 1. *International journal of impotence research*. 2007;19(1):37.
16. Ralph D, McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. *Bmj*. 2000;321(7259):499-503.
17. Americana AP. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado (DSM IV-TR)* Barcelona. 2002.
18. Santamaría FC. *Disfunción eréctil: un abordaje integral: Psimática*; 2004.

19. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. 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. *Current medical research and opinion*. 2004;20(5):607-17.
20. Martín A, Tejero E. Trastornos de la Erección. Generalidades. In: Panamericana M, editor. *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Madrid 2011.
21. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKINLAY JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of urology*. 2000;163(2):460-3.
22. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JL. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *International journal of impotence research*. 2002;14(6):422-32.
23. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Medical Journal of Australia*. 1999;171(7):353-7.
24. Ventegodt S. Sex and the quality of life in Denmark. *Archives of sexual behavior*. 1998;27(3):295-307.
25. Kontula O, Haavio-Mannila E. *Sexual pleasures: Enhancement of sex life in Finland, 1971-1992*: Dartmouth Pub Co; 1995.
26. Fugl-Meyer K. Chapter 12 Sex in Sweden: On the Swedish Sexual Life. The National Institute of Public Health Stockholm. 1998:218-34.
27. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *International journal of impotence research*. 2000;12(6):305.
28. Meuleman E, Donkers L, Robertson C, Keech M, Boyle P, Kiemeny L. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2001;145(12):576-81.
29. Virag R, Beck-Ardilly L. Nosology, epidemiology, clinical quantification of erectile dysfunctions. *La Revue de medecine interne*. 1997;18:10s-3s.
30. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Fernando Jimenez-Cruz J, Burgos-Rodriguez R. 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):569-75.
31. Ayta I, McKinlay J, Krane R. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU international*. 1999;84(1):50-6.
32. McCulloch D, Campbell I, Wu F, Prescott R, Clarke B. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*. 1980;18(4):279-83.
33. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):2040-4.
34. Ma RC-W, So W-Y, Yang X, Yu LW-L, Kong AP-S, Ko GT-C, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):2045-50.
35. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology*. 1993;42(4):468-81.

36. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai Y-t, Kim NN, Paick J-S, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(1):445-75.
37. Teloken C, Busato WF, Jr., Neto JF, Hartmann A, Winckler J, Souto CA. Congenital abnormality of corpora cavernosa and erectile dysfunction: a case report. *The Journal of urology*. 1993;149(5):1135-6.
38. Aboseif SR, Baskin LS, Yen TS, Lue TF. Congenital defect in sinusoidal smooth muscles: a cause of organic impotence. *The Journal of urology*. 1992;148(1):58-60.
39. Montague DK, Lakin MM, Angermeier KW, Lammert GK. Primary erectile dysfunction in a man with congenital isolation of the corpora cavernosa. *Urology*. 1995;46(1):114-6.
40. Lue TF. Surgery for crural venous leakage. *Urology*. 1999;54(4):739-41.
41. Reilly JM, Woodhouse CR. Small penis and the male sexual role. *The Journal of urology*. 1989;142(2 Part 2):569-71.
42. Woodhouse CR. Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele, and micropenis. *Urology*. 1998;52(1):3-11.
43. Kim DS, Choi SI, Lee HS, Park JK, Yi HK. Determination of human angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in erectile dysfunction: frequency differences of ACE gene polymorphisms according to the method of analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2001;39(1):11-4.
44. Lippi G, Plebani M, Montagnana M, Cervellin G. Biochemical and genetic markers of erectile dysfunction. *Advances in clinical chemistry*. 2012;57:139-62.
45. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Molecular pathophysiology and gene therapy of aging-related erectile dysfunction. *Experimental gerontology*. 2004;39(11-12):1705-12.
46. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *The Journal of urology*. 1987;137(5):829-36.
47. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *International journal of impotence research*. 1999;11(3):141-3.
48. Masters WH, Johnson VE, Masters. *Human sexual response*. 1966.
49. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004;1(1):6-23.
50. Lue T. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's urology*. 1998:1157-79.
51. Lewis R, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J. 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. 2000:21-51.
52. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(2):168-75.
53. Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*. 2002;106(6):640-2.
54. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *The Journal of urology*. 1997;157(1):320-4.
55. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalez-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, et al. Physiology of erectile function. *J Sex Med*. 2004;1(3):254-65.

56. Lue K, Russell CM, Fisher J, Kurian T, Agarwal G, Luchey A, et al. Predictors of Postoperative Complications in Patients Who Undergo Radical Nephrectomy and IVC Thrombectomy: A Large Contemporary Tertiary Center Analysis. *Clinical genitourinary cancer*. 2016;14(1):89-95.
57. Michal V, Ruzbarsky V, editors. Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. *Vasculogenic Impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularisation* Charles C Thomas: Springfield, IL; 1980.
58. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. *The Journal of urology*. 1990;144(5):1147-53.
59. Andersen KV, Bovim G. Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclists. *Acta neurologica Scandinavica*. 1997;95(4):233-40.
60. NEHRA A, GETTMAN MT, NUGENT M, BOSTWICK DG, BARRETT DM, GOLDSTEIN I, et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *The Journal of urology*. 1999;162(3):910-5.
61. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of urology*. 1995;153(3 Pt 1):826-34.
62. Okabe H, Hale TM, Kumon H, Heaton JP, Adams MA. The penis is not protected--in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. *International journal of impotence research*. 1999;11(3):133-40.
63. Schubert R, Mulvany MJ. The myogenic response: established facts and attractive hypotheses. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1999;96(4):313-26.
64. Norman RA, Jr., Dzielak DJ. Immunological dysfunction and enhanced sympathetic activity contribute to the pathogenesis of spontaneous hypertension. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1986;4(3):S437-9.
65. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *The New England journal of medicine*. 1990;323(1):22-7.
66. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*. 2000;87(10):840-4.
67. Azadzo KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of urology*. 1991;146(1):238-40.
68. Kim SC, Kim IK, Seo KK, Baek KJ, Lee MY. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res*. 1997;25(5):341-6.
69. Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. 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):343-50.
70. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes. *BJU international*. 2001;87(4):394-401.

71. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehninger M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *The Journal of urology*. 1988;140(1):69-71.
72. Metz P, Ebbehøj J, Uhrenholdt A, Wagner G. Peyronie's disease and erectile failure. *The Journal of urology*. 1983;130(6):1103-4.
73. Iacono F, Barra S, De Rosa G, Boscaino A, Lotti T. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. *The Journal of urology*. 1993;150(6):1806-9.
74. Azadzoï KM, Park K, Andry C, Goldstein I, Siroky MB. Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. *The Journal of urology*. 1997;157(3):1011-7.
75. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Scientific American*. 1987;256(5):90-6.
76. Hayashi K, Takamizawa K, Nakamura T, Kato T, Tsushima N. Effects of elastase on the stiffness and elastic properties of arterial walls in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1987;66(3):259-67.
77. Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A. Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *British journal of pharmacology*. 1990;101(2):375-81.
78. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiological reviews*. 1995;75(1):191-236.
79. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
80. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003;108(17):2049-53.
81. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10c):401-81.
82. Dursun M, Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. Association between cardiometabolic index and erectile dysfunction: A new index for predicting cardiovascular disease. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2016;32(12):620-3.
83. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(2):108-13.
84. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *Jama*. 2005;294(23):2996-3002.
85. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*. 1994;151(1):54-61.
86. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(3):251-3.
87. Rastrelli G, Maggi M. Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological? *Translational andrology and urology*. 2017;6(1):79-90.
88. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1405-11.
89. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide

- synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst (e) inemia or hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(6):1557-64.
90. Shaul PW. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis. *The Journal of physiology*. 2003;547(Pt 1):21-33.
  91. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology*. 2000;56(2):302-6.
  92. Ning L, Yang L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis. *Andrologia*. 2017;49(4).
  93. Bener A, Al-Ansari A, Al-Hamaq A, Elbagi I-E, Afifi M. Prevalence of erectile dysfunction among hypertensive and nonhypertensive Qatari men. *Medicina*. 2007;43(11):870.
  94. Mittawae B, El-Nashaar AR, Fouda A, Magdy M, Shamloul R. Incidence of erectile dysfunction in 800 hypertensive patients: a multicenter Egyptian national study. *Urology*. 2006;67(3):575-8.
  95. de León AC. Estudio de prevalencia de disfunción erectil en pacientes hipertensos controlados en centros de salud docente: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2001.
  96. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(4):699-709.
  97. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(2):379-400.
  98. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care*. 2004;27(2):398-406.
  99. Rew KT, Heidelbaugh JJ. Erectile Dysfunction. *Am Fam Physician*. 2016;94(10):820-7.
  100. Bozorgmehri S, Fink HA, Parimi N, Canales B, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, et al. Association of Sleep Disordered Breathing with Erectile Dysfunction in Community Dwelling Older Men. *The Journal of urology*. 2017;197(3 Pt 1):776-82.
  101. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med*. 2007;120(2):151-7.
  102. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A. Neural control of penile erection. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(4):747-66.
  103. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*. 2011;63(4):811-59.
  104. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 2005;32(4):379-95, v.
  105. Agmo A. Male rat sexual behavior. *Brain research Brain research protocols*. 1997;1(2):203-9.
  106. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(6):480-6.
  107. Jeon SW, Yoo KH, Kim TH, Kim JI, Lee CH. Correlation of the erectile dysfunction with lesions of cerebrovascular accidents. *J Sex Med*. 2009;6(1):251-6.
  108. Althof SE, Levine SB. Clinical approach to the sexuality of patients with spinal cord injury. *The Urologic clinics of North America*. 1993;20(3):527-34.
  109. de Pinto Benito A, Ramos AS. Sexualidad y paternidad en la lesión medular: IM & C.; 1994.

110. Ramos A, Samsó J. Specific aspects of erectile dysfunction in spinal cord injury. *International journal of impotence research*. 2004;16(S2):S42.
111. Mazaira J, Labarta M, Rufo J, Romero J, Alcaraz M, Aponte A. Epidemiología de la lesión medular en 8 Comunidades Autónomas: 1974–1993. *Médula espinal*. 1997;1:28-57.
112. Biering-Sorensen F, Sonksen J. Sexual function in spinal cord lesioned men. *Spinal Cord*. 2001;39(9):455-70.
113. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate*. 1983;4(5):473-85.
114. Weinstein M, Roberts M. Sexual potency following surgery for rectal carcinoma. A followup of 44 patients. *Annals of surgery*. 1977;185(3):295-300.
115. Steers W. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(5):507-16.
116. Forsberg L, Gustavii B, Höjerback T, Nilsson A, Olsson AM. One hundred impotent men. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1990;24(2):83-7.
117. Maseroli E, Corona G, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Forti G, et al. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. *The journal of sexual medicine*. 2015;12(4):956-65.
118. Guéchet J, Chazouillères O, Loria A, Hannoun L, Balladur P, Parc R, et al. Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *Journal of hepatology*. 1994;20(3):426-30.
119. Serrano-Molina J. Hormonas sexuales. Antagonistas hormonales. Regulación farmacológica de la fertilidad. . In: McGrawHill, editor. *Farmacología Fundamental Madrid*2004. p. 661-2.
120. Adaikan P, Srilatha B. Oestrogen-mediated hormonal imbalance precipitates erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 2003;15(1):38.
121. Castelló-Porcar A, Martínez-Jabaloyas J. Testosterone/estradiol ratio, is it useful in the diagnosis of erectile dysfunction and low sexual desire? *The Aging Male*. 2016;19(4):254-8.
122. El-Sakka AI, Hassoba HM, Sayed HM, Tayeb KA. ENDOCRINE: Pattern of Endocrinal Changes in Patients with Sexual Dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2005;2(4):551-8.
123. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11(2):209-18.
124. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición*. 2005;52(1):9-17.
125. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: clinical manifestations and diagnostic challenges. *Journal of clinical neuroscience*. 2015;22(10):1562-7.
126. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *The journal of sexual medicine*. 2004;1(1):69-81.
127. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, York J, Woldenberg LS. Routine prolactin measurement is not necessary in the initial evaluation of male impotence. *Journal of general internal medicine*. 1994;9(6):336-8.
128. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, et al. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary*. 2005;8(1):39-42.

129. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6472-9.
130. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clinical endocrinology*. 2000;52(2):197-201.
131. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *The Journal of urology*. 2009;181(3):1273-80.
132. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M. Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence based approach. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2262-4.
133. Garcia Cardoso JV, Lopez Farre A, Vela Navarrete R. [Erectile dysfunction: the role of laboratory in the diagnostic and pronostic evaluation]. *Actas Urol Esp*. 2005;29(9):890-8.
134. Lau DH, Kommu S, Mikhailidis DP, Morgan RJ, Mumtaz FH. Re: the prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 2005;173(3):1050.
135. Martinez Jabaloyas JM, Queipo Zaragoza A, Ferrandis Cortes C, Queipo Zaragoza JA, Gil Salom M, Chuan Nuez P. [Changes in sexual hormones in a male population over 50 years of age. Frequency of low testosterone levels and risk factors]. *Actas Urol Esp*. 2008;32(6):603-10.
136. Martínez Jabaloyas JM. Disfunción eréctil de origen hormonal. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2010;63(8):621-7.
137. Dacal JMM, Borges VM. La Dehidroepiandrosterona (DHEA), revisión de su eficacia en el manejo de la disminución de la libido y de otros síntomas del envejecimiento. *Actas Urológicas Españolas*. 2009;33(4):390-401.
138. El-Sakka AI. Dehydroepiandrosterone and Erectile Function: A Review. *The world journal of men's health*. 2018;36(3):183-91.
139. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *European urology*. 2009;55(1):121-30.
140. Talib RA, Khalafalla K, Canguven O. The role of vitamin D supplementation on erectile function. *Turkish journal of urology*. 2017;43(2):105-11.
141. Miles JR, Jr., Miles DG, Johnson G, Jr. Aortoiliac operations and sexual dysfunction. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1982;117(9):1177-81.
142. Ho VP, Lee Y, Stein SL, Temple LK. Sexual function after treatment for rectal cancer: a review. *Diseases of the colon and rectum*. 2011;54(1):113-25.
143. Dowswell G, Ismail T, Greenfield S, Clifford S, Hancock B, Wilson S. Men's experience of erectile dysfunction after treatment for colorectal cancer: qualitative interview study. *Bmj*. 2011;343:d5824.
144. DePalma RG, Levine SB, Feldman S. Preservation of erectile function after aortoiliac reconstruction. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1978;113(8):958-62.
145. Prinssen M, Buskens E, Nolthenius RP, van Sterkenburg SM, Teijink JA, Blankensteijn JD. Sexual dysfunction after conventional and endovascular AAA repair: results of the DREAM trial. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2004;11(6):613-20.



146. Green JS, Holden ST, Bose P, George DP, Bowsher WG. An investigation into the relationship between prostate size, peak urinary flow rate and male erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 2001;13(6):322-5.
147. Hoesl CE, Woll EM, Burkart M, Altwein JE. Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome (BPS). *European urology*. 2005;47(4):511-7.
148. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. [Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)]. *Prog Urol*. 2004;14(3):332-44.
149. Gonzalez-Sanchez B, Cendejas-Gomez J, Alejandro Rivera-Ramirez J, Herrera-Caceres JO, Olvera-Posada D, Villeda-Sandoval CI, et al. The correlation between lower urinary tract symptoms (LUTS) and erectile dysfunction (ED): results from a survey in males from Mexico City (MexiLUTS). *World journal of urology*. 2016;34(7):979-83.
150. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *European urology*. 2003;44(5):588-94.
151. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract*. 2013;67(1):32-45.
152. Pavone C, Abbadessa D, Scaduto G, Caruana G, Scalici Gesolfo C, Fontana D, et al. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP): evidence from a retrospective study on 264 patients. *Arch Ital Urol Androl*. 2015;87(1):8-13.
153. Rehman J, Khan SA, Sukkarieh T, Chughtai B, Waltzer WC. Extraperitoneal laparoscopic prostatectomy (adenomectomy) for obstructing benign prostatic hyperplasia: transvesical and transcapsular (Millin) techniques. *Journal of endourology*. 2005;19(4):491-6.
154. Zohar J, Meiraz D, Maoz B, Durst N. Factors influencing sexual activity after prostatectomy: a prospective study. *The Journal of urology*. 1976;116(3):332-4.
155. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 2):999-1003; discussion 4.
156. Williams K, Shinkai K. Evaluation and management of the patient with multiple syringomas: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(6):1234-40.e9.
157. Zong HT, Peng XX, Yang CC, Zhang Y. The impact of transurethral procedures for benign prostate hyperplasia on male sexual function: a meta-analysis. *Journal of andrology*. 2012;33(3):427-34.
158. Bachmann A. Editorial comment on: Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up. *European urology*. 2008;54(4):908-9.
159. Kavoussi PK, Hermans MR. Maintenance of erectile function after photoselective vaporization of the prostate for obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med*. 2008;5(11):2669-71.
160. Gu RZ, Xia SJ. [Surgical options for benign prostatic hyperplasia: impact on sexual function and risk factors]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*. 2011;17(9):837-41.

161. Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate for glands larger than 100 g: an endourologic alternative to open prostatectomy. *Journal of endourology*. 2000;14(6):529-31.
162. Ouyang Y, Liu C, Guan W, Zhao Y, Xu Y, Wu Y. Impact of 160 W Greenlight laser vaporization of the prostate on erectile function: a prospective randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Photomedicine and laser surgery*. 2014;32(8):463-7.
163. Li Z, Chen P, Wang J, Mao Q, Xiang H, Wang X, et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3862.
164. Enikeev D, Glybochko P, Rapoport L, Okhunov Z, O'Leary M, Potoldykova N, et al. Impact of endoscopic enucleation of the prostate with thulium fiber laser on the erectile function. *BMC Urol*. 2018;18(1):87.
165. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt 1):1465-9.
166. Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurler R, et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1817-21.
167. Scales CD, Jr., Moul JW, Curtis LH, Elkin EP, Hughes ME, Carroll PR. Prostate cancer in the Baby Boomer generation: results from CaPSURE. *Urology*. 2007;70(6):1162-7.
168. Eastham JA, Scardino PT, Kattan MW. Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2207-10; discussion 10-1.
169. Kaufman JM. Re: Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2001;166(2):634.
170. Salonia A, Gallina A, Briganti A, Zanni G, Sacca A, Deho F, et al. Remembered International Index of Erectile Function domain scores are not accurate in assessing preoperative potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *J Sex Med*. 2008;5(3):677-83.
171. Briganti A, Capitanio U, Chun FK, Karakiewicz PI, Salonia A, Bianchi M, et al. Prediction of sexual function after radical prostatectomy. *Cancer*. 2009;115(13 Suppl):3150-9.
172. Mulhall JP, Secin FP, Guillonneau B. Artery sparing radical prostatectomy--myth or reality? *The Journal of urology*. 2008;179(3):827-31.
173. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European urology*. 2015;68(2):216-25.
174. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *The Journal of urology*. 2004;172(6 Pt 1):2227-31.
175. Burnett AL. Rationale for cavernous nerve restorative therapy to preserve erectile function after radical prostatectomy. *Urology*. 2003;61(3):491-7.

176. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *Journal of andrology*. 2003;24(2):239-45.
177. Ciancio SJ, Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. *BJU international*. 2000;85(1):101-6.
178. Gallina A, Briganti A, Suardi N, Capitanio U, Abdollah F, Zanni G, et al. Surgery and erectile dysfunction. *Archivos espanoles de urologia*. 2010;63(8):640-8.
179. Zippe CD, Raina R, Massanyi EZ, Agarwal A, Jones JS, Ulchaker J, et al. Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population. *Urology*. 2004;64(4):682-5; discussion 5-6.
180. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *The Journal of urology*. 1996;155(2):490-4.
181. Venn SN, Popert RM, Mundy AR. 'Nerve-sparing' cystectomy and substitution cystoplasty in patients of either sex: limitations and techniques. *British journal of urology*. 1998;82(3):361-5.
182. Pritchett TR, Schiff WM, Klatt E, Lieskovsky G, Skinner DG. The potency-sparing radical cystectomy: does it compromise the completeness of the cancer resection? *The Journal of urology*. 1988;140(6):1400-3.
183. Capogrosso P, Boeri L, Ferrari M, Ventimiglia E, La Croce G, Capitanio U, et al. Long-term recovery of normal sexual function in testicular cancer survivors. *Asian journal of andrology*. 2016;18(1):85-9.
184. Dimitropoulos K, Karatzas A, Papandreou C, Daliani D, Zachos I, Pisters LL, et al. Sexual dysfunction in testicular cancer patients subjected to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: a focus beyond ejaculation disorders. *Andrologia*. 2016;48(4):425-30.
185. Jacobsen NE, Foster RS, Donohue JP. Retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2007;16(1):199-220.
186. Katz JB, Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape. *Immunological reviews*. 2008;222:206-21.
187. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, Saglimbene V, Graziano G, Pellegrini F, et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(4):670-85.
188. Pourmand G, Emamzadeh A, Moosavi S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Nikoobakht M, et al. Does renal transplantation improve erectile dysfunction in hemodialysed patients? What is the role of associated factors? *Transplantation proceedings*. 2007;39(4):1029-32.
189. El-Bahnasawy MS, El-Assmy A, El-Sawy E, Ali-El Dein B, Shehab El-Dein AB, Refaie A, et al. Critical evaluation of the factors influencing erectile function after renal transplantation. *International journal of impotence research*. 2004;16(6):521-6.
190. Blaschko SD, Sanford MT, Cinman NM, McAninch JW, Breyer BN. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2013;112(5):655-63.
191. Blaschko SD, Sanford MT, Schlomer BJ, Alwaal A, Yang G, Villalta JD, et al. The incidence of erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injury: A systematic review and meta-analysis. *Arab journal of urology*. 2015;13(1):68-74.

192. Erickson BA, Granieri MA, Meeks JJ, Cashy JP, Gonzalez CM. Prospective analysis of erectile dysfunction after anterior urethroplasty: incidence and recovery of function. *The Journal of urology*. 2010;183(2):657-61.
193. Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, Verstandig AG, Landau EH, Pode D, et al. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2173-6.
194. Barbagli G, De Stefani S, Annino F, De Carne C, Bianchi G. Muscle- and nerve-sparing bulbar urethroplasty: a new technique. *European urology*. 2008;54(2):335-43.
195. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(5):1351-6.
196. Bruheim K, Guren MG, Dahl AA, Skovlund E, Balteskard L, Carlsen E, et al. Sexual function in males after radiotherapy for rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(4):1012-7.
197. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, Babayan RK, Krane RJ. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *Jama*. 1984;251(7):903-10.
198. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(1):129-33.
199. Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(3):590-8.
200. Carrier S, Hricak H, Lee SS, Baba K, Morgan DM, Nunes L, et al. Radiation-induced decrease in nitric oxide synthase--containing nerves in the rat penis. *Radiology*. 1995;195(1):95-9.
201. Matei DV, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N, Bottero D, et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urologia internationalis*. 2015;94(4):373-82.
202. Vordermark D. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*. 2008;359(2):201; author reply -2.
203. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(3):639-48.
204. DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;46(5):1301-7.
205. Huyghe E, Delaunay B, Njomnang Soh P, Delannes M, Walschaerts M, Delavierre D, et al. Proposal for a predictive model of erectile function after permanent (125)I prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *International journal of impotence research*. 2013;25(4):121-6.
206. Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA. Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology*. 1996;47(3):395-401.
207. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Pisters LL, Katz AE. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *The Journal of urology*. 2008;180(2):554-8.

208. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU international*. 2012;110(9):1228-42.
209. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU international*. 2008;101(10):1205-13.
210. Cehovin A, Harrison OB, Lewis SB, Ward PN, Ngetsa C, Graham SM, et al. Identification of Novel *Neisseria gonorrhoeae* Lineages Harboring Resistance Plasmids in Coastal Kenya. *The Journal of infectious diseases*. 2018;218(5):801-8.
211. Monseny JM. [Psicogenic erectile dysfunction]. *Archivos españoles de urologia*. 2010;63(8):599-602.
212. Meston CM. The effects of state and trait self-focused attention on sexual arousal in sexually functional and dysfunctional women. *Behaviour research and therapy*. 2006;44(4):515-32.
213. Seftel AD. Re: Factors Associated with Specific Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Sexual Dysfunctions in Breast Cancer Survivors: A Study of Patients and Their Partners. *The Journal of urology*. 2018;199(4):877.
214. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med*. 1998;60(4):458-65.
215. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Current medical research and opinion*. 2003;19(2):114-24.
216. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review--part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(5):191-9.
217. Costa PT, Jr., Fagan PJ, Piedmont RL, Ponticas Y, Wise TN. The five-factor model of personality and sexual functioning in outpatient men and women. *Psychiatric medicine*. 1992;10(2):199-215.
218. Taegtmeyer AB, Krahenbuhl S. [Drug-induced sexual dysfunction]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2015;72(11-12):711-5.
219. Cao S, Gan Y, Dong X, Liu J, Lu Z. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis. *J Sex Med*. 2014;11(10):2376-84.
220. Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male Sexual Function and Smoking. *Sexual medicine reviews*. 2016;4(4):366-75.
221. RODRÍGUEZ VL, SÁENZ DTI. Epidemiología y etiopatogenia de la disfunción eréctil. Erección, eyaculación y sus trastornos Madrid: Fomento Salud. 1997.
222. Andersen I, Heitmann BL, Wagner G. Obesity and sexual dysfunction in younger Danish men. *J Sex Med*. 2008;5(9):2053-60.
223. Elhanbly S, Abdel-Gaber S, Fathy H, El-Bayoumi Y, Wald M, Niederberger CS. Erectile dysfunction in smokers: a penile dynamic and vascular study. *Journal of andrology*. 2004;25(6):991-5.
224. Hirshkowitz M, Karacan I, Howell JW, Arcasoy MO, Williams RL. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology*. 1992;39(2):101-7.

225. Huang YC, Kuo YH, Huang YH, Chen CS, Ho DR, Shi CS. The Effects of Adipose-Derived Stem Cells in a Rat Model of Tobacco-Associated Erectile Dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156725.
226. Hernández JJA. Drogas de abuso. Urgencias e intoxicaciones. Cuadernos de Investigación San Martín.
227. de las Drogas OE. Informe europeo sobre drogas 2014: tendencias y novedades. 2014.
228. Nunes KP, Labazi H, Webb RC. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(2):163-70.
229. Navarro M, Ladero J, Martín M, Leza J. Complicaciones orgánicas y psiquiátricas. *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación* Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2009:329-58.
230. McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clinical cardiology*. 2002;25(3):133-4.
231. Saso L. [Effects of drug abuse on sexual response]. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2002;38(3):289-96.
232. González Marquetti T, Gálvez Cabrera E, Álvarez Valdés N, Cobas Ferrer FS, Cabrera del Valle N. Drogas y sexualidad: grandes enemigos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2005;21(5-6):0-.
233. Fernandez PL. *Drogodependencias*: Ed. Médica Panamericana; 2009.
234. Observatorio-Europeo-de-las-Drogas. Informe europeo sobre drogas 2014: tendencias y novedades. 2014.
235. Cocores JA, Miller NS, Pottash AC, Gold MS. Sexual dysfunction in abusers of cocaine and alcohol. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 1988;14(2):169-73.
236. De Groat WC, Steers WD. Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. *Contemporary management of impotence and infertility*. 1988:3-27.
237. Shiri R, Hassani KF, Ansari M. Association between opium abuse and comorbidity in diabetic men. *The American journal on addictions*. 2006;15(6):468-72.
238. Mirin SM, Meyer RE, Mendelson JH, Ellingboe J. Opiate use and sexual function. *The American journal of psychiatry*. 1980;137(8):909-15.
239. Quaglio G, Lugoboni F, Pattaro C, Melara B, Mezzelani P, Des Jarlais DC. Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2008;94(1-3):12-8.
240. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, 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 (Dallas, Tex : 1979)*. 1997;29(1 Pt 1):8-14.
241. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med*. 1991;151(12):2402-8.
242. Stripp B, Taylor AA, Bartter FC, Gillette JR, Loriaux DL, Easley R, et al. Effect of spironolactone on sex hormones in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1975;41(4):777-81.
243. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis AW. Beta-blocker effects on sexual function in normal males. *Arch Sex Behav*. 1988;17(3):241-55.
244. Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, Baume RM, Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 1988;148(4):788-94.

245. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *European journal of clinical pharmacology*. 2002;58(3):177-80.
246. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *European urology*. 2005;47(6):838-45.
247. Luther RR, Glassman HN, Estep CB, Schmitz PJ, Horton JK, Jordan DG. Terazosin, a new selective  $\alpha$ 1-adrenergic blocking agent: results of long-term treatment in patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1988;1(3 Pt 3):237S-40S.
248. Luther RR, Glassman HN, Estep CB, Schmitz PJ, Horton JK, Jordan DC. Terazosin, a new selective alpha 1-adrenergic blocking agent. Results of long-term treatment in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1988;1(3 Pt 3):237s-40s.
249. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1988;6(4):S649-51.
250. Sundar S, Rajan AG, Somani PN, Kumar K. The effects of antihypertensive agents on the quality of life in Indian hypertensives. *Acta cardiologica*. 1991;46(2):227-35.
251. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J, Argaya Roca M, Pol Bravo C, Sanchez Zamorano MA, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *The American journal of the medical sciences*. 2001;321(5):336-41.
252. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure*. 2003;12(sup2):29-34.
253. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19(1):67-85.
254. Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, Gratzke C, Salonia A, Giuliano F. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;69(5):904-16.
255. Preeti S, Jayaram SD, Chittaranjan A. Sexual Dysfunction in Patients with Antidepressant-treated Anxiety or Depressive Disorders: a Pragmatic Multivariable Longitudinal Study. *East Asian archives of psychiatry : official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*. 2018;28(1):9-16.
256. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchioni JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(4):276-81.
257. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depression and anxiety*. 1999;9(2):54-60.
258. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depression and anxiety*. 1999;9(4):175-9.
259. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.

260. La Torre A, Giupponi G, Duffy DM, Pompili M, Grozinger M, Kapfhammer HP, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review. Part III: mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(1):1-6.
261. Segraves RT. Disfunción sexual asociada con el tratamiento antidepresivo. *Clínicas urológicas de Norteamérica*. 2007;34(4):575-9.
262. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGRATH PJ, Ross D, et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1986;6(3):144-9.
263. Ramasubbu R. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1999;24(1):45.
264. Mazzola CR, Mulhall JP. Impact of androgen deprivation therapy on sexual function. *Asian journal of andrology*. 2012;14(2):198-203.
265. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology*. 1999;140(4):1861-8.
266. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod*. 1999;61(4):1012-6.
267. Tal R, Mueller A, Mulhall JP. The correlation between intracavernosal pressure and cavernosal blood oxygenation. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(10):2722-7.
268. Grossmann M, Zajac JD. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated? *Clinical endocrinology*. 2011;74(3):289-93.
269. Gupta S, Salimpour P, Saenz de Tejada I, Daley J, Gholami S, Daller M, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *The Journal of urology*. 1998;159(5):1529-36.
270. Neri A, Zukerman Z, Aygen M, Lidor Y, Kaufman H. The effect of long-term administration of digoxin on plasma androgens and sexual dysfunction. *Journal of sex & marital therapy*. 1987;13(1):58-63.
271. Dove LM, Rosen RC, Ramcharran D, Wahed AS, Belle SH, Brown RS, et al. Decline in male sexual desire, function, and satisfaction during and after antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2009;137(3):873-84. e1.
272. Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Scientific American*. 1995;272(2):76-81.
273. Levy WO, Kalidas K. Use of Addictive Medications and Drugs in Athletics. *Principles of Addictions and the Law: Elsevier*; 2010. p. 293-322.
274. García F. Implicaciones andrológicas del abuso de esteroides androgénicos anabolizantes. *Revista Internacional de Andrología*. 2011;9(4):160-9.
275. Landrigan PJ, Melius JM, Rosenberg MJ, Coye MJ, Binkin NJ. Reproductive hazards in the workplace: Development of epidemiologic research. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1983;83-8.
276. Vanhoorne M, Comhaire F, De Bacquer D. Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1994;49(4):273-8.
277. Hsieh FI, Hwang TS, Hsieh YC, Lo HC, Su CT, Hsu HS, et al. Risk of erectile dysfunction induced by arsenic exposure through well water consumption in Taiwan. *Environmental health perspectives*. 2008;116(4):532-6.



278. Amr MM, Halim ZS, Moussa SS. Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. *Environmental research*. 1997;73(1-2):193-9.
279. Oliva A, Giami A, Multigner L. Environmental agents and erectile dysfunction: a study in a consulting population. *Journal of andrology*. 2002;23(4):546-50.
280. Llopis Cartagena M, Allona Almagro A, Navio Nino S. [Sexual impotence in the toxic oil syndrome]. *Rev Clin Esp*. 1990;187(3):147-8.
281. Navarro NC. [Penile structural erectile dysfunction]. *Archivos españoles de urologia*. 2010;63(8):628-36.
282. Devine CJ, Jr., Somers KD, Jordan SG, Schlossberg SM. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *The Journal of urology*. 1997;157(1):285-90.
283. Godec CJ, Van Beek AL. Peyronie disease is curable--is it also preventable? *Urology*. 1983;21(3):257-9.
284. Fiter L, Mejías J. Enfermedad de La Peyronie e incurvación congénita del pene. Actualización en Andrología Barcelona: Pulso ediciones. 2000:269-84.
285. Jordan GH, Angermeier KW. Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: correlation with postoperative results. *The Journal of urology*. 1993;150(4):1138-42.
286. Pryor J. Peyronie's disease and impotence. *Acta urologica Belgica*. 1988;56(2):317-21.
287. Munarriz R, Park K, Huang Y-H, de Tejada IS, Moreland RB, Goldstein I, et al. Reperfusion of ischemic corporal tissue: physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism. *Urology*. 2003;62(4):760-4.
288. Costa WS, Felix B, Cavalcanti AG, Medeiros Jr J, Sampaio FJ. Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. *BJU international*. 2010;105(6):838-41.
289. Cruz Navarro N. Disfunción eréctil de origen estructural peneano. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2010;63(8):628-36.
290. Tausch TJ, Zhao LC, Morey AF, Siegel JA, Belsante MJ, Seideman CA, et al. Malleable penile prosthesis is a cost-effective treatment for refractory ischemic priapism. *The journal of sexual medicine*. 2015;12(3):824-6.
291. Reddy AG, Alzweri LM, Gabrielson AT, Leinwand G, Hellstrom WJG. Role of Penile Prosthesis in Priapism: A Review. *The world journal of men's health*. 2018;36(1):4-14.
292. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(4):449-57.
293. Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *European urology*. 2015;67(1):142-50.
294. Efared B, Atsame-Ebang G, Sani R, Tahiri L, Sidibe IS, Erregad F, et al. Unexpected pulmonary tumor: metastasis from a benign uterine leiomyoma in a post-menopausal woman: a case report. *BMC research notes*. 2017;10(1):662.
295. Pri-Chen H, Chari A. Erectile dysfunction associated with bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma and amyloidosis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(3):331-2.
296. Vives A, Collado A, Ribe N, Segarra J, Ruiz Castane E, Pomerol JM. Cavernositis following intracavernous injection of vasoactive drugs. *Urologia internationalis*. 2001;67(1):111-2.

297. Cameron NE, Cotter MA. Erectile dysfunction and diabetes mellitus: mechanistic considerations from studies in experimental models. *Current diabetes reviews*. 2007;3(3):149-58.
298. Pavan N, Tezzot G, Liguori G, Napoli R, Umari P, Rizzo M, et al. Penile fracture: retrospective analysis of our case history with long-term assessment of the erectile and sexological outcome. *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86(4):359-70.
299. Bolat MS, Ozen M, Onem K, Acikgoz A, Asci R. Effects of penile fracture and its surgical treatment on psychosocial and sexual function. *International journal of impotence research*. 2017;29(6):244-9.
300. Hatzichristou D, Kirana P-S, Banner L, Althof SE, Lonnee-Hoffmann RA, Dennerstein L, et al. Diagnosing sexual dysfunction in men and women: sexual history taking and the role of symptom scales and questionnaires. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(8):1166-82.
301. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology*. 1995;45(3):498-502.
302. Tejero E, José E, Vozmediano Chicharro R, Vivas Vargas E, Martín Morales A. Historia clínica dirigida y exploración física en pacientes con disfunción eréctil: aspectos clínicos que no podemos olvidar. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2010;63(8):679-86.
303. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *Journal of hypertension*. 2008;26(11):2074-84.
304. Masters JR. Biochemical basis of resistance to chemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 1990;19(4):297-305.
305. Althof SE, Rosen RC, Perelman MA, Rubio-Aurioles E. Standard operating procedures for taking a sexual history. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(1):26-35.
306. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, et al. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *European urology*. 2004;46(5):555-8.
307. Navarro NC. Valoración clínica y diagnóstico de la disfunción eréctil. *Disfunción eréctil*.13.
308. Santamaría FC. Aspectos psicológicos de la disfunción eréctil. *Revista Internacional de Andrología*. 2008;6(3):210-3.
309. Santamaria FC. [Psychosocial features of the management of erectile dysfunction]. *Archivos españoles de urologia*. 2010;63(8):693-702.
310. Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Sand M, Goldstein I. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med*. 2005;2(5):675-84.
311. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
312. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology*. 1999;54(2):346-51.
313. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 2002;14(4):245-50.

314. Pollo CF, Meneguín S, Miot HA. Evaluation Instruments for Quality of Life Related to Melasma: An Integrative Review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e65.
315. Althof SE, Corty EW, Levine SB, Levine F, Burnett AL, McVary K, et al. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology*. 1999;53(4):793-9.
316. Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *The Aging Male*. 1999;2(2):105-14.
317. Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med*. 2006;3(3):465-75.
318. Hatzichristou D, Kirana PS, Banner L, Althof SE, Lonnee-Hoffmann RA, Dennerstein L, et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. *J Sex Med*. 2016;13(8):1166-82.
319. Tenbergen G, Wittfoth M, Frieling H, Ponseti J, Walter M, Walter H, et al. The neurobiology and psychology of pedophilia: recent advances and challenges. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:344.
320. Chantada Abal V, Julve Villalta E. Pruebas complementarias en el diagnóstico de la disfunción eréctil: ¿ Cuáles y cuándo? *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2010;63(8):687-92.
321. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *European urology*. 2014;65(1):99-112.
322. Rosen R. Clinical evaluation and symptom scales; sexual dysfunction assessment in men. *Sexual medicine Sexual dysfunctions in men and women*. 2004.
323. Donatucci CF, Lue TF. The combined intracavernous injection and stimulation test: diagnostic accuracy. *The Journal of urology*. 1992;148(1):61-2.
324. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(4):803-19.
325. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. *European urology*. 1999;36(1):60-7.
326. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. *Radiology*. 1985;155(3):777-81.
327. Colombo F, Lovaria A, Saccheri S, Pozzoni F, Montanaris E. Arterial embolization in the treatment of post-traumatic priapism. *Annales d'urologie*. 1999;33(3):210-8.
328. Rodríguez WRR, Solano JFS, Valbuena JP, Rueda ELP. Malformación arteriovenosa pudenda con trombosis espontánea secundaria de cuerpo cavernoso. Reporte de caso. *Urología Colombiana*. 2014;23(2):152-5.
329. Boote EJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. *Radiographics*. 2003;23(5):1315-27.
330. Kim SH. Doppler US evaluation of erectile dysfunction. *Abdominal imaging*. 2002;27(5):578-87.

331. Schwartz AN, Lowe M, Berger RE, Wang KY, Mack LA, Richardson ML. Assessment of normal and abnormal erectile function: color Doppler flow sonography versus conventional techniques. *Radiology*. 1991;180(1):105-9.
332. Oates CP, Pickard RS, Powell PH, Murthy LN, Whittingham TA. The use of duplex ultrasound in the assessment of arterial supply to the penis in vasculogenic impotence. *The Journal of urology*. 1995;153(2):354-7.
333. Chen LD, Pan FS, Zhou LY, Liu YB, Lv JY, Xu M, et al. Value of flaccid penile ultrasound in screening for arteriogenic impotence: a preliminary prospective study. *BMC medical imaging*. 2018;18(1):40.
334. Stief CG, Diederichs W, Benard F, Bosch R, Lue TF, Tanagho EA. The diagnosis of venogenic impotence: dynamic or pharmacologic cavernosometry? *The Journal of urology*. 1988;140(6):1561-3.
335. Fetter TR, Yunen JR, Dodd G. Application of cavernosography in the diagnosis of lesions of the penis. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1963;90:169-75.
336. Vardi Y, Glina S, Mulhall JP, Menchini F, Munarriz R. Cavernosometry: is it a dinosaur? *J Sex Med*. 2008;5(4):760-4.
337. Bradley WE, Timm GW, Gallagher JM, Johnson BK. New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity. *Urology*. 1985;26(1):4-9.
338. Elhanbly SM, Abdel-Gawad MM, Elkholy AA, State AF. Nocturnal penile erections: A retrospective study of the role of RigiScan in predicting the response to sildenafil in erectile dysfunction patients. *Journal of advanced research*. 2018;14:93-6.
339. Barry JM, Blank B, Boileau M. Nocturnal penile tumescence monitoring with stamps. *Urology*. 1980;15(2):171-2.
340. Iberoamericana-CIMF W. XXXIII Congreso semFYC. 2013.
341. Rosen RC. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 1999;11(2):59.
342. Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgrad Med J*. 2017;93(1105):679-85.
343. Int-J-Impot-Res. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. The Process of Care Consensus Panel. *International journal of impotence research*. 1999;11(2):59-70; discussion -4.
344. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016;13(4):465-88.
345. Sharlip ID. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 1998;25(4):647-59, ix.
346. McMahon CG. Current diagnosis and management of erectile dysfunction. *The Medical journal of Australia*. 2019.
347. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(24):2978-84.
348. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *The American journal of cardiology*. 2000;86(2):41-5.
349. Jackson S. Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. *BJU international*. 1999;84 Suppl 1:5-8.

350. Gupta K, Hooton T, Naber K, Wullt B, Colgan R, Miller L, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(5):103-20.
351. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *The Journal of urology*. 2000;163(3):788-91.
352. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Facila L, Gonzalez-Juanatey JR. Erectile dysfunction may improve by blood pressure control in patients with high-risk hypertension. *Postgrad Med*. 2010;122(6):51-6.
353. Mykoniatis I, Grammatikopoulou MG, Bouras E, Karampasi E, Tsionga A, Kogias A, et al. Sexual Dysfunction Among Young Men: Overview of Dietary Components Associated With Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2018;15(2):176-82.
354. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med*. 2009;6 Suppl 3:254-61.
355. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171(20):1797-803.
356. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(1):115-9.
357. Gentile I, Fusco F, Buonomo AR, Scotto R, Zappulo E, Pinchera B, et al. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus or chronic liver disease: results from a prospective study. *Sexual health*. 2018;15(5):408-12.
358. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Cremer C, Engelmann U. Cycling and penile oxygen pressure: the type of saddle matters. *European urology*. 2002;41(2):139-43.
359. Sommer F, Goldstein I, Korda JB. Bicycle riding and erectile dysfunction: a review. *J Sex Med*. 2010;7(7):2346-58.
360. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *European urology*. 2007;52(2):416-22.
361. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehrsai A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU international*. 2004;94(9):1310-3.
362. Brotto L, Atallah S, Johnson-Agbakwu C, Rosenbaum T, Abdo C, Byers ES, et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med*. 2016;13(4):538-71.
363. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *The Urologic clinics of North America*. 2001;28(2):269-78.
364. Chrysant SG, Chrysant GS. Cardiovascular benefits and risks of testosterone replacement therapy in older men with low testosterone. *Hospital practice (1995)*. 2018;46(2):47-55.
365. Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016;13(12):1787-804.

366. Wein AJ. Re: The Relationship between Testosterone-Replacement Therapy and Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *The Journal of urology*. 2018;199(1):33.
367. Corona G, Gacci M, Baldi E, Mancina R, Forti G, Maggi M. Androgen deprivation therapy in prostate cancer: focusing on sexual side effects. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(3):887-902.
368. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *European journal of endocrinology*. 2011;165(5):675-85.
369. Wang L, Jacob R, Chen L, Feigenberg S, Konski A, Ma C, et al. Stereotactic IMRT for prostate cancer: setup accuracy of a new stereotactic body localization system. *Journal of applied clinical medical physics*. 2004;5(2):18-28.
370. Acmaz G, Cinar L, Acmaz B, Aksoy H, Kafadar YT, Madendag Y, et al. The Effects of Oral Isotretinoin in Women with Acne and Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2513067.
371. Lue TF. Erectile dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2000;342(24):1802-13.
372. Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *Journal of diabetes and its complications*. 2004;18(4):205-10.
373. Moncada I, Jara J, Subira D, Castano I, Hernandez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *European urology*. 2004;46(3):357-60; discussion 60-1.
374. Luna MLA. REEDUCACIÓN SEXUAL EN EL PACIENTE LESIONADO MEDULAR. 2015.
375. Padma-nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology*. 2002;60(2 Suppl 2):67-90.
376. Goldstein I, Tseng LJ, Creanga D, Stecher V, Kaminetsky JC. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2016;13(5):852-9.
377. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*. 2003;63(23):2673-703.
378. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology*. 2003;62(1):121-5; discussion 5-6.
379. Buvat J, van Ahlen H, Schmitt H, Chan M, Kuepfer C, Varanese L. 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):512-20.
380. Guo YL, Viswanathan VP, Chiang HS, Choi HK, Yip AW, Shen W, et al. Efficacy and safety of tadalafil taken as needed for the treatment of erectile dysfunction in Asian men: results of an integrated analysis. *Asian journal of andrology*. 2009;11(4):423-33.
381. Gacci M, Andersson K-E, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2016;70(1):124-33.
382. Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *Journal of endocrinological investigation*. 2008;31(9):799-808.

383. Keating GM, Scott LJ. Spotlight on vardenafil in erectile dysfunction. *Drugs & aging*. 2004;21(2):135-40.
384. Seftel AD. Re: time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *The Journal of urology*. 2012;187(5):1787.
385. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(10):1312-20.
386. Ortac M, Cayan S, Caliskan MK, Yaman MO, Okutucu TM, Semerci MB, et al. Efficacy and tolerability of udenafil in Turkish men with erectile dysfunction of psychogenic and organic aetiology: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Andrology*. 2013;1(4):549-55.
387. Cho MC, Paick JS. A review of the efficacy and safety of mirodenafil in the management of erectile dysfunction. *Therapeutic advances in urology*. 2016;8(2):100-17.
388. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, de Goes PM, Junior AN, Claro JF, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med*. 2009;6(2):553-7.
389. Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A, Rascol O. Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert opinion on emerging drugs*. 2013;18(1):39-53.
390. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. *The Journal of urology*. 2005;174(1):230-9.
391. Moncada I, Krishnappa P, Romero J, Torremade J, Fraile A, Martinez-Salamanca JI, et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU international*. 2019;123(4):694-702.
392. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU international*. 2005;96(3):257-80.
393. Corona G, Mondaini N, Ungar A, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med*. 2011;8(12):3418-32.
394. Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabe AR, Elion-Mboussa A, 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. *European urology*. 2006;50(2):351-9.
395. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch WP, 3rd, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *International journal of impotence research*. 2007;19(1):95-103.
396. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(2):138-46.
397. 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):415-25; discussion 25-7.
398. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabe J, Burgess G, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *European urology*. 2005;47(1):87-91.

399. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology*. 2006;68(2):429-35.
400. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer J, 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):915-23.
401. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *European urology*. 2005;47(2):214-20; discussion 20-2.
402. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(1):37-44.
403. Cui H, Liu B, Song Z, Fang J, Deng Y, Zhang S, et al. 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. *Andrologia*. 2015;47(1):20-4.
404. Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. *Urology*. 2006;68(3 Suppl):47-60.
405. Hellstrom WJ. Current safety and tolerability issues in men with erectile dysfunction receiving PDE5 inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1547-54.
406. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1488-96.
407. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(8):768-74.
408. Krader CG. EAU updates evidence-based guidelines on male sexual dysfunction. *Medical economics*. 2014;91(12):10.
409. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. 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):514-20.
410. Seftel AD. Re: the Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *The Journal of urology*. 2013;189(3):1036.
411. Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *The American journal of cardiology*. 2005;96(12b):42m-6m.
412. Park NC, Kim TN, Park HJ. Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. *The world journal of men's health*. 2013;31(1):31-5.
413. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *European urology*. 2006;50(1):126-32; discussion 32-3.
414. Gruenwald I, Shenfeld O, Chen J, Raviv G, Richter S, Cohen A, et al. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *European urology*. 2006;50(1):134-40.



415. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *European urology*. 2005;47(4):518-22; discussion 22-3.
416. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, Mirone V, Chan ML, Loughney K, 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 international*. 2007;100(1):122-9.
417. Nagao K, Kobayashi H, Nakajima K, Takanami M, Miura K, Ishii N. Large-scale questionnaire survey of erectile dysfunction drugs in Japanese men. *Reproductive medicine and biology*. 2008;7(3):105-14.
418. Stroberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: results of a European multicenter, open-label study of patient preference. *Clin Ther*. 2003;25(11):2724-37.
419. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, Lording D, Lyngdorf P, Aliotta P, et al. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU international*. 2004;94(9):1301-9.
420. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45(9):987-1003.
421. Chen G, Chen J, Yang B, Yu W, Chen Y, Dai Y. Dopamine D2 receptors in the basolateral amygdala modulate erectile function in a rat model of nonorganic erectile dysfunction. *Andrologia*. 2019;51(1):e13160.
422. Mohee A, Bretszajn L, Eardley I. The evaluation of apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2012;8(11):1447-53.
423. Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. *International journal of impotence research*. 2000;12 Suppl 4:S67-73.
424. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *European urology*. 2001;39(5):558-3; discussion 64.
425. Giammusso B, Colpi GM, Cormio L, Ludovico G, Soli M, Ponchiotti R, 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. *Urologia internationalis*. 2008;81(4):409-15.
426. Padma-Nathan H, Goldstein I, Klimberg I, Coogan C, Auerbach S, Lammers P. Long-term safety and efficacy of oral phentolamine mesylate (Vasomax) in men with mild to moderate erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 2002;14(4):266-70.
427. Filippi S, Luconi M, Granchi S, Natali A, Tozzi P, Forti G, et al. Endothelium-dependency of yohimbine-induced corpus cavernosum relaxation. *International journal of impotence research*. 2002;14(4):295-307.
428. Teloken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Souto CA. Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 1998;159(1):122-4.
429. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 1998;159(2):433-6.

430. Ledda A, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Schonlau F. Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study. *BJU international*. 2010;106(7):1030-3.
431. Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, Iaina A, Sofer M, Matzkin H. Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU international*. 1999;83(3):269-73.
432. Akhondzadeh S, Amiri A, Bagheri AH. Efficacy and Safety of Oral Combination of Yohimbine and L-arginine (SX) for the Treatment of Erectile Dysfunction: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Iranian journal of psychiatry*. 2010;5(1):1-3.
433. Leuret T, Herve JM, Gorny P, Worcel M, Botto H. Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *European urology*. 2002;41(6):608-13; discussion 13.
434. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Saenz de Tejada I. Combination of phentolamine and L-arginine or sildenafil synergistically improves neurogenic relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Urology*. 2001;57(3):585-9.
435. Neuzillet Y, Hupertan V, Cour F, Botto H, Leuret T. 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):223-8.
436. Montorsi F, Strambi LF, Guazzoni G, Galli L, Barbieri L, Rigatti P, et al. Effect of yohimbine-trazodone on psychogenic impotence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*. 1994;44(5):732-6.
437. Costabile RA, Spevak M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 1999;161(6):1819-22.
438. Zenico T, Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. 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):95-9.
439. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Chung A, Villena A, Gonez C, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia*. 2002;34(6):367-72.
440. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, Ernst E. Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*. 2010;10:44.
441. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *The Journal of urology*. 2002;168(5):2070-3.
442. de Andrade E, de Mesquita AA, Claro Jde A, de Andrade PM, Ortiz V, Paranhos M, et al. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian journal of andrology*. 2007;9(2):241-4.
443. Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, Pompa P, Cestari A, Guazzoni G, et al. Current status of local penile therapy. *International journal of impotence research*. 2002;14 Suppl 1:S70-81.
444. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(1):130-71.

445. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 2001;57(2):301-5.
446. Becher E. Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):623-32.
447. McVary KT, Polepalle S, Riggi S, Pelham RW. Topical prostaglandin E1 SEPA gel for the treatment of erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 1999;162(3 Pt 1):726-30; discussion 30-1.
448. Moncada I, Cuzin B. Clinical efficacy and safety of Vitaros(c)/Virirec(c) (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. *Urologia*. 2015;82(2):84-92.
449. Guay AT, Perez JB, Velasquez E, Newton RA, Jacobson JP. Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. *Medicated urethral system for erection. European urology*. 2000;38(6):671-6.
450. Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology*. 2006;68(2):386-91.
451. Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini M, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(2):Cd001784.
452. Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(3):421-8.
453. Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ, Govier FE, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1325-8.
454. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet (London, England)*. 1982;2(8304):938.
455. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1983;143:332-7.
456. Schultheiss D, Pilatz A, Gabouev AI, Schlote N, Wefer J, Mertsching H, et al. Cytotoxicity of different intracavernous vasoactive drugs on cultured endothelial cells of human corpus cavernosum penis. *Urology*. 2004;64(3):598-602.
457. Mandsager KT, Robertson D, Diedrich A. The function of the autonomic nervous system during spaceflight. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2015;25(3):141-51.
458. Arvis G, Rivet G, Schwent B. [Prolonged use of moxisylyte chlorhydrate (Icavex) by intracavernous self-injections in the treatment of impotence. Evaluation of long-term tolerance]. *J Urol (Paris)*. 1996;102(4):151-6.
459. Godschalk MF, Chen J, Katz PG, Mulligan T. Treatment of erectile failure with prostaglandin E1: a double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *The Journal of urology*. 1994;151(6):1530-2.
460. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *The Alprostadil Study Group. The New England journal of medicine*. 1996;334(14):873-7.
461. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 1997;157(6):2132-4.

462. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*. 2000;55(1):109-13.
463. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *The Journal of urology*. 1990;143(6):1138-41.
464. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA, Jadallah SA, Nunes LL, Tanagho EA. The role of vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter in canine penile erection: a combined in vivo and immunohistochemical study. *The Journal of urology*. 1987;138(4):871-7.
465. Dinsmore WW, Wyllie MG. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU international*. 2008;102(8):933-7.
466. Roy JB, Petrone RL, Said SI. A clinical trial of intracavernous vasoactive intestinal peptide to induce penile erection. *The Journal of urology*. 1990;143(2):302-4.
467. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *The Journal of urology*. 1991;146(6):1564-5.
468. McMahan 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. *International journal of impotence research*. 1991;3:113-21.
469. Seyam R, Mohamed K, Akhras AA, Rashwan H. A prospective randomized study to optimize the dosage of trimix ingredients and compare its efficacy and safety with prostaglandin E1. *International journal of impotence research*. 2005;17(4):346-53.
470. Sandhu D, Curless E, Dean J, Hackett G, Liu S, Savage D, et al. A double blind, placebo controlled study of intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phenotolamine mesylate in a novel auto-injector for the treatment of non-psychogenic erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 1999;11(2):91-7.
471. Bosshardt RJ, Farwerk R, Sikora R, Sohn M, Jakse G. Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device. *British journal of urology*. 1995;75(6):786-91.
472. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 2001;28(2):335-41, ix-x.
473. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *The Journal of urology*. 1993;149(2):290-4.
474. Limoge JP, Olins E, Henderson D, Donatucci CF. Minimally invasive therapies in the treatment of erectile dysfunction in anticoagulated cases: a study of satisfaction and safety. *The Journal of urology*. 1996;155(4):1276-9.
475. Nunez Mora C, Rios Gonzalez E, Martinez-Pineiro Lorenzo L, Julve Villalta E, Pastor Arquero T, Cortes Guiseris R, et al. [Treatment of erectile dysfunction with vacuum devices]. *Archivos espanoles de urologia*. 2000;53(9):819-25.
476. Chen J, Godschalk MF, Katz PG, Mulligan T. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 1995;153(5):1476-7.
477. Lue TF, El-Sakka AI. Lengthening shortened penis caused by Peyronie's disease using circular venous grafting and daily stretching with a vacuum erection device. *The Journal of urology*. 1999;161(4):1141-4.

478. Moul JW, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. *The Journal of urology*. 1989;142(3):729-31.
479. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *International journal of impotence research*. 2006;18(1):77-81.
480. Michal V, Kramar R, Pospichal J, Hejhal L. [Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence]. *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*. 1973;52(9):587-90.
481. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):501-23.
482. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med*. 2013;10(1):172-9.
483. Bertero EB, Antunes DL. Surgical Treatment of Erectile Dysfunction. *Sexual medicine reviews*. 2015;3(4):316-27.
484. Munarriz R. Penile microvascular arterial bypass surgery: indications, outcomes, and complications. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:1556-65.
485. Soans J, Vazirian-Zadeh M, Kum F, Dhariwal R, Breish MO, Singh S, et al. Can surgical treatment for benign prostatic hyperplasia improve sexual function? A systematic review. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2019:1-10.
486. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(1):172-9.
487. Goldstein I, Bastuba M, Lurie A, Lubisich J. Penile revascularization. *J Sex Med*. 2008;5(9):2018-21.
488. Le B, Burnett AL. Evolution of penile prosthetic devices. *Korean J Urol*. 2015;56(3):179-86.
489. Schultheiss D, Gabouev AI, Jonas U. HISTORY: Nikolaj A. Bogoraz (1874–1952): Pioneer of Phalloplasty and Penile Implant Surgery. *The journal of sexual medicine*. 2005;2(1):139-46.
490. Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Giberti C. [Prostate brachytherapy: oncological and functional results after 400 cases]. *Urologia*. 2014;81 Suppl 23:S15-9.
491. Fishman IJ, Scott FB, Light JK. Experience with inflatable penile prosthesis. *Urology*. 1984;23(5 Spec No):86-92.
492. Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM. Penile prosthesis infections. *International journal of impotence research*. 2001;13(6):326-8.
493. Roselló M. Prótesis de pene. Recuerdo histórico y tipos de prótesis actuales. In: Panamericana, editor. *En Tratado de Andrología y Medicina Sexual Madrid*: 2011. p. 602-11.
494. Montague DK, Angermeier KW. Cylinder sizing: less is more. *International journal of impotence research*. 2003;15 Suppl 5:S132-3.
495. Eid JF. Surgery for Erectile Dysfunction. . In: Elsevier, editor. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia2016. p. 709-21.
496. Holloway FB, Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1687-91.

497. Caraceni E, Utizi L. A questionnaire for the evaluation of quality of life after penile prosthesis implant: Quality of Life and Sexuality with Penile Prosthesis (QoLSPP). *The journal of sexual medicine*. 2014;11(4):1005-12.
498. Natali A, Olianias R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(6):1503-12.
499. Trost LW, Baum N, Hellstrom WJ. Managing the difficult penile prosthesis patient. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(4):893-907.
500. Beutler LE, Scott FB, Roger Jr RR, Karacan I, Baer PE, Gaines JA. Inflatable and noninflatable penile prostheses: Comparative follow-up evaluation. *Urology*. 1986;27(2):136-43.
501. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer*. 1997;80(5):977-80.
502. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, Corbu C, Campo B, Ordesi G, et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *European urology*. 2000;37(1):50-5.
503. SZOSTAK MJ, PIZZO JJDe, SKLAR GN. The plug and patch: a new technique for repair of corporal perforation during placement of penile prostheses. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1203-5.
504. Jarow JP. Risk factors for penile prosthetic infection. *The Journal of urology*. 1996;156(2):402-4.
505. FUNDING I, GENDER-AFFIRMING I. 2017 YEAR IN REVIEW.
506. Henry GD, Wilson SK, Delk JR, Carson CC, Silverstein A, Cleves MA, et al. Penile prosthesis cultures during revision surgery: a multicenter study. *The Journal of urology*. 2004;172(1):153-6.
507. Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, Palazzo S, Saracino GA, Martino P, et al. Penile prostheses. *Therapeutic advances in urology*. 2010;2(1):35-40.
508. Wilson SK, Delk JR, Salem EA, Cleves MA. Long-term survival of inflatable penile prostheses: Single surgical group experience with 2,384 first-time implants spanning two decades. *The journal of sexual medicine*. 2007;4(4i):1074-9.
509. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *European urology*. 2012;62(2):261-72.
510. Momeso A, Becher EF. Rehabilitación del pene. . *Tratado de Andrología y Medicina Sexual Madrid: Panamericana*; 2011. p. 602-11.
511. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, 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. *The Journal of urology*. 1997;158(4):1408-10.
512. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU international*. 2007;100(6):1317-21.
513. Lane BR, Abouassaly R, Angermeier KW, Montague DK. Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision. *Urology*. 2007;70(3):539-42.
514. Bianco F, Kattan M, Eastham J, Scardino P, Mulhall J, editors. *Surgeon and Surgical Volume as Predictors of Erectile Function Outcomes Following Radical*

- Prostatectomy. JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE; 2004: WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148 ....
515. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, Kava B, Soloway MS. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU international*. 2008;101(7):833-6.
516. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1453-7.
517. Bannowsky A, Schulze H, Van Der Horst C, Hautmann S, Jünemann KP. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: Improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU international*. 2008;101(10):1279-83.
518. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(2):771-4.
519. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montague DK, Klein E, et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2004;63(5):960-6.
520. Lindsey I, George B, Kettlewell M, Mortensen N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra®) for erectile dysfunction after rectal excision for cancer and inflammatory bowel disease. *Diseases of the colon & rectum*. 2002;45(6):727-32.
521. La Vignera S, Condorelli R, D'Agata R, Vicari E, Calogero A. Dysfunction of the endothelial-platelet pathway in patients with erectile dysfunction before and after daily treatment with tadalafil. *Andrologia*. 2012;44(3):152-6.
522. Montorsi F, Nathan HP, Mccullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2004;172(3):1036-41.
523. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 1):1278-83.
524. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2005;173(6):2067-71.
525. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *European urology*. 2008;54(4):924-31.
526. Becher E, Borghi M, Momesso A, de Oca L, editors. Penile hemodynamic findings with a new topical formulation of alprostadil. *Journal of Urology*; 1998: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106 USA.
527. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology*. 2006;238(2):597-603.
528. Camera PAD, Morselli S, Cito G, Tasso G, Laruccia N, Cocci A, et al. Topical alprostadil (Vitaros©) in the treatment of erectile dysfunction after non-nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy. *Urologia Journal*. 2018;85(2):55-9.

529. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med.* 2005;2(4):532-40; discussion 40-2.
530. Lin H, Wang R. The science of vacuum erectile device in penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Translational andrology and urology.* 2013;2(1):61-6.
531. Kohler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU international.* 2007;100(4):858-62.
532. Lau DH, Kommu SS, Siddiqui EJ, Thompson CS, Morgan RJ, Mikhailidis DP, et al. Gene therapy and erectile dysfunction: the current status. *Asian journal of andrology.* 2007;9(1):8-15.
533. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, Favilla V, Morgia G, Cimino S, et al. Vascular regenerative therapies for the treatment of erectile dysfunction: current approaches. *Andrology.* 2013;1(4):533-40.
534. Gur S, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Hellstrom WJG. Advances in stem cell therapy for erectile dysfunction. *Expert opinion on biological therapy.* 2018;18(11):1137-50.
535. Kim JH, Lee HJ, Song YS. Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. *International journal of impotence research.* 2016;28(3):81-7.
536. Kamal AM, Flower RJ, Perretti M. An overview of the effects of annexin 1 on cells involved in the inflammatory process. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100 Suppl 1:39-47.
537. D'Amico M, Di Filippo C, La M, Solito E, McLean PG, Flower RJ, et al. Lipocortin 1 reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by affecting local leukocyte recruitment. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2000;14(13):1867-9.
538. Gavins FN, Dalli J, Flower RJ, Granger DN, Perretti M. Activation of the annexin 1 counter-regulatory circuit affords protection in the mouse brain microcirculation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2007;21(8):1751-8.
539. Chitale K, Wingard CJ, Clinton Webb R, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, et al. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nature medicine.* 2001;7(1):119-22.
540. Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. *Physiology (Bethesda, Md).* 2013;28(4):262-9.
541. Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Ishii K, Tanno H, Imai Y, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society.* 2012;20(6):887-95.
542. Li G, Man L. Reply to Letter to the Editor Comment on "Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis". *Urology.* 2019;124:311-2.
543. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Alcohol-Use Disorders: Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. Leicester (UK): British Psychological Society  
The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.; 2011.



544. Petrucci R. Compuestos químicos. In: Harwood WH, F, editor. En Química General. 8ª Edición. Madrid2008. p. 92-3.
545. World-Health-Organization. Glosario de términos de alcohol y drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 1994. 1994.
546. García ÁMC. Normalización en alimentación hospitalaria y otros establecimientos de restauración social.
547. Guerra-Doce E. The origins of inebriation: archaeological evidence of the consumption of fermented beverages and drugs in prehistoric Eurasia. *Journal of Archaeological Method and Theory*. 2015;22(3):751-82.
548. Palazón JMA, Fernández RC, Cebrián R. Manuscritos sobre antigüedades de la Real Academia de la Historia: Real Academia de la Historia; 2005.
549. González Reyero S. El Banquete griego en Occidente: La Galia: alcance y límites de un tipo de comensalidad. 2000.
550. Mezquíriz MÁ. La producción de vino en época romana a través de los hallazgos en territorio navarro. *Trabajos de arqueología Navarra*. 1995(12):63-90.
551. Bueno MR, Pérez MEA. Los destiladores de Su Majestad. Destilación, espagiria y paracelsismo en la corte de Felipe II. *Dynamis: Acta Hispanica ad Medicinam Scientiarumque Historiam Illustrandam*. 2001;21:323-50.
552. Guerra MÁR, Pena RG, de Lagrán IG-M. No sólo cerveza: nuevos tipos de bebidas alcohólicas indentificados en análisis de contenidos de cerámicas campaniformes del valle de Ambrona (Soria). *Cuadernos de prehistoria y arqueología de la Universidad de Granada*. 2008(18):91-105.
553. Crespo Sánchez FJ, Hernández Franco J. La construcción del modelo de paternidad en España (1870-1920). *Relaciones Estudios de historia y sociedad*. 2017;38(150):215-46.
554. Jellinek EM. Phases of alcohol addiction. *Quarterly journal of studies on alcohol*. 1952;13(4):673-84.
555. Moral Md. Fundamentos biopsicosociales del alcoholismo: complicaciones psiquiátricas del abuso de alcohol. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I *Drogodependencia 3ed Buenos Aires: Médica Panamericana*. 2009:437-65.
556. World-Health-Organization. *Lexicon of alcohol and drug terms*. 1994.
557. Moreno GA. La definición de salud de la Organización Mundial de la Salud y la interdisciplinariedad. *Sapiens Revista Universitaria de Investigación*. 2008;9(1):93-107.
558. O'Malley PM, Bachman JG, Johnston LD. Period, age, and cohort effects on substance use among American youth, 1976-82. *American Journal of Public Health*. 1984;74(7):682-8.
559. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9458):519-30.
560. Ministerio-de-Sanidad. Encuesta sobre alcohol y drogas en España. *Servicios Sociales e Igualdad*. Madrid2015.
561. Siegfried N, Parry C. Do alcohol control policies work? An umbrella review and quality assessment of systematic reviews of alcohol control interventions (2006 - 2017). *PLoS One*. 2019;14(4):e0214865.
562. Fierro I, Gómez-Talegón T, Álvarez FJ. Agresividad vial en la población general. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24(5):423-7.
563. Casier H, Polet H. The metabolism of ethyl alcohol and acetaldehyde labeled with C14. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 1959;120:498-501.
564. Elbel H, Schleyer FL. Blutalkohol; die wissenschaftlichen Grundlagen der Beurteilung von Blutalkoholbefunden bei Strassenverkehrsdelikten: G. Thieme; 1956.

565. Jinhua W. Ursolic acid: Pharmacokinetics process in vitro and in vivo, a mini review. *Archiv der Pharmazie*. 2019;352(3):e1800222.
566. Bode JC. Alcohol and the gastrointestinal tract. *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*. 1980;45:1-75.
567. Gessner PK. Alcohols. *Farmacologia*. 1993.
568. Taraschi TF, Rubin E. Effects of ethanol on the chemical and structural properties of biologic membranes. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1985;52(2):120-31.
569. Hunt WA. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain--a review. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 1996;13(2):147-51.
570. Bosron WF, Ehrig T, Li TK. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Seminars in liver disease*. 1993;13(2):126-35.
571. Komarekova I, Straka L, Novomesky F, Hejna P. Gender differences in alcohol affection on an individual. *Soudni lekarstvi*. 2013;58(3):36-8.
572. Carr LG, Zeng D, Li TK. Failure to find exon 7 polymorphism of the ADH7 gene in Chinese, Japanese, African-Americans, and Caucasians. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1996;20(3):418-9.
573. Sato N, Kitamura T. First-pass metabolism of ethanol: an overview. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1143-4.
574. Julkunen RJ, Tannenbaum L, Baraona E, Lieber CS. First pass metabolism of ethanol: an important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 1985;2(3):437-41.
575. Lieber CS, Gentry RT, Baraona E. First pass metabolism of ethanol. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire) Supplement*. 1994;2:163-9.
576. Von Wartburg J. The metabolism of alcohol in normals and alcoholics: Enzymes. *The biology of alcoholism*: Springer; 1971. p. 63-102.
577. Höög J, editor *Structure and function of novel forms of mammalian alcohol dehydrogenase*. 9th ISBRA CONGRESS Copenhagen, Denmark; 1998.
578. Ball D, Murray RM. Genetics of alcohol misuse. *British medical bulletin*. 1994;50(1):18-35.
579. Matsushima T. [ADH isoenzymes]. *Nihon Rinsho*. 1995;53(5):1237-40.
580. Holmes RS. Alcohol dehydrogenases: a family of isozymes with differential functions. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire) Supplement*. 1994;2:127-30.
581. Rout UK. Alcohol dehydrogenases in the brain of mice. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1992;16(2):286-9.
582. Vasiliou V, Bairoch A, Tipton KF, Nebert DW. Eukaryotic aldehyde dehydrogenase (ALDH) genes: human polymorphisms, and recommended nomenclature based on divergent evolution and chromosomal mapping. *Pharmacogenetics*. 1999;9(4):421-34.
583. King G, Holmes R. Human corneal and lens aldehyde dehydrogenases. Purification and properties of human lens ALDH1 and differential expression as major soluble proteins in human lens (ALDH1) and cornea (ALDH3). *Adv Exp Med Biol*. 1997;414:19-27.
584. Yoshida A. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes related to alcohol sensitivity and alcoholic diseases. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 1994;29(6):693-6.
585. Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Aldehyde dehydrogenase polymorphism and alcohol metabolism in alcoholics. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 1985;2(3):391-2.

586. Wall TL. Electroencephalographic correlates of alcohol-induced flushing in Asian-American men. 1992.
587. Nakamura K, Suwaki H, Matsuo Y, Ichikawa Y, Miyatake R, Iwahashi K. [Association between alcoholics and the genotypes of ALDH2, ADH2, ADH3 as well as P-4502E1]. *Arukuru kenkyu to yakubutsu izon = Japanese journal of alcohol studies & drug dependence*. 1995;30(1):33-42.
588. Vidal F, Toda R, Gutierrez C, Broch M, Fernandez-Muixi F, Lorenzo A, et al. Influence of chronic alcohol abuse and liver disease on hepatic aldehyde dehydrogenase activity. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 1998;15(1):3-8.
589. Lieber CS. *Metabolic aspects of alcoholism*. MTP. 1997:1-30.
590. Takagi T, Alderman J, Gellert J, Lieber CS. Assessment of the role of non-ADH ethanol oxidation in vivo and in hepatocytes from deermice. *Biochemical pharmacology*. 1986;35(20):3601-6.
591. Handler JA, Koop DR, Coon MJ, Takei Y, Thurman RG. Identification of P-450ALC in microsomes from alcohol dehydrogenase-deficient deermice: contribution to ethanol elimination in vivo. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1988;264(1):114-24.
592. Escarabajal M. Alteraciones genéticas relacionadas con el alcoholismo. *Rev Neurología*. 2003;37:471-80.
593. Montoliu C, Valles S, Renau-Piqueras J, Guerri C. Ethanol-induced oxygen radical formation and lipid peroxidation in rat brain: effect of chronic alcohol consumption. *Journal of neurochemistry*. 1994;63(5):1855-62.
594. Gaunt GL, de Duve C. Subcellular distribution of D-amino acid oxidase and catalase in rat brain. *Journal of neurochemistry*. 1976;26(4):749-59.
595. Oshino N, Oshino R, Chance B. The characteristics of the "peroxidatic" reaction of catalase in ethanol oxidation. *The Biochemical journal*. 1973;131(3):555-63.
596. Raskin NH, Sokoloff L. Enzymes catalysing ethanol metabolism in neural and somatic tissues of the rat. *Journal of neurochemistry*. 1972;19(2):273-82.
597. Upadhyya SC, Tirumalai PS, Boyd MR, Mori T, Ravindranath V. Cytochrome P4502E (CYP2E) in brain: constitutive expression, induction by ethanol and localization by fluorescence in situ hybridization. *Arch Biochem Biophys*. 2000;373(1):23-34.
598. Smith BR, Aragon CM, Amit Z. Catalase and the production of brain acetaldehyde: a possible mediator of the psychopharmacological effects of ethanol. *Addiction biology*. 1997;2(3):277-90.
599. Farioli-Vecchioli S, Moreno S, Ceru MP. Immunocytochemical localization of acyl-CoA oxidase in the rat central nervous system. *Journal of neurocytology*. 2001;30(1):21-33.
600. Pastorino JG, Marcineviciute A, Cahill A, Hoek JB. Potentiation by chronic ethanol treatment of the mitochondrial permeability transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;265(2):405-9.
601. Levitt M, Levitt D. The critical role of the rate of ethanol absorption in the interpretation of studies purporting to demonstrate gastric metabolism of ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1994;269(1):297-304.
602. Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Annals of medicine*. 1996;28(3):195-200.
603. Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Ciprofloxacin decreases the rate of ethanol elimination in humans. *Gut*. 1999;44(3):347-52.

604. Kitson KE. Ethanol and acetaldehyde metabolism: past, present, and future. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1996;20(8 Suppl):82a-92a.
605. Goodman DS, Deykin D. Fatty acid ethyl ester formation during ethanol metabolism in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1963;113:65-7.
606. Zimatkin SM, Deitrich RA. Aldehyde dehydrogenase activities in the brains of rats and mice genetically selected for different sensitivity to alcohol. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1995;19(5):1300-6.
607. Bora PS, Wu X, Spilburg CA, Lange LG. Purification and characterization of fatty acid ethyl ester synthase-II from human myocardium. *J Biol Chem*. 1992;267(19):13217-21.
608. Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Ciprofloxacin decreases the rate of ethanol elimination in humans. *Gut*. 1999;44(3):347-52.
609. Wrighton SA, Pai JK, Mueller GC. Demonstration of two unique metabolites of arachidonic acid from phorbol ester-stimulated bovine lymphocytes. *Carcinogenesis*. 1983;4(10):1247-51.
610. Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, Fais P, Nalesso A, Ferrara SD. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(11):14788-812.
611. Sinclair JD. Drugs to decrease alcohol drinking. *Ann Med*. 1990;22(5):357-62.
612. Suokas A, Kupari M, Pettersson J, Lindros K. The nitrefazole-ethanol interaction in man: cardiovascular responses and the accumulation of acetaldehyde and catecholamines. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1985;9(3):221-7.
613. Medbak S, Wass JA, Clement-Jones V, Cooke ED, Bowcock SA, Cudworth AG, et al. Chlorpropamide alcohol flush and circulating met-enkephalin: a positive link. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1981;283(6297):937-9.
614. Sinclair JD. New treatment options for substance abuse from a public health viewpoint. *Ann Med*. 1998;30(4):406-11.
615. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2001;25(5 Suppl ISBRA):15s-32s.
616. Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 1994;29(5):513-22.
617. Hoensch H. Ethanol as enzyme inducer and inhibitor. *Pharmacology & therapeutics*. 1987;33(1):121-8.
618. Anandatheerthavarada HK, Shankar SK, Bhamre S, Boyd MR, Song BJ, Ravindranath V. Induction of brain cytochrome P-450IIE1 by chronic ethanol treatment. *Brain research*. 1993;601(1-2):279-85.
619. Sohda T, Shimizu M, Kamimura S, Okumura M. Immunohistochemical demonstration of ethanol-inducible P450 2E1 in rat brain. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire) Supplement*. 1993;1b:69-75.
620. McClain CJ, Kromhout JP, Peterson FJ, Holtzman JL. Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *Jama*. 1980;244(3):251-3.
621. Banda PW, Quart BD. The effect of mild alcohol consumption on the metabolism of acetaminophen in man. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1982;38(1):57-70.
622. Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive medicine*. 2004;38(5):613-9.

623. Rehm J, Imtiaz S. A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*. 2016;11(1):37.
624. American-Psychiatric-Association. DSM IV TR: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: texto revisado: Masson; 2003.
625. Díaz JA, Frías JFM. Actualización del tratamiento del alcoholismo: Masson; 1996.
626. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *Jama*. 2003;290(22):2996-9.
627. Suzuki K. Neuropathology of developmental abnormalities. *Brain & development*. 2007;29(3):129-41.
628. Dikranian K, Qin YQ, Labruyere J, Nemmers B, Olney JW. Ethanol-induced neuroapoptosis in the developing rodent cerebellum and related brain stem structures. *Brain research Developmental brain research*. 2005;155(1):1-13.
629. George A, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: a review. *Journal of cardiac failure*. 2011;17(10):844-9.
630. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121(5):1638-50.
631. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Bmj*. 2011;342:d636.
632. Rehm J, Sempos CT, Trevisan M. Alcohol and cardiovascular disease--more than one paradox to consider. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and risk of coronary heart disease--a review. *Journal of cardiovascular risk*. 2003;10(1):15-20.
633. Klesareva EA, Afanas'eva OI, Donskikh VV, Adamova IY, Pokrovskii SN. Characteristics of Lipoprotein(a)-Containing Circulating Immune Complexes as Markers of Coronary Heart Disease. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016;162(2):231-6.
634. Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *American journal of epidemiology*. 2005;161(9):856-63.
635. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive medicine*. 2004;38(5):613-9.
636. Hillbom M, Saloheimo P, Juvela S. Alcohol consumption, blood pressure, and the risk of stroke. *Current hypertension reports*. 2011;13(3):208-13.
637. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8(58):99013-23.
638. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27(4):286-90.
639. Clemens DL, Mahan KJ. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(11):1314-20.
640. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(6 Suppl):S226-30.
641. Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(9):491-501.
642. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*

- : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2005;3(11):1150-9.
643. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 3:iii16-21.
644. Remiche G, Kadhim H, Maris C, Mavroudakis N. [Peripheral neuropathies, from diagnosis to treatment, review of the literature and lessons from the local experience]. *Revue medicale de Bruxelles*. 2013;34(4):211-20.
645. Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, et al. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency is identical to beriberi neuropathy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2004;20(11-12):961-6.
646. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta neuropathologica*. 2014;127(1):71-90.
647. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemporary neurology series*. 1971;7:1-206.
648. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6(5):442-55.
649. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2000;24(5):611-21.
650. Inaba DS, Cohen WE, Holstein M. Uppers, downers, all arounders. Physical and mental effects of psychoactive drugs Oregon: CNS productions. 2007.
651. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, et al. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction*. 2010;105(6):1117-28.
652. Yost DA. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician*. 1996;54(2):657-64, 69.
653. Pascual Pastor F, Guardia Serecigni J, Pereiro Gómez C, Bobes García J. Alcoholismo. Guías Clínicas de SOCIODROGALCOHOL bsadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA. Madrid. SANED (Sanidad y Ediciones); 2013.
654. Aharonovich E, Liu X, Nunes E, Hasin DS. Suicide attempts in substance abusers: effects of major depression in relation to substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(9):1600-2.
655. Demirbaş Hc, Çelik S, İlhan İÖ, Doğan YB. An examination of suicide probability in alcoholic in-patients. *Alcohol and Alcoholism*. 2003;38(1):67-70.
656. Aaltonen KI, Isometsa E, Sund R, Pirkola S. Risk factors for suicide in depression in Finland: first-hospitalized patients followed up to 24 years. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(2):154-63.
657. Park SY, Oh MK, Lee BS, Kim HG, Lee WJ, Lee JH, et al. The Effects of Alcohol on Quality of Sleep. *Korean journal of family medicine*. 2015;36(6):294-9.
658. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Robert J, Antunez E, Cofan M, Cardenal C, et al. High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000;93(7):449-56.
659. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Koeter M, van den Brink W. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *European addiction research*. 2010;16(4):202-7.
660. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9752):1558-65.

661. Smith PH, Homish GG, Leonard KE, Cornelius JR. Women ending marriage to a problem drinking partner decrease their own risk for problem drinking. *Addiction*. 2012;107(8):1453-61.
662. Anderson P, Baumberg B. El alcohol en Europa. Una perspectiva de salud pública. Informe para la Comisión. 2006.
663. Alcohol P. Informe de la comisión clínica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.
664. Brecklin LR. The role of perpetrator alcohol use in the injury outcomes of intimate assaults. *Journal of family violence*. 2002;17(3):185-97.
665. World-Health-Organization. WHO Multi-country Study on Women's Health and Domestic Violence against Women: initial results on prevalence, health outcomes and women's responses. 2005.
666. Cunradi CB, Caetano R, Schafer J. Alcohol-related problems, drug use, and male intimate partner violence severity among US couples. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2002;26(4):493-500.
667. European-Alcohol-and-Health-Forum, editor Alcohol, work and productivity. Scientific Opinion of the Science Group of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum Commission; 2011; Brussels, European.
668. Maffli E, Zumbrunn A. Alcohol and domestic violence in a sample of incidents reported to the police of Zurich City. *Substance use & misuse*. 2003;38(7):881-93.
669. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJ. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. 2004.
670. Lema L, Varela M, Duarte C. Influencia familiar y social en el consumo de alcohol en jóvenes universitarios. *Salud pública*. 2011.
671. Schultz AB, Chen CY, Edington DW. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(5):365-78.
672. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2006;23(6):417-20.
673. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9417):1277-81.
674. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014;127(4):311-8.
675. Botella Romero F, Alfaro Martínez J. Efectos nutricionales del alcohol. *Nutrición clínica en medicina*. 2010;1:28-41.
676. Alvisa-Negrín J, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, García-Valdecasas-Campelo E, Valls MRA, Pelazas-González R, et al. Osteopenia in alcoholics: effect of alcohol abstinence. *Alcohol & Alcoholism*. 2009;44(5):468-75.
677. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *The New England journal of medicine*. 2009;361(1):62-72.
678. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *The Lancet Oncology*. 2006;7(2):149-56.
679. Pirastu R, Biggeri A, Comba P. [International Agency for Research on Cancer Monographs (IARC)]. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*. 2008;30(1):83-4; author reply 6-7.

680. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *International journal of cancer*. 2006;119(4):884-7.
681. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
682. Rastogi S, Rodriguez JJ, Kapur V, Schwarz ER. Why do patients with heart failure suffer from erectile dysfunction? A critical review and suggestions on how to approach this problem. *International journal of impotence research*. 2005;17 Suppl 1:S25-36.
683. Puttonen S, Viitasalo K, Harma M. Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiology international*. 2011;28(6):528-35.
684. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today*. 1994;15(2):74-80.
685. Moore RD, Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease. A review. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(4):242-67.
686. Shiri R, Koskimaki J, Hakama M, Hakkinen J, Huhtala H, Tammela TL, et al. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 2004;16(5):389-94.
687. Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, van Mechelen W, Lips P, Kemper HC. Smoking and quantitative ultrasound parameters in the calcaneus in 36-year-old men and women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(9):735-41.
688. Nicolosi A, Moreira ED, Jr., Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology*. 2003;61(1):201-6.
689. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *European urology*. 2002;41(3):298-304.
690. Moreira ED, Jr., Bestane WJ, Bartolo EB, Fittipaldi JA. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2002;120(2):49-54.
691. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. 2003;139(3):161-8.
692. Lee AC, Ho LM, Yip AW, Fan S, Lam TH. The effect of alcohol drinking on erectile dysfunction in Chinese men. *International journal of impotence research*. 2010;22(4):272-8.
693. Scivoletto S, Tsuji RK, Abdo CH, Queiroz S, Andrade AG, Gattaz WF. Relação entre consumo de drogas e comportamento sexual de estudantes de 2o grau de São Paulo. *. Bras Psiquiatr*. 1999:87-94.
694. Dingemans J, Hoever P. Absence of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between almorexant and warfarin in healthy subjects. *Drugs in R&D*. 2013;13(2):145-51.
695. Leslie SJ, Atkins G, Oliver JJ, Webb DJ. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;76(4):365-70.
696. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hellstrom WJ, Bowden CH, Didonato K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9(4):1122-33.



697. Silva C, Toffoletto O, Galvao LA, Ferreira P, Barros J, Massud, et al. Repercusión cardiovascular, con y sin alcohol, del carbonato de lodenafila, un nuevo inhibidor de la PDE5. . *Bras Cardiol.* 2010;94:160-7.
698. Kim BH, Yi S, Kim J, Lim KS, Kim KP, Lee B, 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):1234-43.
699. Lorenzo-Gomez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: Salamanca©. CdIdCAUd, editor. Guía de buenas prácticas en investigación. Salamanca. España.: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©. 2015. p. pp 41-53.
700. Daig I, Heinemann LA, Kim S, Leungwattanakij S, Badia X, Myon E, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. Health and quality of life outcomes. 2003;1(1):77.
701. Londoño Pérez C, Rodríguez Rodríguez I, Gantiva Díaz CA. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. . *Diversitas: Perspectivas en Psicología.* 2011;7(2):281-91.
702. Lorenzo-Gomez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . Guía de buenas prácticas en investigación C d I d C A U. 2015;41-43.
703. Stief CG, Bahren W, Scherb W, Gall H. Primary erectile dysfunction. *The Journal of urology.* 1989;141(2):315-9.
704. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction.* 2010;105(5):817-43.
705. Inaba D, Cohen W. Oregon: CNS productions; 2007.
706. Correa M. Los inhibidores de las fosfodiesterasas en el tratamiento de la disfunción sexual eréctil. . *Rev Cuv Med Mil.* 2010;39:255-64.
707. Allen MS, Walter EE. Health-Related Lifestyle Factors and Sexual Dysfunction: A Meta-Analysis of Population-Based Research. *J Sex Med.* 2018;15(4):458-75.
708. Arackal BS, Benegal V. Prevalence of sexual dysfunction in male subjects with alcohol dependence. *Indian journal of psychiatry.* 2007;49(2):109-12.
709. Pandey AK, Sapkota N, Tambi A, Shyangwa PM. Clinico-demographic profile, sexual dysfunction and readiness to change in male alcohol dependence syndrome inpatients in a tertiary hospital. *Nepal Medical College journal : NMCJ.* 2012;14(1):35-40.
710. Dissiz M, Oskay UY. Evaluation of sexual functions in Turkish alcohol-dependent males. *J Sex Med.* 2011;8(11):3181-7.
711. Jensen SB, Gluud C. Sexual dysfunction in men with alcoholic liver cirrhosis. A comparative study. *Liver.* 1985;5(2):94-100.
712. Farkas GM, Rosen RC. Effect of alcohol on elicited male sexual response. *Journal of studies on alcohol.* 1976;37(3):265-72.
713. Cheng JY, Ng EM, Chen RY, Ko JS. Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *International journal of impotence research.* 2007;19(4):343-52.
714. Grinshpoon A, Margolis A, Weizman A, Ponizovsky AM. Sildenafil citrate in the treatment of sexual dysfunction and its effect on quality of life in alcohol dependent men: preliminary findings. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire).* 2007;42(4):340-6.

715. Prieto Castro R, Campos Hernández P, Robles Casilda R, Ruíz García J, Requena Tapia MJ. Epidemiología de la disfunción eréctil: Factores de riesgo. *Archivos Españoles de Urología* (Ed impresa). 2010;63:637-9.
716. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *The New England journal of medicine*. 2007;357(8):762-74.
717. Hertzberg A, Ekman SL. 'We, not them and us?' Views on the relationships and interactions between staff and relatives of older people permanently living in nursing homes. *Journal of advanced nursing*. 2000;31(3):614-22.
718. Instituto-Nacional-de-Estadística. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Madrid2017.
719. Oelke M, Wagg A, Takita Y, Buttner H, Viktrup L. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged  $\geq 75$  years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU international*. 2017;119(5):793-803.
720. Moreira ED, Jr., Kim SC, Glasser D, Gingell C. Sexual activity, prevalence of sexual problems, and associated help-seeking patterns in men and women aged 40-80 years in Korea: data from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB). *J Sex Med*. 2006;3(2):201-11.
721. Moreira Junior ED, Glasser D, Santos DB, Gingell C. Prevalence of sexual problems and related help-seeking behaviors among mature adults in Brazil: data from the global study of sexual attitudes and behaviors. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2005;123(5):234-41.
722. Koskimaki J, Hakama M, Huhtala H, Tammela TL. Effect of erectile dysfunction on frequency of intercourse: a population based prevalence study in Finland. *The Journal of urology*. 2000;164(2):367-70.
723. Lee CP, Chiu YW, Chu CL, Chen Y, Jiang KH, Chen JL, et al. A reliability generalization meta-analysis of coefficient alpha and test-retest coefficient for the aging males' symptoms (AMS) scale. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2016;19(4):244-53.
724. Delhez M, Hansenne M, Legros JJ. [Testosterone and depression in men aged over 50 years. Andropause and psychopathology: minimal systemic work-up]. *Annales d'endocrinologie*. 2003;64(2):162-9.
725. Panach-Navarrete J, Martinez-Jabaloyas JM. The influence of comorbidities on the aging males' symptoms scale in patients with erectile dysfunction. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2017;20(3):146-52.
726. Nettleship JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH. Testosterone and coronary artery disease. *Frontiers of hormone research*. 2009;37:91-107.
727. Rochira V, Zirilli L, Madeo B, Balestrieri A, Granata AR, Carani C. Sex steroids and sexual desire mechanism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(3 Suppl):29-36.
728. Liu P, Li W, Li ZH, Qian DW, Guo JM, Shang EX, et al. Comparisons of pharmacokinetic and tissue distribution profile of four major bioactive components after oral administration of Xiang-Fu-Si-Wu Decoction effective fraction in normal and dysmenorrhoeal symptom rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;154(3):696-703.
729. Tzakis AG, Nunnellely MJ, Tekin A, Buccini LD, Garcia J, Uchida K, et al. Liver, pancreas and kidney transplantation for the treatment of Wolcott-Rallison syndrome.

- American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2015;15(2):565-7.
730. Ho AM, Geske JR, Bakalkin G, Winham SJ, Karpyak VM. Correlations between sex-related hormones, alcohol dependence and alcohol craving. Drug and alcohol dependence. 2019;197:183-90.
731. Iturriaga H, Valladares L, Hirsch S, Devoto E, P'Erez C, Bunout D, et al. Effects of abstinence on sex hormone profile in alcoholic patients without liver failure. J Endocrinol Invest. 1995;18(8):638-44.
732. Erol A, Ho AM, Winham SJ, Karpyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. Addiction biology. 2019;24(2):157-69.
733. Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. Annu Rev Med. 2003;54:153-68.
734. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. Addiction. 2009;104(12):1981-90.
735. Cuellar de Leon AJ, Ruiz Garcia V, Campos Gonzalez JC, Perez Hoyos S, Brotons Multo F. [Prevalence erectile dysfunction in patients with hypertension]. Med Clin (Barc). 2002;119(14):521-6.
736. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. The New England journal of medicine. 1990;323(1):27-36.
737. Clavijo RI, Miner MM, Rajfer J. Erectile Dysfunction and Essential Hypertension: The Same Aging-related Disorder? Rev Urol. 2014;16(4):167-71.
738. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. 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):569-74; discussion 74-5.
739. Michal V, Pospichal J. Phalloarteriography in the diagnosis of erectile impotence. World journal of surgery. 1978;2(2):239-48.
740. Azadzoi KM, Saenz de Tejada I. Diabetes mellitus impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. The Journal of urology. 1992;148(5):1587-91.
741. Vardi Y, Sprecher E, Kanter Y, Livne PM, Hemli JA, Yarnitsky D. Polyneuropathy in impotence. International journal of impotence research. 1996;8(2):65-8.
742. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003;26(2):409-14.
743. Aslan Y, Sezgin T, Tuncel A, Tekdogan UY, Guler S, Atan A. Is type 2 diabetes mellitus a cause of severe erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome? Urology. 2009;74(3):561-4.
744. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. Diabetologia. 2004;47(11):1914-23.
745. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. Mayo Clinic proceedings. 2012;87(9):843-52.
746. Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later (the Rancho Bernardo Study). The American journal of cardiology. 2005;96(12b):3m-7m.

747. Huang Y, Li Y, Zheng S, Yang X, Wang T, Zeng J. Moderate alcohol consumption and atherosclerosis : Meta-analysis of effects on lipids and inflammation. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(21-22):835-43.
748. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *The Journal of urology*. 2004;172(1):255-8.
749. Gokkaya SC, Ozden C, Levent Ozdal O, Hakan Koyuncu H, Guzel O, Memis A. Effect of correcting serum cholesterol levels on erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008;42(5):437-40.
750. Baspinar O, Bayram F, Korkmaz S, Aksu M, Kocer D, Dizdar OS, et al. The effects of statin treatment on adrenal and sexual function and nitric oxide levels in hypercholesterolemic male patients treated with a statin. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(6):1452-61.
751. Zhang Z, Tang L, Yu W, Chen Y, Dai YT. Improvement in erectile function in a rat model of high cholesterol diet-induced atherosclerosis by atorvastatin in a manner that is independent of its lipid-lowering property. *Andrologia*. 2017;49(9).
752. Chitale K, Kupelian V, Subak L, Wessells H. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and research priorities. *The Journal of urology*. 2009;182(6 Suppl):S45-50.
753. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *The FEBS journal*. 2009;276(20):5755-67.
754. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:95-105.
755. Hata Y, Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2000;7(4):177-97.
756. Foerster M, Marques-Vidal P, Gmel G, Daepfen JB, Cornuz J, Hayoz D, et al. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *The American journal of cardiology*. 2009;103(3):361-8.
757. Hansel B, Kontush A, Bruckert E. Is a cardioprotective action of alcohol a myth? *Current opinion in cardiology*. 2012;27(5):550-5.
758. Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13(4):385-8.
759. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diabetes & vascular disease research*. 2007;4(1):32-8.
760. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sexual medicine reviews*. 2018;6(2):242-52.
761. Walsh PC, Donker PJ. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight into Etiology and Prevention. *The Journal of urology*. 2017;197(2s):S165-s70.
762. Tian D, Wang XY, Zong HT, Zhang Y. Efficacy and safety of short- and long-term, regular and on-demand regimens of phosphodiesterase type 5 inhibitors in treating erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:405-12.
763. He Q, Liao B-H, Xiao K-W, Zhou L, Feng S-J, Li H, et al. Is there a relationship between phosphodiesterase type 5 inhibitors and biochemical recurrence after radical

- prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2018;50(12):2113-21.
764. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *European urology*. 2012;62(2):273-86.
765. Clavell-Hernandez J, Wang R. PDE-5 inhibitors should be used post radical prostatectomy as erection function rehabilitation? | Opinion: No. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2017;43(3):390-3.
766. Bobo JK, McIlvain HE, Lando HA, Walker RD, Leed-Kelly A. Effect of smoking cessation counseling on recovery from alcoholism: findings from a randomized community intervention trial. *Addiction*. 1998;93(6):877-87.
767. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior genetics*. 1995;25(2):95-101.
768. Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male sexual function and smoking. *Sexual medicine reviews*. 2016;4(4):366-75.
769. McVARY KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1624-32.
770. Tengs TO, Osgood ND. The link between smoking and impotence: two decades of evidence. *Preventive medicine*. 2001;32(6):447-52.
771. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? *Asian journal of andrology*. 2015;17(1):5-10.
772. Chew KK. Alcohol consumption and male erectile dysfunction: an unfounded reputation for risk? *J Sex Med*. 2009;6(8):2340.
773. McKee SA, Falba T, O'Malley SS, Sindelar J, O'Connor PG. Smoking status as a clinical indicator for alcohol misuse in US adults. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):716-21.
774. He J, Reynolds K, Chen J, Chen C-S, Wu X, Duan X, et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction among Chinese men without clinical vascular disease. *American journal of epidemiology*. 2007;166(7):803-9.
775. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Preventive medicine*. 2000;30(4):328-38.
776. Mirone V, Imbimbo C, Bortolotti A, Di Cintio E, Colli E, Landoni M, et al. Cigarette smoking as risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian epidemiological study. *European urology*. 2002;41(3):294-7.
777. Tostes RC, Carneiro FS, Lee AJ, Giachini FR, Leite R, Osawa Y, et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation. *J Sex Med*. 2008;5(6):1284-95.
778. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Rhodes T, et al. Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study. *American journal of epidemiology*. 2005;161(4):346-51.