

NUESTRA EXPERIENCIA CLÍNICA CON EL USO DEL CITRATO DE SILDENAFILO PARA TRATAR LA DISFUNCIÓN ERECTIL

O. BRICEÑO MAYZ, S. EGOZCUE VILARASAU, A. PUIGVERT MARTINEZ,
J.M^a POMEROL MONSENY

Servicio de Andrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

PALABRAS CLAVE:

Citrato de Sildenafil. Disfunción eréctil. 5-fosfodiesterasa.

KEY WORDS:

Sildenafil. Erectile dysfunction. 5-phosphodiesterase.

Actas Urol Esp. 23 (10): 859-863, 1999

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la respuesta y los efectos secundarios al tratamiento con Citrato de Sildenafil en aquellos pacientes diagnosticados de disfunción eréctil candidatos a esta opción terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se evalúan 180 pacientes quienes consultaron a nuestro servicio entre noviembre de 1998 y febrero de 1999 por disfunción eréctil y se les indicó citrato de sildenafil. La respuesta fue evaluada subjetivamente, según lo referido por el paciente al comparar su calidad de vida antes y después de utilizar el fármaco.

RESULTADOS: De los 180 pacientes que se les indicó el citrato de sildenafil lo iniciaron 144 (77%). De éstos el 64% manifestó una respuesta positiva con respecto a la calidad eréctil y capacidad de penetración, mientras el 36% no presentó respuesta alguna.

El 26% manifestó algún efecto adverso al tratamiento, no obstante el 97% no lo abandonó por este motivo.

CONCLUSIONES: En 180 pacientes diagnosticados de disfunción eréctil de etiología diversa encontramos que dos de cada tres responden al *Sildenafil*. Uno de cada cuatro manifestó alguna sintomatología adversa, pero casi ninguno lo suspendió por este motivo.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the response and adverse effects to treatment with Sildenafil in those patients with an erectile dysfunction who, according to our protocol, were considered as candidates for this therapeutic option.

MATERIALS AND METHODS: We reviewed the clinical histories of 180 patients seen in our service from November 1998 to February 1999 as a result of an erectile dysfunction.

Those patients in whom the use of Sildenafil was not contraindicated were prescribed this product at doses of 50 mg.

The response to treatment was subjectively evaluated based on the option of the patient when comparing his quality of life before and after treatment.

RESULTS: Out of 180 patients, 144 started treatment as indicated. Of these, 67% expressed a positive response, while 33% did not respond to treatment. Adverse effects were noticed by 26% of patients, but in 97% of them they were not severe enough to withdraw the medication.

CONCLUSIONS: Two-thirds of 144 patients with erectile dysfunctions of heterogeneous origin responded positively to treatment with Sildenafil. One fourth of them reported some sort of adverse effect, but almost none of them stopped the medication for this reason.

Hasta muy recientemente las únicas alternativas terapéuticas que podían ofrecerse a los pacientes afectos de disfunción eréctil eran las siguientes: psicoterapia, fármacos vasoactivos administrados por vía intracavernosa o intrauretral, mecanismos de erección por vacío e implante de prótesis peneanas. Estos tratamientos, agresivos, aparatosos o irreversibles, no eran aceptados inicialmente por muchos pacientes y otros los abandonaban al poco tiempo de haberlos utilizado. Junto a los tratamientos citados, se habían empleado algunos por vía oral, entre los que cabe destacar, el clorhidrato de yohimbina, la trazodona y la arginina. No obstante, la buena respuesta a estos tratamientos en un bajo porcentaje de pacientes era difícil de diferenciar del puro efecto placebo, que se aprecia entre el 10-30% de las ocasiones.

A partir de las primeras publicaciones sobre el citrato de sildenafil, en las que se demostró un alto índice de efectividad de este fármaco, éste pasó a constituir una esperanza para tratar por vía oral, a demanda y con pocos efectos adversos a un gran número de pacientes afectos de disfunción eréctil con diferentes causas¹⁻³.

El citrato de sildenafil es un potente inhibidor de la 5-fosfodiesterasa que se halla fundamentalmente en el tejido cavernoso. Los conocimientos actuales indican que en la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos, necesaria para la erección peneana, participa un mecanismo no adrenérgico no colinérgico mediado por el óxido nítrico (NO), un mensajero lábil. El NO es liberado por las neuronas, células endoteliales y posiblemente por el músculo liso de los cuerpos cavernosos, en respuesta a la estimulación sexual. Tras difundirse a las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos es capaz de estimular la acción de una proteína enzimática ubicada en el citosol celular, la guanilato ciclase, para formar un segundo mensajero, el guanosin monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc es hidrolizado por la acción de la alfa 5-fosfodiesterasa a nivel del cuerpo cavernoso. Aun cuando no se conoce con exactitud la forma en la que la concentración de GMPc inducida por el NO en el cuerpo cavernoso favorece la relajación del músculo liso, esta se vería favorecida por la inhibición de la acción de la 5-fosfodiesterasa inducida por el Citrato de Sildenafil⁴⁻⁶.

El citrato de sildenafil, comercializado en la actualidad únicamente con el nombre de Viagra (Pfizer in) se presenta en las dosis de 25, 50 y 100 mg. Se aconseja su administración 1 hora antes de la actividad sexual, evitando que coincida con comidas copiosas o con excesiva ingesta de alcohol.

El objetivo del presente estudio fue valorar la respuesta del citrato de sildenafil en pacientes afectos de disfunción eréctil por diferentes etiologías, la aceptación del fármaco por los pacientes, la dosis adecuada para cada uno de ellos y la posible presencia de efectos adversos. Igualmente se correlacionó la respuesta al fármaco con el resultado de las metodologías diagnósticas y terapéuticas realizadas previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo comprendido entre noviembre de 1998 y febrero de 1999 fueron seleccionados en el Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert 180 pacientes afectos de disfunción eréctil con un tiempo medio de evolución del proceso de 3 años¹⁻¹⁰ y una edad media de 56 años (26-75) a los que se les había practicado alguna de las siguientes metodologías diagnósticas hasta diferenciar al menos entre etiología orgánica o psicógena: anamnesis, exploración física, analítica sanguínea, objetivación de la erección con o sin inyección intracavernosa de fármacos vasoactivos (20 mcgr PGE1) y asociado o no a estímulo erótico visual, estudio de tumescencia y rigidez peneanas durante tres noches mediante Rigiscan, eco Doppler, cavernosometría y valoración psicológica. El periodo de inicio fue noviembre de 1998 por ser éste el momento en que el citrato de sildenafil comenzó a comercializarse en el país.

Una vez valoradas las posibles contraindicaciones para el tratamiento con sildenafil (Viagra, Pfizer) se indicó este fármaco a todos los pacientes. Inicialmente, y con el objetivo de valorar la respuesta y adaptar la dosis se les recetó 4 comprimidos. Si no obtuvieron una respuesta adecuada con la dosis mínima indicada en un mínimo de dos ocasiones, se aconsejó el aumento progresivo de la dosis hasta un máximo de 100 mg por vez, en aquellos pacientes en quienes se determinó alteraciones de la función renal y/o hepática, pacientes por encima de la séptima década de la vida o

en aquellos pacientes medicados con fármacos que utilicen la vía metabólica del citocromo P450, se indicó iniciar el tratamiento con 25 mg de sildenafilo. Se aconsejó la administración del fármaco por vía oral una hora antes del deseo de actividad sexual, intentando no coincidir con comidas copiosas o excesiva ingesta de alcohol. A todos los pacientes se les administró un diario para anotar la respuesta al fármaco, así como las posibles incidencias y efectos adversos. Cuando los pacientes no acudieron a la consulta se les llamó por teléfono para recabar la información. A muchos pacientes se les proporcionó el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), no obstante, para esta primera valoración se optó por utilizar la apreciación subjetiva del paciente.

RESULTADOS

Entre los 180 pacientes se practicó test de inyección con drogas vasoactivas en 145 casos (81%) y Rigiscan en 70 casos (39%). A un menor número de pacientes se les realizó eco-

Doppler color y cavernosometría. El resultado de estos estudios permitió catalogar a 116 pacientes (64%) como psicógenos y a 40 (22%) como orgánicos. De los 180 pacientes, 24 (13%) fueron catalogados como de origen mixto (Fig. 1).

A 129 pacientes (72%) se les indicó iniciar el tratamiento con 50 mg de sildenafilo. A 43 (24%) con 100 mg y a 8 (4%) con 25 mg (Fig. 2).

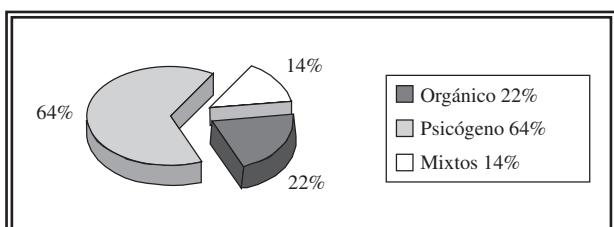


FIGURA 1. Orientación etiológica de la Disfunción Eréctil.

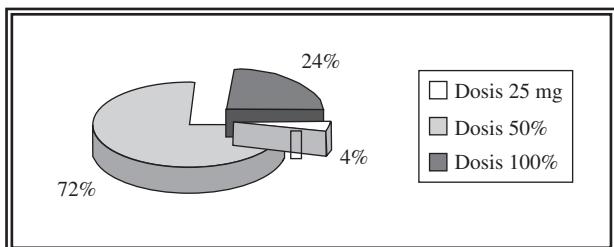


FIGURA 2. Concentración indicada de citrato de sildenafilo.

Ciento cuarenta y cuatro pacientes (80%) de los 180 a quienes se les indicó el citrato de sildenafilo habían iniciado el tratamiento en el momento de la recogida de datos. Treinta y seis pacientes (20%) no habían adquirido el fármaco por algún motivo. Entre ellos, 17 (47%) no lo utilizaron por “temor” y 18 (50%) por “falta de motivación”. Sólo un paciente (< 2%) no lo adquirió por “coste elevado”.

De los 144 pacientes que iniciaron el tratamiento, 123 (86%) lo hicieron con 50 mg, 11 (8%) con 100 mg y 10 (7%) con 25 mg.

De la totalidad de 144 pacientes, 92 (64%) tuvieron una respuesta positiva al fármaco (rigidez peneana suficiente para la penetración). Sesenta y un pacientes (64%) respondieron a 50 mg, 25 pacientes (26%) a 100 mg y 6 pacientes (10%) a 25 mg, mientras que 52 pacientes (36%) no respondieron (Figs. 3 y 4).

Ochenta y seis pacientes (60%) del total de los 144 que iniciaron el tratamiento fueron catalogados como psicógenos, presentando una buena respuesta al fármaco un total de 62 pacientes (72%). Un total de 43 pacientes (69%) respondieron a 50 mg., 13 pacientes (21%) a 100 mg. y 6 pacientes (10%) a 25 mg. (Fig. 5).

Del total de pacientes que iniciaron el tratamiento con sildenafilo, 47 (33%) fueron orientados como orgánicos. De éstos respondieron al fármaco 30 pacientes (64%), de los cuales 18 (60%) respondieron a 50 mg y 12 (40%) a 100 mg (Fig. 6).

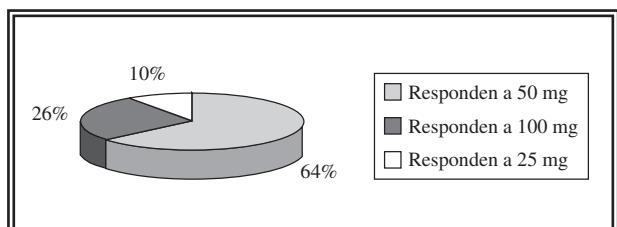


FIGURA 3. Respuesta al citrato de sildenafilo según la dosis.

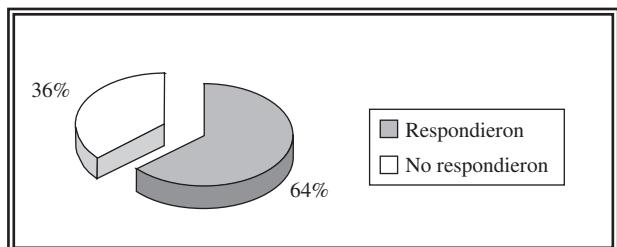


FIGURA 4. Respuesta al citrato de sildenafilo.

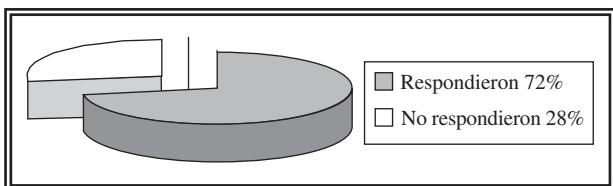


FIGURA 5. Respuesta de los pacientes psicógenos al citrato de sildenafil.

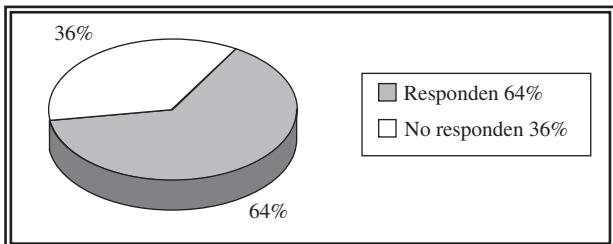


FIGURA 6. Respuesta de los pacientes orgánicos al citrato de sildenafil.

De los 144 pacientes que iniciaron tratamiento con sildenafil, 98 (68%) fueron sometidos a inyección intravenosa de drogas vasoactivas, presentaron una buena respuesta 69 pacientes (70%), mientras que 29 (30%) no respondieron (Fig. 7).

De los 69 pacientes que respondieron a la administración de drogas vasoactivas, cuarenta y cuatro (64%) también lo hicieron a sildenafil, mientras que 25 (36%) no respondieron a este.

Veintinueve pacientes (30%) no respondieron a drogas intracavernosas. De estos, 14 pacientes (48%) presentaron buena respuesta al sildenafil.

Quince pacientes (15%) no respondieron a sildenafil ni a la administración de drogas vasoactivas intracavernosas.

Catorce pacientes (32%) de los cuarenta y cuatro que respondieron a sildenafil y a drogas vasoactivas intracavernosas prefirieron a estas últimas como tratamiento a su problema de disfunción eréctil, por considerar que la erección conseguida con autoinyección era de mejor calidad.

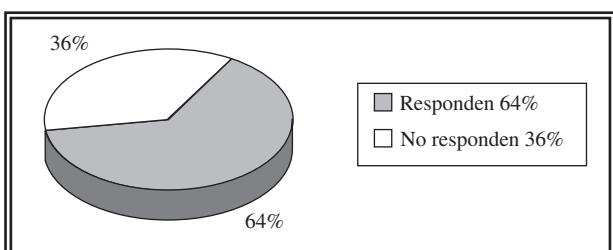


FIGURA 7. Respuesta a la inyección intracavernosa con PGE1.

En nuestra serie encontramos un total de 48 (27%) pacientes diabéticos de los cuales respondieron adecuadamente al fármaco 24 (50%). Tuvimos 38 (21%) pacientes hipertensos, respondiendo el 54% de los mismos (21 pacientes).

De los pacientes que iniciaron el tratamiento, 37 (26%) manifestaron algún efecto adverso atribuido al fármaco. Catorce pacientes (38%) refirieron rubor facial, ocho (22%) cefalea y 8 (22%) se quejaron de algún trastorno de la visión. El 18% manifestó trastornos varios. El 97% de estos pacientes manifestaron que los síntomas no eran lo suficientemente severos como para suspender el tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados revelados por numerosos ensayos clínicos indican que el citrato de sildenafil es efectivo en cerca del 74% de los pacientes que por distintas causas presentaron disfunción eréctil⁷.

En este mismo sentido trabajos orientados a determinar la eficacia del sildenafil en grupos específicos de riesgo para disfunción eréctil como diabéticos, hipertensos y secundarios a cirugía pelviana radical reflejan niveles de éxito cercanos a 56%, 70% y 80% respectivamente^{8,9}.

Igualmente éstos trabajos orientan en el sentido de la respuesta dosis dependiente que tiene el sildenafil, así como la relación con el grado de severidad de la disfunción objetiva mediante IIEF. Los mejores resultados fueron obtenidos con la concentración de 100 mg. La dosis de 50 mg fue más efectiva que la de 25 mg. Todas ellas fueron bien toleradas¹⁰.

Concretamente en nuestro trabajo encontramos que el 64% de los pacientes respondieron al fármaco. Pacientes diabéticos, hipertensos y post operadas por indicación oncológica respondieron en 50%, 54% y 25% respectivamente.

En nuestra serie la respuesta observada fue independiente de la dosis empleada. Nuestros pacientes respondieron mejor a la dosis de 50 mg. (64%).

Mucho se ha argumentado sobre los posibles, variados y numerosos efectos secundarios atribuibles al uso del Citrato de Sildenafil. Si bien en nuestro estudio un importante número de pacientes, 37 en total (26%) manifestaron algún efecto secundario que podía ser relacionada con el fármaco, casi la totalidad (97%) de ellos dijeron que éstos no eran lo suficientemente molestos como para suspender el tratamiento. El síntoma más frecuentemente presentado por los pacientes fue rubor facial en 14 (38%) seguido de cefalea en 8 pacientes (22%).

y trastornos de la visión en 8 pacientes (22%), ocho pacientes manifestaron sintomatología oftalmológica pero sólo en uno había relación con trastornos en la percepción de los colores.

Nuestros resultados, en lo que a efectos secundarios atribuibles al fármaco se refiere, son esencialmente coincidentes con los observados en un importante estudio multicéntrico que agrupó a más de 3.700 pacientes¹¹. Es constante el bajo índice de abandono mostrado por los pacientes tratados con sildenafilo.

Es necesario destacar el hecho de que 144 pacientes (80%) de los 180 a los que inicialmente se les había indicado el tratamiento con citrato de sildenafilo iniciaron el mismo. 36 pacientes (20%) evitaron la terapia aduciendo 17 (47%) "el temor" que les producía la idea de utilizar el fármaco. 18 pacientes (50%) justificaron tal decisión en una "falta de motivación" que resulta cuestionable, sobre todo si tomamos en cuenta que cada uno de los 180 pacientes se sometió a una larga lista de espera para ser evaluados por primera vez, así como a estudios diagnósticos dependiendo de cada caso, incluyendo períodos de ingreso hospitalario en el caso de requerir Rigiscan y procedimientos de mínima invasión como en el caso de cavernosometría e inyección intracavernosa diagnóstica, así como a un número variable de visitas concertadas. Todo esto nos llevaría a pensar en un grupo de pacientes "altamente motivados" en la resolución de su problema en contraste con la "falta de motivación" argumentada por el 50% de los pacientes que decidieron no iniciar el tratamiento. Podríamos pensar de una manera razonablemente justificada en que una importante proporción de esos pacientes "poco motivados" realmente estarían ocultando su "miedo" al potencial peligro que representaría el fármaco para su salud, aún cuando siempre se explicó durante su evaluación en el consultorio que eran candidatos a ser tratados con citrato de sildenafilo con un muy razonable margen de seguridad. Esta realidad del mercado español es diametralmente opuesta a realidades observadas en otros mercados como el norteamericano. A esta situación ha contribuido sin ninguna duda y de manera determinante la forma en que los medios de comunicación crearon un flujo de opinión en los días previos a la autorización de la comercialización del fármaco en España.

El hecho de que el citrato de sildenafilo no hubiera sido incluido dentro de los productos farmacológicos contemplados por el sistema de seguridad social

hizo temer en principio por su comercialización. Llama la atención que en esta serie, de los 36 pacientes que no iniciaron el tratamiento por causas varias, sólo uno argumentó lo elevado del coste del fármaco.

En esta serie 98 pacientes fueron sometidos a inyección intracavernosa con PGE1 en dosis de 20 ug como método diagnóstico o terapéutico. El 70% de ellos respondió satisfactoriamente a este fármaco mientras que el 60% de ellos respondieron al citrato de sildenafilo. El 64% de los pacientes respondieron a ambos fármacos, porcentaje similar de respuesta al sildenafilo conseguido por los 144 pacientes que conformaron esta serie.

REFERENCIAS

1. BUDENHOLZER B: Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; Sep. 3, **339 (10)**: 701-703.
2. PRICE DE, GINGELL JC, GEPI-ATTEES: Study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med* 1988; Oct. **15 (10)**: 821-825.
3. DERRY FA, et al.: Efficacy and safety of oral sildenafil (viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology* 1988; Dec. **51 (6)**: 1.629-1.633.
4. BURNETT AL: Role of nitric acid in the physiology of erection. *Biol Reprod* 1995; **52**: 485-489.
5. BURNETT AL: Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; **157**: 320-324.
6. IGNARRO LJ, LIPPTON H, EDWARDS JC, et al.: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of s-nitrosotriols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; **218 (3)**: 739-749.
7. PADMA-NATHAN H, STEERS MD, WICKER PA: Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a doble-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Int J Clin Pract* 1998; Sep. **52 (6)**: 375-379.
8. RENDELL MS, RAJLER J, WICKER PA: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; Feb. 3, **281 (5)**: 421-426.
9. ZIPPE CD, KEDIA AW, KEDIA K, NELSON DR: Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate. *Urology* 1988; Dec. **52 (6)**: 963-966.
10. MARKS LS, DUDA C, DOREY FJ, MACAIRAN MAC: Treatment of erectile dysfunction with sildenafil. *Urology* 1999; Jan. **53 (1)**: 19-24.
11. MORALES A, GINGELL C, COLLINS M: Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impotent Res* 1998; Jun **10 (2)**: 69-73.

Dr. Oscar Briceño Mayz
Servicio de Urología. Fundació Puigvert
Cartagena 340-350 - 08025-Barcelona
(Trabajo recibido el 18 de Junio de 1999)