

Hipertensión arterial, medicación antihipertensiva y disfunción eréctil: una perspectiva basada en la evidencia

In memoriam Professor Doutor Alexandre Moreira

M. Mas

Departamento de Fisiología y Centro de Estudios Sexológicos (CESEX). Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. Canarias. España.

RESUMEN

Introducción: La disfunción eréctil (DE) es frecuente en la hipertensión arterial (HTA) y se suele atribuir también al uso de la medicación antihipertensiva, especialmente a los diuréticos y bloqueadores beta. Ello puede afectar de manera negativa al cumplimiento terapéutico.

Objetivos: Analizar, mediante procedimientos de revisión sistemática, las pruebas sobre: *a*) concurrencia de DE y HTA; *b*) frecuencia de DE en sujetos hipertensos con o sin medicación, en comparación con la de normotensos; *c*) incidencia de DE asociada con el uso de diferentes clases de antihipertensivos documentada por estudios controlados con placebo; *d*) mecanismo patogénico de la DE del sujeto hipertenso, y *e*) efectividad de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) en los sujetos hipertensos y sus posibles interacciones con la medicación antihipertensiva.

Métodos: Revisión detallada de las publicaciones primarias con criterios de búsqueda definidos mediante el uso PubMed, Cochrane Controlled Trials Register y las referencias de los artículos consultados. Evaluación crítica de la calidad de los datos. Normalización de los datos para su comparación.

Resultados y conclusiones: *a*) La HTA multiplica el riesgo de presentar DE de 1,5 a 3 veces; *b*) la principal diferencia en la prevalencia de DE se observa entre los normotensos y los hipertensos, reciban o no medicación; la diferencia entre estas 2 subpoblaciones de hipertensos es menor; *c*) no se observa una asociación clara entre la toma de ninguna de las clases de antihipertensivos y la incidencia de DE; algunos de dichos fármacos (especialmente los antagonistas de los receptores de la angiotensina II) pueden tener efecto beneficiosos en ésta; *d*) la HTA y la DE comparten mecanismos patogénicos, como la disfunción endotelial y/o la disregulación del músculo liso vascular y caver-noso, y *e*) los inhibidores de la PDE5 son efectivos y seguros en los hipertensos y no interfieren con la mayoría de los tratamientos antihipertensivos. Hay interacciones potencialmente problemáticas con los

bloqueadores α_1 que restringen su asociación.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Medicación antihipertensiva. Disfunción eréctil. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

ABSTRACT

Hypertension, antihypertensive drugs, and erectile dysfunction: an evidence-based perspective

Background: Erectile dysfunction (ED) is frequent in hypertensive men. Antihypertensive drugs, especially diuretics and β -blockers, have often been reported to be ED inducers, which can lead to non-compliance with medication.

Objectives: To perform a systematic review to analyze the available evidence on (1) epidemiological data on the association between ED and high blood pressure; (2) the prevalence of ED in hypertensive men with or without antihypertensive medication compared with normotensive controls; (3) the incidence of ED associated with the use of the major classes of antihypertensive drugs found in placebo-controlled trials; (4) the pathogenetic mechanisms of ED in hypertensive men; (5) the efficacy and safety of phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in hypertensive patients and their possible interactions with antihypertensive medications.

Methods: We performed a comprehensive review of primary publications using defined search criteria. The main sources were the databases of PubMed and the Cochrane Controlled Trials Register and the references listed in the articles examined. The quality of the evidence was assessed.

Results and conclusions: (1) High blood pressure multiplies the risk of ED by approximately 1.5 to 3-fold; (2) the largest difference found in the prevalence of ED was between normotensive and hypertensive men, regardless of whether they were

Correspondencia: Manuel Mas.
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Campus CC Salud.
Universidad de La Laguna.
38071 Santa Cruz de Tenerife. Canarias. España.
Correo electrónico: mmas@ull.es

receiving antihypertensive medication or not; smaller differences were found between the 2 subgroups of hypertensive subjects; (3) there is no clear association between any class of antihypertensive medication and the incidence of ED; some drug types (notably the angiotensin II receptor antagonists) might have protective effects against ED; (4) ED and high blood pressure share some pathogenic mechanisms, including endothelial dysfunction and/or arterial and cavernosal smooth muscle abnormalities, (5) PDE5 inhibitors are safe and effective in hypertensive patients and have no significant interactions with most antihypertensive drugs. However, caution should be exercised in their use with β 1-blockers, which is contraindicated in some of them.

Key words: Hypertension. Antihypertensive drugs. Erectile dysfunction. Phosphodiesterase-5 inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es frecuente en las sociedades industrializadas. En España, las estimaciones acerca de su prevalencia entre la población general la sitúan en valores del 32-41%^{1,2}, cifras similares a las encontradas en otros países europeos³; asimismo, se produce la preocupante circunstancia de que suele estar infradiagnosticada e infracontrolada^{3,4}. La HTA representa un formidable reto para los sistemas de salud, al ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de todas las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, en especial de lesiones isquémicas cardíacas, cerebrales y renales. La magnitud de dichos riesgos se modifica de manera considerable con las variaciones, incluso relativamente pequeñas, de las cifras de presión arterial (PA), de ahí la importancia de su eficaz control. Para ello hay que recurrir en la mayoría de los casos, además de a las insoslayables recomendaciones higiénico-dietéticas tradicionales, a una medicación antihipertensiva. El arsenal terapéutico de la HTA ha tenido una evolución espectacular en las últimas décadas, con la introducción continuada de nuevas clases de fármacos, y “generaciones” dentro de ellas, en las que se ha ido buscando una mayor eficacia y la reducción de efectos adversos. Han sustituido a buena parte de los utilizados con anterioridad. Esto puede causar cierta desorientación en el clínico práctico a la hora decidir qué medicación resulta más idónea para cada caso. Para ayudar a ello, diversas sociedades científicas dedicadas a este campo han elaborado guías y recomendaciones sobre objetivos y pautas terapéuticas⁵⁻⁷.

Además de las lesiones de “órgano diana” clásicas mencionadas con anterioridad, desde hace tiempo se reconoce que hay una importante asociación entre HTA y dificultades en el funcionamiento sexual. También se suele atribuir un sustancial impacto negativo en la función sexual a la medicación antihipertensiva. La extensión de esa noción entre una población

cada vez más demandante de información sobre las cuestiones de salud que le atañen —y la del funcionamiento sexual suele ser una preocupación importante— se considera una razón común para evitar el tratamiento antihipertensivo o para abandonarlo⁸, o para pedir de manera recurrente al clínico que cambie la prescripción de un tratamiento que puede ser eficaz para mantener controlados los valores de PA dentro de los límites deseables.

Sin embargo, un examen un poco detallado de la abundante bibliografía que relaciona la HTA, la medicación antihipertensiva y la disfunción sexual revela importantes limitaciones epistemológicas que cuestionan su validez. Llama la atención que en su mayor parte está constituida por artículos de revisión y capítulos que citan esencialmente a otras fuentes del mismo tipo. Con escasas excepciones⁹⁻¹², hay en ella muy pocas referencias a las fuentes primarias, es decir, a los estudios que han aportado los datos en que se sustentan tales afirmaciones, prácticamente ninguna descripción de éstos y una virtual ausencia de valoración crítica de la calidad de tales datos.

El presente estudio pretende subsanar, en la medida de lo posible, dichas insuficiencias. Se centra específicamente en el tema de la disfunción eréctil (DE), antes llamada impotencia, definida como la incapacidad persistente o recurrente para desarrollar o mantener una erección del pene suficiente para llevar a cabo un relación sexual satisfactoria. Se circunscribe a este problema concreto para delimitar un campo complejo y facilitar su análisis, así como por las serias implicaciones que la aparición de DE puede tener en la calidad de vida del hipertenso y su cumplimiento terapéutico y, en consecuencia, en el control de la PA. Con este fin se analizan las publicaciones primarias más relevantes que aportan ese tipo de datos valiéndose de criterios actualmente al uso para el examen de la bibliografía médica basado en la evidencia. Por otra parte, los eficaces fármacos de reciente introducción para el tratamiento de la DE, especialmente los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), tienen efectos hemodinámicos significativos y afectan de manera específica a las cifras de PA. Por ello, se incluye también una discusión acerca de sus efectos en el paciente hipertenso, con especial atención a sus posibles interacciones con la medicación antihipertensiva.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Son ya numerosos los estudios poblacionales llevados a cabo en diversos países que demuestran que la HTA es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DE. En la tabla 1¹³⁻²¹ se muestran las *odds ratio* (OR)

ajustadas para la edad y sus intervalos de confianza (IC) del 95% comunicadas por varios estudios en la población general que presentan dicha estimación. Se observa que la cifras son bastante coincidentes y en su conjunto sugieren que, en los sujetos hipertensos, el riesgo de presentar DE a una determinada edad se multiplica de 1,5 a 3 veces, aproximadamente.

Estos hallazgos en la población general se corresponden con las observaciones en poblaciones clínicas de pacientes que reciben atención por HTA o por DE. Así, entre los pacientes atendidos por HTA en consultas de atención primaria o en unidades de hipertensión, varios estudios han encontrado altos porcentajes de prevalencia de DE, como se resume en la tabla 2²²⁻²⁵.

Recíprocamente, entre los pacientes que consultan por DE se hallan porcentajes importantes de sujetos con HTA. En el estudio de Guirao et al²⁶, un 33,6% de 125 pacientes de atención primaria que consultaban por DE tenía HTA. Además, se dio la circunstancia de que 15 de estos sujetos hipertensos (el 12% de los pacientes que consultaron por DE) desconocían tener dicho problema, lo que sugiere el posible valor de la DE como "síntoma centinela" de la HTA, al igual que de otras enfermedades del sistema cardiovascular. En Estados Unidos se han encontrado cifras

aun mayores de prevalencia de HTA en sujetos con DE. Así, en una serie de 154 pacientes con DE había un 44% de hipertensos²⁷. Igualmente, en el análisis de un registro de 272.325 sujetos con DE se encontró que un 41,2% de ellos padecía también HTA²⁸.

Algunos trabajos documentan también una asociación significativa entre la gravedad de la HTA y la DE. Así, en la evaluación basal de los 557 varones hipertensos que entraron en el ensayo clínico TOMHS ("Treatment of Mild Hypertension Study", discutido en detalle más adelante) se halló que la prevalencia de DE era sustancialmente mayor (el doble) en los que tenían valores de presión arterial sistólica (PAS) > 150 mmHg²⁹. Asimismo, en el estudio de Jensen et al²², realizado en 101 varones hipertensos, se encontró que los pacientes que además presentaban DE tenían una PAS significativamente más alta. En dicho estudio también se encontró que la prevalencia de DE se asociaba con el grado de afección de los órganos diana, siendo mayor en los pacientes en estadio III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con claudicación intermitente o con cardiopatía isquémica.

En definitiva, parece bien establecida, tanto por los estudios en la población general como en poblaciones clínicas de pacientes afectados de HTA o DE, la importante asociación entre ambos trastornos. La HTA

TABLA 1. Riesgo de disfunción eréctil asociado con la hipertensión arterial determinado por estudios sobre la epidemiología de este trastorno realizados en diversos países

Autor, año y referencia bibliográfica	País	Sujetos (n)	Edad (años)	Instrumento	OR	IC del 95%
Braun et al, 2000 ¹³ Cologne Male Survey	Alemania	4.883	30-80	KEED	1,58	1,29-1,93
Martín Morales et al, 2001 ¹⁴ EDEM	España	2.476	25-70	IIEF-15	1,72	1,16-2,55
Marumo et al, 2001 ¹⁵	Japón	1.040	40-79	Pregunta simple	1,58	1,11-2,24
Moreira et al, 2001 ¹⁶	Brasil	1.286	18-70	IIEF-15	1,75	1,52-2,95
Safarinejad, 2003 ¹⁷	Irán	2.444	20-70	Pregunta simple	1,96	1,26-3,05
				Cuestionario propio	1,69	1,31-2,40
Naya et al, 2003 ¹⁸	Japón	640	30-59	IIEF-5	2,10	1,30-3,50
Ponholzer et al, 2005 ¹⁹	Austria	2.869	20-80	IIEF-15	2,05	1,61-2,60

EDEM: estudio sobre Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina en la población española; KEED: Kölner Erfassungsbogen der Erektile Dysfunktion, cuestionario validado de 18 preguntas; incluye 6 sobre función eréctil; IIEF-15²⁰: versión completa (15 ítems) del Internacional Index of Erectile Function; IIEF- 5 ²¹: versión abreviada (5 ítems) del IIEF, también conocida como Sexual Health Inventory for Men (SHIM).

Valores comunicados de *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC del 95) para hipertensión arterial ajustados para la edad.

TABLA 2. Prevalencia de disfunción eréctil en pacientes con hipertensión arterial atendidos en atención primaria o en unidades de hipertensión

Autor y referencia bibliográfica	País	Pacientes hipertensos (n)	Edad (años)	Hipertensos con DE (%)	DE en la población control (%)
Jensen et al ²²	Dinamarca	101	40-79	27	4
Cuéllar et al ²³	España	507	Media 63	46,5	32,23 ^a
Aranda et al ²⁴	España	2.130	Media 55,5	45,8	15,9 ^a
De Boer et al ²⁵	Países Bajos	240	No especificada	29	15 ^b

DE: disfunción eréctil.

^aEstimación de prevalencia de DE en la población general española según el estudio EDEM¹⁴ para el intervalo de edad que incluye la media de estos pacientes.

^bPorcentaje de casos con DE sobre una muestra de 1.863 sujetos normotensos descrito en el mismo estudio.

aparece en casi todos ellos como un claro factor de riesgo para la presentación de DE y refuerzan el valor de ésta como indicador del estado de salud^{26,30} y su valor pronóstico para complicaciones cardiovasculares de la HTA³¹.

EFFECTOS DE LA MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA

Con frecuencia, la presencia de DE es comunicada por primera vez por un paciente hipertenso que está tomando fármacos antihipertensivos. Ello ha llevado a la tradicional creencia, extendida entre pacientes y médicos, de que la disfunción sexual está causada por este tipo de medicación⁹. Dicha creencia se ha visto apoyada por una abundante bibliografía —como se ha apuntado en el apartado “Introducción”, constituida esencialmente por revisiones no demasiado rigurosas—, en la que se mencionan de manera insistente los fármacos antihipertensivos como causantes de efectos sexuales adversos. Junto con los problemas allí comentados e incluidos en la mayoría de las revisiones disponibles, una buena parte de las publicaciones primarias en las que se describen consecuencias desfavorables de los fármacos antihipertensivos en el funcionamiento sexual tiene también un valor muy limitado. Las más antiguas se refieren a agentes farmacológicos que hoy día están prácticamente en desuso por sus efectos adversos, como la reserpina o la guanetidina. Abundan también las descripciones anecdóticas de casos aislados o de pequeñas series y de estudios insuficientemente controlados.

Aunque prácticamente todos los fármacos antihipertensivos han sido de un modo u otro imputados como inductores de disfunción sexual, algunos lo han sido más que otros. De los actualmente en uso, los diuréticos, los bloqueadores beta, en especial los de “primera generación” no cardioselectivos (como el propranolol), y los vasodilatadores directos suelen ser los más incriminados. A los bloqueadores de los canales de calcio (BCCA), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) se les considera menos peligrosos para la función eréctil. Incluso, diversos estudios les atribuyen efectos beneficiosos en la función eréctil, como se discute más adelante. También se han señalado como menos deletéreos, si no beneficiosos para ella, los bloqueadores alfa y algunos bloqueadores beta vasodilatadores de “tercera generación”^{12,32-34}.

En todo caso, definir la posible influencia de la medicación antihipertensiva en la función sexual constituye un problema complejo. Conlleva dilucidar en qué grado los cambios que se produzcan en ésta se

pueden deber a la evolución del propio proceso hipertensivo, con sus lesiones vasculares concomitantes, a las variaciones en la PA que produzcan los fármacos, a posibles acciones específicas de éstos, o a la combinación de algunos de estos factores.

No menos importante es la posible influencia de la percepción que tiene el paciente de presentar un trastorno que compromete su salud de un modo potencialmente grave, como es la HTA (“efecto de etiquetado”). También puede ser muy relevante el impacto de la información más o menos veraz sobre posibles efectos adversos de la medicación antihipertensiva, incluidos los relativos a la función sexual. Se trataría del llamado “fenómeno nocebo”³⁵, por el que la anticipación de una enfermedad (o, en este caso, efecto adverso de un tratamiento) y los estados afectivos que ello conlleva pueden tener consecuencias desfavorables.

Para intentar dilucidar el grado de influencia de tales factores se analizará la información disponible acerca de prevalencia de DE en relación con el tratamiento antihipertensivo, de varias formas: *a*) comparación de hipertensos con y sin tratamiento farmacológico con sujetos normotensos; *b*) estudios transversales sobre la frecuencia de DE en usuarios de distintas medicaciones; *c*) estudios prospectivos comparativos de distintos tratamientos con medición de cambios con respecto a los valores basales, y *d*) ensayos clínicos controlados con placebo.

Comparación de la frecuencia de disfunción eréctil en hipertensos con y sin tratamiento farmacológico con normotensos o la población general

En la tabla 3^{14,23,36-38} se resume la información de este tipo que se ha podido elaborar a partir de los datos publicados. Los grupos de referencia o control los constituyen sujetos normotensos incluidos en los correspondientes estudios. Una excepción es la comparación que se hace con los datos de Cuéllar et al²³ sobre prevalencia de DE en pacientes hipertensos, para la que se ha extraído del estudio EDEM (Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina)¹⁴ el porcentaje correspondiente al intervalo de edad de la población española que coincide con la media de edad de dichos pacientes.

Puede apreciarse que, aunque haya discrepancia entre los distintos estudios en cuanto a la magnitud de las diferencias entre los grupos, todos ellos muestran que la mayor diferencia entre las cifras de prevalencia de DE se da, no entre los hipertensos tratados y los no tratados con fármacos, sino entre éstos y los sujetos normotensos o, para los estudios españoles, el porcentaje correspondiente en la población general.

TABLA 3. Prevalencia de disfunción eréctil en sujetos hipertensos con y sin tratamiento farmacológico y en controles normotensos o en la población general^a

Autor y referencia bibliográfica	Normotensos % (n)	Hipertensos	
		Sin tratamiento % (n)	Con tratamiento % (n)
Bulpitt et al ³⁶	6,9 (78)	17,1 (99)	24,6 (477)
Bauer et al ³⁷	10 (134)	20 (80)	19 (221)
ANBPS			
Feldman et al ³⁸	33 ^a (914)	45 ^a (176)	40 ^a (200)
MMAS			
Cuéllar et al ²³	32 ^b	50 (20)	46,4 (487)

DE: disfunción eréctil; ANBPS: Australian National Blood Pressure Study.

^aEn el informe del estudio MMAS (Massachusetts Male Aging Study)³⁸ esta cifra indica la suma de la probabilidad ajustada por edad de presentar DE moderada y completa.^bEstimación de prevalencia en la población general española según el estudio EDEM¹⁴ para el intervalo de edad que incluye la media de los sujetos del estudio de Cuéllar et al²³.

Las cifras indican el porcentaje de sujetos con DE y, entre paréntesis, el tamaño de grupo del que se ha extraído.

Ello se ve aún más claro en la figura 1, en la que se representan los mismos datos, expresados ahora de forma normalizada, como porcentaje de los sujetos normotensos, o de control de cada estudio.

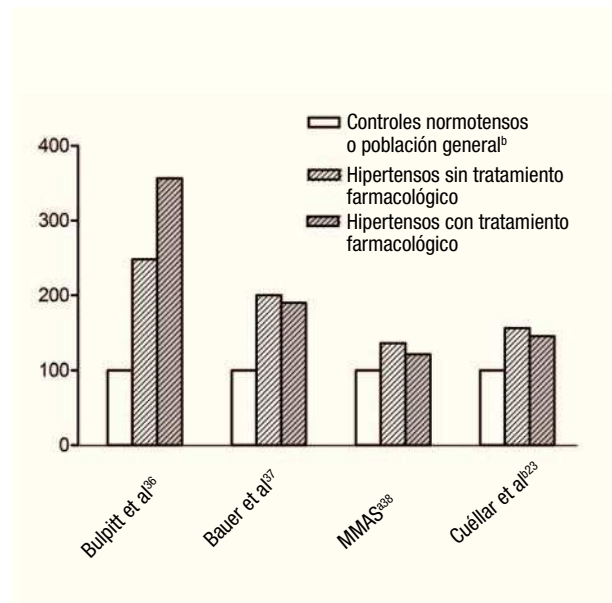
Todo ello apuntaría a que la propia hipertensión, posiblemente por el trastorno vascular que conlleva, es un factor de riesgo más importante que la medicación.

A favor de esta idea está también la considerable disociación temporal entre el inicio de la medicación antihipertensiva y la aparición de la DE descrita por los trabajos que consideran este aspecto. Así, en el estudio de Burchardt et al³¹ realizado en 104 hipertensos, la duración media de la DE en los 72 pacientes que la tenían era de 2,9 años, mientras que la del tratamiento con medicación antihipertensiva era de 17,9 años. En el informe de Jaffe et al³⁹, 20 de 28 pacientes (70%) con DE y HTA tratada descartaron toda posibilidad de que hubiera una asociación entre la toma de la medicación y la aparición de los problemas de erección, y sólo en 3 casos la relación cronológica podía sugerir un efecto de los fármacos.

Por otra parte, en otros informes se describe una mayor frecuencia de problemas sexuales en los hipertensos tratados farmacológicamente que en los que no lo estaban. Tal es el caso de los valores de base descritos en los estudios prospectivos de Croog et al⁴⁰ y en el TOMHS²⁹. En el primero, el 23% de 163 pacientes hipertensos que no tomaban medicación manifestaba tener DE, frente al 40,6% de 463 pacientes que sí la tomaban. Las cifras correspondientes en el estudio TOMHS son: el 6,9% de 233 pacientes y el 16% de 324, respectivamente, con una OR significativa de 2,59. Es posible, sin embargo, que estas diferencias reflejen el hecho de que los pacientes sin medicación tuvieran un grado más leve de hipertensión y/o un menor tiempo de evolución de ésta.

Relación entre el uso de fármacos antihipertensivos y la prevalencia o incidencia de disfunción eréctil

La base de datos del estudio MMAS fue utilizada por Derby et al⁴¹ para analizar la relación entre diversas terapias farmacológicas, no sólo antihipertensivos, y la prevalencia (entre 1.476 individuos) e incidencia de DE en un promedio de 8 años (922 sujetos). Los sujetos fueron clasificados como con DE si la presentaban en grado moderado o completo, o sin DE cuan-

**Figura 1.** Prevalencia de disfunción eréctil en hipertensos con y sin tratamientos farmacológicos.

Se trata de los datos numéricos de la tabla 3 representados como porcentaje de la prevalencia encontrada en controles normotensos de los mismos estudios.

^aPara comparar los datos de Cuellar et al²³ sobre hipertensos tratados y sin tratar se ha utilizado la cifra de prevalencia en la población española de similar intervalo de edad estimada por el estudio EDEM¹⁴.

do no la tenían o la presentaban sólo en grado leve. Los datos sin ajustar mostraron una mayor proporción de toma de diuréticos, bloqueadores beta, IECA y BCCa en los sujetos con DE; no así la toma, bastante menos frecuente, de simpaticolíticos y bloqueadores alfa. Sin embargo, cuando se ajustaron para la edad, el tabaquismo y el nivel de actividad física, sólo la toma de diuréticos no tiazídicos (además de la de benzodiazepinas) permaneció estadísticamente significativa. Por otra parte, estos diuréticos no tiazídicos (de asa y ahorradores de potasio) eran utilizados sobre todo por los sujetos con enfermedad cardíaca, más que por los hipertensos.

Otros estudios realizados en series no tan amplias, pero sustanciales, tampoco han encontrado asociaciones significativas entre la toma de ninguna clase de antihipertensivos de uso actual y la prevalencia de DE. Ésta es la conclusión del estudio de Cuéllar et al²³ realizado en 507 hipertensos (236 con DE) (aunque en sus datos sin ajustar, los únicos fármacos que se asociaban con una mayor tasa de DE eran los IECA) y el de Burchardt et al⁴² en 104 hipertensos (72 con DE).

Los datos anteriores, por tanto, no sustentan la presencia de una asociación estadística entre la toma de un determinado antihipertensivo y la incidencia de DE y, por tanto, no permiten atribuir dicho efecto adverso a ninguno de ellos. Sin embargo, este tipo de análisis no excluye posibles sesgos en la prescripción que pueden confundir la interpretación de los resultados. Por ejemplo, si un paciente tenía síntomas de DE, o varios factores de riesgo para ella, pudo ocurrir que le fuese prescrito un IECA o un ARA-II con preferencia a un diurético o un bloqueador beta si el clínico responsable participaba de la ampliamente extendida creencia de que los 2 últimos producen disfunción sexual. Ello podría explicar que con posterioridad se encontrase una mayor frecuencia de casos que utilizaban IECA en los hipertensos con DE.

Tal vez dicho fenómeno de “sesgo prescriptivo” sea el causante de los hallazgos aparentemente paradójicos (en relación con la creencia al uso sobre qué antihipertensivos producen DE) de un reciente estudio de este tipo realizado en diabéticos tipo 2 hipertensos, unos con DE (634 casos) y otros sin DE (2.536 controles)^{42b}. Los valores calculados de riesgo (y sus intervalos de confianza del 95%) de DE asociada con el consumo de los diversos fármacos tras su ajuste para la edad, la duración de la diabetes y el tabaquismo fueron los siguientes: diuréticos 0,75 (IC del 95%, 0,54-0,99), bloqueadores beta-1,05 (IC del 95%, 0,85-1,31), bloqueadores alfa 1,54 (IC del 95%, 1,11-2,12), BCCa 1,14 (IC del 95%, 0,85-1,31), IECA 1,47 (IC del 95%, 1,21-1,80). Es decir, la probabilidad de que tuviesen DE era significativamente mayor en los que es-

taban tomando bloqueadores alfa e IECA, neutra en los que tomaban bloqueadores beta y BCCa y significativamente menor en los que tomaban diuréticos. Tal distribución es virtualmente la opuesta a la del riesgo que las descripciones convencionales atribuyen a dichos fármacos. Ello ilustra bien la necesidad de interpretar con cautela este tipo de datos.

Estudios prospectivos comparativos sin placebo

Suelen conllevar la asignación aleatoria de pacientes a distintos grupos de tratamiento. Hacen comparaciones de los efectos terapéuticos y adversos con respecto a las medidas basales y/o, en su caso, entre distintos fármacos que se hubiesen utilizado en el estudio. Son numerosos los disponibles en la bibliografía y su calidad es muy diversa. Son abundantes los ensayos abiertos, en los que el paciente y el clínico que recoge los datos saben el grupo al que ha sido asignado, con el inherente riesgo de sesgos. Debido a las grandes diferencias en cuanto a la metodología, la conceptualización y la forma de presentar los resultados, su sistematización es muy difícil. Aquí se reseñan algunos de los mejor diseñados (aleatorizados, doble ciego) y con series más amplias como ejemplo de lo que pueden aportar, así como de sus limitaciones. Algunos otros estudios de ese tipo se comentarán en la siguiente sección, al discutir los resultados de los ensayos clínicos controlados con placebo.

En un estudio de la Veteran Administration⁴³ estadounidense, en el que se compararon los tratamientos durante 12 meses con hidroclorotiazida (diurético, 50-200 mg/día, 177 pacientes) o propranolol (bloqueador beta no selectivo, 80-640 mg/día, 145 pacientes), la frecuencia de quejas por impotencia con cada uno de estos fármacos fue, respectivamente, del 3 y del 2% de las consultas. El tratamiento con el diurético controló la PA con más eficacia. Aunque la diferencia entre los 2 tratamientos en cuanto a tasa de impotencia alcanzó significación estadística, los autores comentan su baja frecuencia con ambos.

En un trabajo muy citado de Croog et al⁴⁰ se compararon los efectos de la monoterapia durante 6 meses con captopril (IECA, 100 mg/día, 105 pacientes), propranolol (160 mg/día, 111 pacientes) y metildopa (simpaticolítico central, 1 g/día, 88 pacientes). Su función sexual se valoró mediante el cuestionario Sexual Symptoms Distress Index (SSDI), que incluye preguntas sobre la dificultad para lograr y mantener la erección. No hubo diferencias significativas entre los 3 tratamientos en cuanto a incidencia de deterioro de la función eréctil, aunque los tratados con propranolol puntuaron un grado de dificultad en mantener la erección significativamente mayor con

respecto a su propia medida basal. A los pacientes a los que no se les logró controlar la PA con estas monoterapias se les añadió hidroclorotiazida (50 mg/día), suplemento que recibieron 75 pacientes tratados con captopril, 49 con propranolol y 53 con metildopa. La combinación del diurético aumentó las dificultades para obtener y mantener la erección en los pacientes tratados con propranolol y metildopa, pero no en los que tomaban captopril. Sin embargo, en este estudio, la asignación de terapia con diuréticos no se hizo de forma aleatoria. Además, como todos los de este tipo, carece de un control fundamental, el de grupo(s) tratado(s) con placebo paralelamente a los tratamientos activos.

Estudios controlados con placebo. Aportación de una necesaria revisión sistemática

En buena parte de la bibliografía, especialmente la más antigua, se solía dar bastante peso al abandono del tratamiento por la aparición de impotencia y otras perturbaciones de la función sexual, lo que se tomaba como una prueba de los efectos deletéreos de los fármacos correspondientes. Sin embargo, un estudio de la Veterans Administration estadounidense realizado en pacientes hipertensos tratados con placebo ($n = 187$) o 6 fármacos diferentes (hidroclorotiazida, atenolol, captopril, diltiazem, clonidina, prazosina; $n = 1.105$) durante 12 meses mostró que la tasa de abandono por molestias diversas (incluida, entre muchas otras, la impotencia) fue incluso ligeramente mayor entre los tratados con placebo (13%) que en los que recibieron los fármacos activos (12%)⁴⁴. En cuanto al objetivo terapéutico (presión arterial diastólica < 95 mmHg al cabo de 1 año), lo alcanzó el 30% de los pacientes asignados a placebo y el 58% de los tratados con los fármacos.

Por otra parte, un reciente estudio de Silvestri et al⁴⁵ pone de manifiesto la influencia del prejuicio sobre los efectos adversos de la medicación en la función sexual. En él, 96 pacientes recién diagnosticados de enfermedad cardiovascular (el 40% hipertensión y el 60% angina) en los que se inició tratamiento con el bloqueador beta-1 atenolol fueron repartidos en 3 grupos del mismo tamaño. En el primero se ocultaron el nombre y las características del medicamento que se había prescrito, en el segundo se dijo cuál era el fármaco pero se omitieron sus posibles efectos adversos sobre la función eréctil, y en el tercero se informó acerca de la naturaleza del fármaco y de dichos efectos (en concreto: "...puede causar disfunción eréctil, pero es infrecuente"). A los 3 meses de tratamiento, la incidencia de DE medida mediante el IIEF fue, respectivamente, del 3,1, 15,6 ($p < 0,05$) y 31,2% ($p < 0,01$). Seguidamente, a los que comunicaron padecer DE se les asignó

aleatoriamente a recibir 50 mg de sildenafil o placebo en un ensayo cruzado. Se encontró que el sildenafil y el placebo fueron igual de efectivos para revertir la DE en todos menos 1 de los sujetos tratados con atenolol. Estos datos subrayan la importancia en este campo del "fenómeno nocebo" comentado con anterioridad³⁵.

Por todo ello, el control con placebo parece una exigencia de calidad ineludible en cualquier intento serio de analizar los posibles efectos sexuales adversos de la medicación antihipertensiva.

Con este fin, para el presente estudio se ha llevado a cabo una búsqueda de publicaciones primarias sobre este tema siguiendo procedimientos de revisión sistemática. Los criterios de selección han sido los siguientes: ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo durante todo el período de tratamiento y que describan explícitamente efectos de la medicación antihipertensiva sobre la función eréctil. Debían incluir alguna de las clases de fármacos empleadas comúnmente en la actualidad en el tratamiento de la HTA (diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa, BCCa, IECA o ARA-II)⁴⁶, y a un mínimo de 100 pacientes en el conjunto del estudio; asimismo, la duración del tratamiento debía ser de al menos 3 meses. Las fuentes han sido MEDLINE, el Cochrane Controlled Trials Register y las listas de referencias en los artículos primarios y en las revisiones consultadas.

Se han identificado 8 estudios que cumplen dichos criterios, un número sorprendentemente bajo si se considera la enorme cantidad de bibliografía que de un modo u otro hace alusión a los efectos sexuales de los antihipertensivos. En ellos se informa de los datos obtenidos de cerca de 4.500 pacientes tratados con placebo o con alguno de los fármacos considerados (tabla 4)^{29,37,47-52}. En esta tabla se agrupan los resultados según la clase de fármaco. Se presentan siguiendo el orden cronológico de su publicación, pues refleja bien la evolución de las tendencias en el tratamiento de la HTA, incluida la sucesiva introducción de los nuevos tipos de medicación, las sustituciones dentro de una determinada clase (como la del bloqueador beta no selectivo propranolol por otros bloqueadores beta-1, como atenolol y acebutol, éste además con acción simpatomimética intrínseca, o con acción bloqueadora mixta alfa y beta, como carvedilol) y las modificaciones en las dosis empleadas (reducción de las dosis de diuréticos). En todos ellos, la incidencia de efectos sexuales se midió mediante cuestionarios o, al menos, listas de síntomas⁵⁰. Por desgracia, la heterogeneidad de estos estudios en aspectos como la duración de los tratamientos y la forma en que se comunican los resultados, probable reflejo de su amplia dispersión temporal, impide combinar los datos de todos ellos para la aplicación de las técnicas

TABLA 4. Estudios controlados con placebo sobre incidencia de disfunción eréctil durante el tratamiento con fármacos antihipertensivos

Estudio/Pais	N	Edad (años)	Parámetros	Tiempo	Fármacos estudiados, dosis diarias y efectos sexuales							
					Placebo	Diuréticos	Bloqueadores beta	BCCA	IECA	ARA-II	Bloqueadores alfa	Otros
ANBPS 1978 ³⁷ Australia	440	30-69		2 años		Clorotiazida hasta 1 g	Propranolol hasta 320 mg					Metildopa hasta 2 g
			Impotencia (%): – Solos – Combinados		14	20	11 23					20 27
MRC 1981 ⁴⁷ Reino Unido	1.130	35-64	Impotencia (%):	3 meses 2 años	8,9 10,1	Bendrofluazida 10 mg 16,2 ^a 22,6 ^a	Propranolol hasta 320 mg 13,2 13,8					
TAIM 1991 ⁴⁸ Estados Unidos	390	21-65		6 meses		Clortalidona 25 mg ± modificaciones en la dieta	Atenolol 50 mg					
			% empeora erección: – Todas las dietas – Dieta usual – Dieta reducción peso		7 3 9	17 ^a 29 ^a 12	11 13 ^a 8					
			% mejora erección: – Dieta usual – Dieta reducción peso		9 15	8 23	9 16					
Chang et al, 1991 ⁴⁹ Estados Unidos	176	35-70		2 meses	Tramina 10 mg	Hidroclorotiazida 50 mg (± K ⁺ supl) o clortalidona 50 mg						
			% disfunción sexual comunicada al clínico SSDI ⁴⁹ – Dificultad para conseguir erección – Dificultad para mantener erección		5 Mediana (percentiles 25 y 75): 0 (0-0,8) 0 (0-0,8)	14 1 (0-3) ^a 1 (0-2) ^a						
VA Cooperative Study 1993 ⁵⁰ Estados Unidos	745	m = 59		> 1 año		Hidroclorotiazida (12,5-50 mg) Atenolol (25-100 mg) Diltiazem (120-360 mg) Captopril (25-100 mg) “Ninguno de los fármacos se asoció con un aumento significativo de impotencia” (p. 917)						Clonidina (0,2-0,6 mg)
TOMHS, 1997 ²⁹ Estados Unidos	557	45-69	% con DE	2 años 4 años	8,1 16,7	Clortalidona 15 mg 17,1 ^a 18,3	Acebutolol 400 m 9,2 11,8	Amlodipino 5 mg 8,3 15,0	Enalapril 5 mg 9,7 14,1		Doxazosina 2 mg 5,6 11,1	

(Continúa)

TABLA 4. Estudios controlados con placebo sobre incidencia de disfunción eréctil durante el tratamiento con fármacos antihipertensivos (Continuación)

Estudio/País	N	Edad (años)	Parámetros	Tiempo	Fármacos estudiados, dosis diarias y efectos sexuales								
					Placebo	Diuréticos	Bloqueadores beta	BCCa	IECA	ARA-II	Bloqueadores alfa	Otros	
Cushman et al, 1998 ⁵¹													
Estados Unidos	891	m = 54	% con DE	3 meses	0,6			Diltiazem 120-180 mg	Enalapril 5 mg				
								0,6	0				
								Combinación: 1,4					
Fogari et al, 2001 ⁵²													
Italia	160	40-49	% con DE	4 meses	2,5		Carvedilol 50 mg 13,5 ^a			Valsartán 80 mg 0,9			
			N.º coitos/semana			1,7		0,8 ^a				2,6 ^a	

^aDiferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo placebo; m = media aritmética.DE: disfunción eréctil; m: media aritmética; BCCa: bloqueadores de los canales del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; MRC: Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension; TAIM: Trial of Antihypertensive Interventions and Management; TOMHS: Treatment of Mild Hypertension Study; VA Cooperative Study Group: Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents; SSID: Sexual Symptoms Distress Index⁴⁰ (0 = nada, 1 = un poco, 2 = moderadamente, 3 = bastante, 4 = extremadamente).

cuantitativas propias del metaanálisis que permitirían calcular los parámetros de medida globales, como riesgo relativo, límites de confianza, etc. Ello obligaría a la exclusión de algunos de los que aportan mayor número de pacientes, como los estudios del MRC⁴⁷ y VA Cooperative Study Group⁵⁰. Se discuten los hallazgos referentes a la función eréctil para cada una de las clases de fármacos empleada.

Diuréticos

En 6 de estos estudios se utilizaron diuréticos, en todos ellos del tipo tiacídico (saluréticos). En dos de ellos, el Australian National Blood Pressure Study (ANBPS)³⁷ y el del VA Cooperative Study Group⁵⁰, que usaron, respectivamente, clorotiacida durante 2 años e hidroclorotiazida durante 1 año, no se encontraron diferencias con el placebo o los otros fármacos administrados durante los mismos períodos en cuanto a las tasas de DE. En los demás se encontraron algunas diferencias, por lo general bastante pequeñas y matizables, que se comentan a continuación.

En el estudio TOMHS²⁹, el diurético utilizado (clortalidona, 15 mg/día) fue el único fármaco que en el seguimiento de 2 años se asoció con una tasa de DE significativamente superior que la del placebo (el 17 frente al 8%), pero a los 4 años esta diferencia había desaparecido (por el aumento de la tasa de DE en los tratados con placebo).

En el Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM)⁴⁸, el mismo diurético, aunque en una dosis mayor (25 mg), se acompañó en 6 meses de tratamiento de una mayor tasa de empeoramiento de la función eréctil que el placebo, especialmente si los pacientes mantenían su dieta usual (el 29 frente al 3%). Sin embargo, esta diferencia no se observó entre los pacientes que, además, siguieron una dieta de reducción de peso (el 12 frente al 9%). También llama la atención el hecho de que en los pacientes que siguieron tal dieta, los tratados con el diurético mostraron una tasa más alta de mejora de la función eréctil que los tratados con placebo (el 23 frente al 15%).

En el estudio de Chang et al⁴⁹ se compararon varios grupos de pacientes tratados con diversos diuréticos y suplementos de potasio y magnesio con un grupo placebo. Uno de los grupos recibió clortalidona, también en dosis más altas (50 mg/día, la dosis máxima recomendada actualmente para el tratamiento de la HTA) que en los estudios comentados con anterioridad; los otros grupos recibieron hidroclorotiazida (en dosis también superior a las generalmente empleadas en el estudio del VA Cooperative Study Group, en el que no encontraron efectos sexuales de este fármaco) asociada o no con el diurético ahorrador de potasio triamtereno, o suplementos de potasio o de magne-

sio. Los efectos sobre la función sexual de los diversos tratamientos activos fueron similares, por lo que se agrupan para su comparación con el placebo. La tasa de disfunción sexual comunicada de manera espontánea al clínico no fue estadísticamente distinta en el conjunto de pacientes que tomó diuréticos que en el que recibió placebo; sin embargo, sí se detectaron diferencias en sus respuestas al cuestionario Sexual Symptoms Distress Index. Como se puede apreciar en la tabla 4, los índices de dificultad para lograr o mantener la erección fueron significativamente mayores en los tratados con diuréticos, aunque dicho aumento fue relativamente pequeño (el valor de las medianas de los grupos tratados con diuréticos fue 1 frente a 0 del grupo placebo, en una escala de dificultad de 0 a 4). Hay que tener también en cuenta la corta duración de este estudio (2 meses) y el pequeño tamaño del grupo placebo (23 pacientes).

El estudio controlado con placebo que hasta ahora ha descrito un mayor impacto del tratamiento con diuréticos sobre la función eréctil ha sido el británico del Medical Research Council (MRC)⁴⁷. En él se comunican tasas de impotencia del 16,2 y del 22,6% a los 3 y 24 meses, respectivamente, en los pacientes que tomaban bendrofluazida, frente al 8,9 y al 10,1% en los que recibieron placebo. De hecho, se cita la impotencia como la principal causa de abandono del tratamiento (aunque su tasa fue de 19,58 por 1.000 años-paciente). La dosis del diurético empleada en dicho estudio (10 mg/día) fue superior a su posología habitual actual (2-5 mg/día)⁵⁴.

Por tanto, parece que, aunque los diuréticos hayan sido la clase de fármacos antihipertensivos más involucrada como inductora de impotencia, la mayoría de los estudios controlados muestra que, o bien no aumentaron la tasa de DE con respecto al placebo o, si lo hicieron, su efecto fue bastante pequeño, transitorio y subsanable con modificaciones en el estilo de vida, como la pérdida de peso. Además, los estudios que describieron mayores efectos negativos de este tipo de fármacos en la función eréctil fueron los que emplearon dosis más altas, de hecho, generalmente superiores a las empleadas de manera habitual en la actualidad. Hay que precisar que esta conclusión se refiere a los diuréticos de tipo tiazídico (por otra parte, los más utilizados en el tratamiento de la HTA), ya que representan el único tipo evaluado en los ensayos clínicos controlados con placebo que aquí se discuten.

Bloqueadores beta

En 6 de los ensayos clínicos analizados se emplearon fármacos de esta clase. El bloqueador beta no selectivo propranolol se utilizó en los estudios ANBPS³⁷ y MRC⁴⁷, sin

que en ninguno de los dos se detectara una diferencia significativa de la tasa de impotencia con respecto al placebo, si bien en el estudio MRC se atribuyó al propranolol una pequeña contribución a la tasa de abandono del tratamiento (5,48 por 1.000 años-paciente).

El bloqueador beta-1 (cardioselectivo) atenolol se utilizó en otros 2 estudios. En el VA Cooperative Study Group⁵⁰ no se encontraron aumentos significativos de la tasa de impotencia con respecto al placebo. En el estudio TAIM⁴⁸, en el que su empleo se combinó con intervenciones dietéticas (dieta hiposódica o de reducción de peso), tampoco se encontraron diferencias con el placebo en cuanto a la proporción de pacientes cuya erección empeorara o mejorase, excepto en el subgrupo de los que tomaban dieta usual, en el que hubo un valor más alto que en grupo el placebo en la proporción de pacientes cuya erección empeoraba (el 13 frente al 3%). Un problema para la interpretación de este dato es la cifra inusualmente baja del grupo placebo con la que se compara, de 2 a 3 veces inferior a la mostrada por los grupos placebo con las otras dietas.

El bloqueador beta-1 con actividad simpaticomimética intrínseca acebutolol se empleó en el estudio TOMHS²⁹. No se encontraron diferencias significativas con respecto al placebo en las tasas de DE registradas a los 2 y a los 4 años. Respecto a otro bloqueador beta simpaticomimético, el bisopropol, en un estudio doble ciego, cruzado y controlado con placebo realizado en un total de 26 pacientes (razón por la cual no ha sido incluido en la tabla 4) se encontró que no deterioraba ningún aspecto del funcionamiento sexual, incluida la función eréctil, la cual incluso mejoró en pacientes que previamente estaban tomando otros tipos de medicación⁵³.

El bloqueador mixto α y β carvedilol se utilizó en el estudio de Fogari et al⁵² en dosis de 50 mg/día, más alta que las utilizadas habitualmente, al menos en España (12,5-25 mg)⁵⁴. Su empleo durante 4 meses se acompañó de una tasa de DE (13,5%) más alta que la del placebo. También se comunicó una disminución de la frecuencia de coitos en los pacientes que tomaban dicho fármaco.

En conclusión, aunque también se ha considerado que los bloqueadores beta producían efectos sexuales adversos, la evidencia respecto a este hecho cuando se comparan con placebo es muy escasa, menor aún que la relativa a los diuréticos discutida con anterioridad. Esto parece especialmente válido para el subgrupo de esta clase más utilizado en la actualidad en el tratamiento de la HTA, el de los bloqueadores beta-1.

Bloqueadores de los canales de calcio

En 3 de los estudios analizados, con una duración de los tratamientos que oscila entre 3 meses y 4 años, se

emplearon amlodipino (estudio TOMHS)²⁹ o diltiazem (VA Cooperative Study Group⁵⁰ y Cushman et al⁵¹, en este último solo o combinado con enalapril). En todos ellos, las tasas de incidencia de DE fueron prácticamente idénticas a las del placebo.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Se usaron también en los mismos 3 estudios que emplearon BCCa comentados con anterioridad. En el VA Cooperative Study Group⁵⁰ se usó captopril y en el TOMHS²⁹ y el de Cushman et al⁵¹, enalapril (en éste solo o combinado con diltiazem). Al igual que con los BCCa, ninguno de estos IECA mostró diferencias en cuanto a incidencia de DE con respecto al placebo.

En concordancia con estos datos, en un estudio multicéntrico y doble ciego realizado en 461 pacientes noruegos en el que se compararon los efectos de enalapril y el BCCa amlodipino administrados durante 1 año no se encontraron efectos sexuales adversos con ninguno de los 2 fármacos⁵⁵.

Bloqueadores alfa-1

Sólo en 1 de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión (TOMHS)²⁹ se incluyó un fármaco de esta clase (doxazosina). En los pacientes que lo tomaron, las cifras de incidencia de DE tanto a los 2 años como a los 4 años fueron incluso inferiores que las mostradas por el placebo, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Este resultado es coherente con el obtenido en otros estudios abiertos, en los que se describe la ausencia de efectos deletéreos del tratamiento con bloqueadores alfa-1 en la función sexual de los pacientes hipertensos. Por ejemplo, en un análisis de varios miles de pacientes tratados con otro fármaco de esta clase, la terazosina, administrada sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se describió una incidencia de impotencia del 0,2%⁵⁶.

Si tenemos en cuenta que las arteriolas y el músculo liso trabecular de los cuerpos cavernosos están bajo una bien reconocida influencia de señales vasoconstrictoras (antieréctiles) mediadas por adrenorreceptores alfa-1⁵⁷, no resulta sorprendente el que su bloqueo farmacológico no deteriore la respuesta eréctil, o incluso que la facilite.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

En los últimos años han proliferado las publicaciones en las que se describen los efectos beneficiosos de los ARA-II en la función sexual, y en particular en la erección, tanto en estudios experimentales (se discuten más adelante) como clínicos. Entre estos últimos sólo se ha encontrado 1 que cumpliera todos los cri-

terios de selección. Es el de Fogari et al⁵², resumido en la tabla 4, que muestra que el tratamiento durante 4 meses de pacientes hipertensos con el ARA-II valsartán resultó en una tasa de DE inferior que la comunicada tanto por el grupo placebo como por el bloqueador mixto α y β carvedilol. El tratamiento con valsartán también se asoció con un aumento de la frecuencia de coitos.

Dichos datos concuerdan con los de varios estudios prospectivos no incluidos en la tabla 4 por falta de alguno de los requisitos especificados, esencialmente la ausencia de grupo control que recibiese placebo durante todo el período de tratamiento. No obstante, muestran también con bastante fiabilidad la ausencia de deterioro, cuando no una mejora de la función sexual, incluida la erección, que acompaña al tratamiento con ARA-II en pacientes previamente tratados con otros fármacos. Lo propio se ha comunicado con el mismo agente, valsartán, administrado como monoterapia⁵⁸⁻⁶⁰ o asociado con el diurético hidroclorotiazida⁶⁰. Llisterri et al⁶¹ han descrito efectos igualmente beneficiosos para la función sexual y la erección con otro fármaco de esta clase, losartán.

Una explicación plausible de dichos efectos facilitadores de la función eréctil de los ARA-II la proporciona el descubrimiento de que hay una secreción paracrina de angiotensina II (A-II) en el cuerpo cavernoso humano y de otras especies, probablemente por las células endoteliales, que contrae su musculatura lisa y promueve así la flacidez del pene⁶². Dicha secreción es inhibida por agentes erectogénicos, como la prostaglandina E₁ o la papaverina⁶². Además, se ha descrito un aumento de las concentraciones de A-II en la sangre del cuerpo cavernoso humano, siempre superiores a las encontrados en la vena cubital, cuando se produce la detumescencia tras el cese de una estimulación visual erótica⁶³. Al parecer, hay una secreción tónica, vasoconstrictora, de A-II durante el estado de flacidez, puesto que la inyección intracavernosa de ARA-II en perros produce erección⁶². Es probable que en el hipertenso tratado con dichos fármacos ocurra un fenómeno semejante.

Recapitulación: fármacos antihipertensivos y función eréctil

El conjunto de los estudios aquí analizados muestra tasas de incidencia de DE esencialmente similares en los pacientes tratados con placebo y los que recibieron la gran mayoría de los tratamientos activos. En otras revisiones sistemáticas y metaanálisis de algunos de los fármacos aquí considerados se ha llegado a conclusiones semejantes⁶⁴⁻⁶⁶. Todo ello indica que la mayoría de los agentes antihipertensivos actualmente

empleados tiene efectos adversos mínimos en la función sexual. Incluso algunos datos sugieren que determinadas clases de ellos puedan facilitar la erección. Éste sería el caso, más probable, de los ARA-II y posiblemente también de los bloqueadores alfa-1 y los agonistas de los receptores de la imidazolina (I-1) de acción central (como la moxonidina)⁶⁷. Esto debería servir para revisar unas ideas tradicionales acerca de los riesgos sexuales de la medicación antihipertensiva no sustentadas en pruebas científicas, aunque reiteradas en muchas publicaciones, que pueden dificultar al clínico el ajuste del tratamiento antihipertensivo más eficaz o la adhesión del paciente a éste.

MECANISMO PATOGENICO DE LA CONEXIÓN ENTRE DISFUNCIÓN ERÉCTIL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Tras descartar una contribución significativa de la medicación en la génesis de la DE, tan frecuente en el hipertenso, hay que atribuir ésta al propio proceso hipertensivo o a un mecanismo común subyacente.

Se ha sugerido que la HTA y la DE de tipo vasculogénico que a ella se asocia tienen un nexo común, que podría ser la disfunción endotelial^{68,69}. El concepto de ésta propone que el impacto sobre los endotelios del sistema vascular de diversos factores lesivos (como dislipemia, tabaquismo, la propia hipertensión, etc.) lleva a su mal funcionamiento. El endotelio disfuncional resultante realiza una secreción defectuosa de los factores vasorrelajantes y antiagregantes que debe producir normalmente, en especial el óxido nítrico (NO). Su consecuencia es que falla la vasodilatación mediada por el endotelio, con la consiguiente disregulación de las respuestas vasculares a las diversas demandas, así como de la agregación plaquetaria, de lo que seguirían problemas isquémicos, eréctiles, etc.

La prueba más empleada en humanos para la evaluación de la función endotelial es el estudio de la vasodilatación reactiva que sigue a la oclusión temporal de la arteria braquial con un torniquete. La respuesta se puede cuantificar registrando el aumento de flujo sanguíneo en el antebrazo por pletismografía, o mediante la medición ultrasónica del diámetro de la arteria. La comparación de las respuestas cuando no se producen otros estímulos y tras la administración local de agentes como la acetilcolina (que debe aumentar la producción de NO y, por tanto, la vasodilatación), los inhibidores de la síntesis de NO o los donantes de NO exógeno se utiliza para dilucidar su posible dependencia de dicho mensajero intercelular y, por tanto, del estado del endotelio que lo produce. En sujetos con HTA esencial está bien documentada la disminución de dicha respuesta con respecto a los

normotensos, así como que ello se debe a una producción disminuida de NO por el endotelio⁷⁰. Dicho fenómeno se ha demostrado también al medir el aumento de flujo en respuesta al cizallamiento (*shear stress*), que produce liberación de NO por el endotelio en condiciones normales en preparaciones microvasculares obtenidas mediante biopsia subcutánea de la región glútea⁷¹.

No se dispone de datos directamente comparables sobre varones hipertensos que, además, tengan DE. Sin embargo, en un reciente estudio de Kaiser et al⁷² realizado en 30 pacientes con DE y 27 controles normales, todos ellos normotensos y sin otras manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular, se observó que la dilatación de la arteria braquial, tanto la postoclusiva (dependiente del endotelio) como en respuesta a la nitroglicerina (donante de NO), estaba disminuida en los pacientes con DE (los cuales, además, mostraron una respuesta disminuida a la prostaglandina E₁ intracavernosa medida con Doppler). Ello indica que los pacientes con DE, aun cuando sean normotensos, tienen un defecto vascular periférico con déficit de su vasodilatación, tanto dependiente del endotelio (postoclusiva) como independiente de éste (posnitroglicerina). Por otra parte, la buena correlación observada entre los aumentos de diámetro arterial en respuesta a la oclusión y a la nitroglicerina en los pacientes con ED, pero no en los normales, sugiere que el defecto predominante en aquéllos radica más en el propio músculo liso vascular que en el endotelio.

Esta idea coincidiría con las conclusiones de varios trabajos experimentales recientes. En estudios realizados en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) se ha mostrado que sus respuestas eréctiles son menores en todas las edades que las de las normotensas y que dicho déficit de función eréctil es apreciable antes de que se manifieste la HTA⁷³. Ello sugiere la interesante posibilidad, también apuntada por los datos del estudio de Kaiser et al⁷² en humanos comentado con anterioridad, de que la DE podría ser un signo precoz de HTA. Al igual que en el mencionado estudio en humanos con DE (aunque no hipertensos, al menos todavía), en las ratas SHR la respuesta de relajación al NO, endógeno o exógeno, se ha encontrado disminuida⁷³. Ello apunta también a la presencia de un problema funcional en el propio músculo liso cavernoso.

Por otra parte, la DE de las ratas SHR se acompaña de cambios estructurales en las arterias del pene, similares a los que ocurren en otros lechos vasculares, con engrosamiento de la media y la consiguiente reducción del diámetro luminal, así como en el músculo liso de las trabéculas cavernosas, la cantidad de colágeno tipo III en ellas y el grado de fibrosis⁷⁵. Todos

estos cambios estructurales suponen una importante reducción del diámetro luminal, lo que se traduciría en un aumento sustancial de la resistencia al flujo de sangre. Otras observaciones en este modelo, de gran potencial terapéutico, son las de que dichos cambios estructurales se pueden revertir con tratamientos antihipertensivos, especialmente los dirigidos al eje renina-angiotensina. Así, se ha descrito la reversión de dichos cambios estructurales por el tratamiento con el IECA enalapril⁷⁶ (lo que es congruente con la reversión observada del déficit de respuesta eréctil a la neuroestimulación por el tratamiento con captopril en este tipo de animales⁷⁷) y con los ARA-II losartán⁷⁸ y candesartán^{79,80}. La especificidad del efecto se sustenta por el hecho de que en estos estudios se administraron en grupos paralelos otros fármacos antihipertensivos de diversas clases, como hidralacina (vasodilatador directo)⁷⁷, amlodipino (BCCa)⁷⁸ y atenolol (bloqueador beta-1)⁸⁰ que, aunque produjeron reducciones de las cifras PA similares a las alcanzadas con los IECA y los ARA-II, su efecto sobre el remodelado vascular del pene (y del corazón) fue bastante menor.

Estos datos sobre los efectos de remodelado de los ARA-II en el sistema vascular de las ratas hipertensas recuerdan los observados en humanos hipertensos, aunque no en el pene (no estudiado por ahora), sino en vasos de resistencia disecados de biopsias subcutáneas de la región glútea⁸¹. Tras 1 año de tratamiento con losartán o atenolol se encontró que, aunque ambos reducían la PA de modo similar, sólo el losartán mejoró significativamente la estructura de las arterias (relación anchura de la media/diámetro del lumen) y su respuesta de vasodilatación dependiente del endotelio (inducida por acetilcolina), aunque no afectó a la vasodilatación independiente de éste (inducida por un donante de NO)⁸¹.

En definitiva, aunque todavía faltan muchas piezas para completar el mosaico, la información disponible apunta claramente hacia la presencia de mecanismos patogénicos comunes a la HTA y la DE. Es posible que para los trastornos de la erección tenga más relevancia la intervención de un proceso “miopático” del músculo liso arterial y cavernoso, con pérdida de su capacidad de relajación ante estímulos fisiológicos y/o proliferación anómala, que la disfunción endotelial. Dilucidar todo ello requiere, y vale la pena hacerlo, mucho esfuerzo de investigación. En cualquier caso, la interrelación entre las patologías de la HTA esencial y la DE es manifiesta. Parafraseando a Rajfer⁶⁹, se podría decir que “la hipertensión esencial puede considerarse una forma de disfunción eréctil del sistema vascular y la disfunción eréctil una forma de hipertensión esencial del pene”.

OPCIONES FARMACOTERAPÉUTICAS PARA EL PACIENTE HIPERTENSO CON DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Cambio de medicación

En consonancia con cuanto se ha expuesto sobre la falta de pruebas de que los actuales fármacos antihipertensivos deterioren significativamente la función eréctil está la virtual ausencia de datos que muestren consistentemente que la suspensión de una medicación hipotensora, de la que se sospeche una acción deletérea sobre la función sexual, lleve a la recuperación de ésta. Sólo se han encontrado en descripciones anecdóticas de casos aislados⁸²⁻⁸⁴ y, entre los estudios de series amplias, únicamente la afirmación en el antiguo informe del MRC⁴⁸ de que “en la mayoría de los afectados la impotencia revirtió en unas pocas semanas tras interrumpir la bendrofluacida”. Sin embargo, no especifica cuántos fueron esos casos ni precisa más la relación temporal entre el inicio y el abandono del tratamiento y la presentación o desaparición de la DE. Por añadidura, ni en dicho estudio ni en varios de los informes de casos aislados se exploraron los efectos de la reexposición a los fármacos sospechosos (no hubiese sido difícil de hacer, ya que se trata de un efecto adverso que no conlleva riesgo significativo para la salud), lo que hace que la adscripción de causalidad sea bastante débil (con esos datos, en el algoritmo de Karch-Lasagna no se superaría la categoría de “posible”). Algunos de los estudios comentados con anterioridad sobre ARA-II⁵⁹⁻⁶¹ o bloqueadores beta⁵³ mencionan mejoras en la función eréctil cuando se introdujo el nuevo fármaco en sustitución de la medicación anterior (generalmente no especificada); sin embargo, esto aclara poco cuál pudo ser el factor causante de dichas mejorías.

Por ello, no parecería muy juicioso por parte del clínico, y desde luego nada “basado en la evidencia”, el andar cambiando por este motivo una pauta de medicación antihipertensiva que hubiese sido eficaz para el control de la PA y careciera de otros efectos adversos significativos. Sólo tendría sentido si se pudiese comprobar una relación temporal clara entre la secuencia de introducción del fármaco, su retirada y reexposición y la manifestación de la DE. En tal caso se podría plantear, si las circunstancias del paciente lo permiten (perfil clínico, consideraciones económicas, etc.) la sustitución del fármaco sospechoso por uno de las clases que han mostrado mejores resultados en lo que respecta a función eréctil, como los ARA-II. Sin embargo, para la mayoría de los casos, probablemente sea una mejor alternativa el recurso a los nuevos y eficaces fármacos erectogénicos.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) en el paciente hipertenso

Este grupo de fármacos, introducido en 1998 con la aparición en el mercado de sildenafil, ha demostrado su alta eficacia y seguridad en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con DE y diversas comorbilidades asociadas, entre las que destaca por su frecuencia la HTA. Debido a la demostrada importante asociación entre ambos trastornos, los hipertensos han estado bien representados (de hecho, han supuesto alrededor de un tercio del tamaño de los grupos) en los ensayos clínicos en fases II y III sobre los 3 inhibidores de la PDE5 actualmente disponibles: sildenafil, tadalafil y vardenafil⁸⁵. Además, se han comunicado varios estudios clínicos y análisis *post hoc* específicamente enfocados en pacientes hipertensos. Muestran altas tasas de eficacia y seguridad, similares a las encontradas en los no hipertensos, sin que la toma de la medicación antihipertensiva usual parezca influir, en general, en ellas^{24,86-89}.

Efectos hemodinámicos e interacciones con los antihipertensivos

El hallazgo temprano de que el sildenafil potenciaba el efecto hipotensor de los nitratos orgánicos hasta valores peligrosos espoleó la investigación sobre sus posibles interacciones con los diversos fármacos antihipertensivos. Tal evaluación se ha hecho también con los demás inhibidores de la PDE5 que han aparecido con posterioridad⁹⁰.

Los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores suaves, con un efecto hipotensor ligero. Cuando se administran solos se acompañan de reducciones máximas de las cifras de PA de unos 10 mmHg (con frecuencia inferiores). Ello se ha estudiado en distintas posiciones y circunstancias: supina, sentada, erguida e incluso en pruebas de esfuerzo⁹¹⁻⁹⁴.

Cuando se administran en pacientes que están tomando medicación antihipertensiva, la incidencia de efectos adversos relacionados con el control de la presión arterial, como mareo o hipotensión, es muy baja y similar a la encontrada en los que no toman este tipo de medicamentos^{24,86-89}. Igualmente, los estudios en los que se han medido las variaciones de PA tras la administración concomitante de inhibidores de PDE5 y la mayoría de los fármacos antihipertensivos confirman unos efectos hemodinámicos modestos, con descensos de PA < 10 mmHg, poco o nada significativas con respecto al tratamiento con placebo^{92,95-99}.

El caso especial de los bloqueadores alfa-1

Este tipo de fármacos se usa en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna, y los no uroselectivos,

como la doxazosina y la terazosina, también para el de la HTA. En algunos casos se ha observado una interacción con los inhibidores de la PDE5 que ha llevado a modificar las instrucciones de uso de éstos. En 2 de 20 pacientes con hipertrofia prostática que tomaban 4 mg de doxazosina, la administración de 50 mg de sildenafil produjo una hipotensión sintomática (lo que no ocurrió en ningún caso con 25 mg, ni incluso con 100 mg, de sildenafil). La recomendación que hace el fabricante ahora es de precaución (no contraindicación) y que se evite tomar una dosis > 25 mg de sildenafil en las 4 h posteriores a la toma del bloqueador alfa⁹⁰.

En otro estudio realizado en voluntarios normales, el inhibidor de la 5PDEI de larga duración tadalafil (20 mg) también aumentó el efecto hipotensor de 8 mg de doxazosina (con una media de reducción máxima de la PAS en bipedestación de 9,8 mmHg respecto al placebo). En el 28% de los tratados con tadalafil frente al 6% de los que recibieron placebo se produjeron disminuciones de la PAS por debajo de 85 mmHg (magnitud clínicamente relevante). Por el contrario, cuando se combinaron dosis de tadalafil, de 10 mg o 20 mg, con 0,4 mg del bloqueador alfa-1a tamsulosina ("uroselectivo", usado para tratar la hipertrofia prostática pero no la HTA) no se produjo un efecto aditivo significativo⁹⁷. Por ello se ha contraindicado el uso combinado del tadalafil con bloqueadores alfa que no sean uroselectivos (como la doxazosina o la terazosina). Sin embargo, sí se podría administrar tadalafil sin riesgo de problemas hemodinámicos en pacientes con hipertrofia prostática que tomen tamsulosina u otro fármaco de similar especificidad (aunque se recomienda espaciar su toma en al menos 4 h).

El inhibidor de la PDE5 que ha mostrado hasta ahora una interacción más acusada con los bloqueadores alfa-1 es el vardenafil. En voluntarios sanos, la administración simultánea tanto de 10 mg como de 20 mg de vardenafil con 10 mg de terazosina produjo descensos importantes de PA (PAS > 85 mmHg) en la mayoría de los sujetos. Incluso cuando la administración de ambos fármacos se separó 6 h, en el 25% de los sujetos se siguieron observando descensos de la PA de la referida magnitud. Se ha encontrado una interacción similar, aunque menos intensa, con el bloqueador alfa-1a ("uroselectivo") tamsulosina. Ello ha llevado a la contraindicación del uso de vardenafil en pacientes que estén tomando cualquier clase de bloqueadores alfa-1⁹⁰.

Recapitulación: seguridad de los inhibidores de la PDE5 en el hipertenso tratado

A diferencia del potente sinergismo observado en su efecto hipotensor entre los inhibidores de la PDE5 y los nitratos orgánicos (de ahí que se insista en la con-

trainsindicación formal de su uso simultáneo), explicable porque ambos actúan estimulando a distintos niveles la vía NO-GMPcíclico, la interacción de los inhibidores de la PDE5 con la medicación antihipertensiva es de tipo aditivo, con reducciones de PA bastante menos acusadas, salvo el caso de los bloqueadores alfa-1 es clínicamente irrelevante. Ello refleja el hecho de que los mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos no implican de manera directa la vía del NO-GMPc. Una excepción podrían constituirlos los nuevos bloqueadores beta vasodilatadores (de "tercera generación"), como el celiprolol o el nebivolol, que parecen aumentar los valores de NO⁹⁸. La posibilidad de que tengan interacciones hemodinámicas significativas con los inhibidores de la PDE5 debería ser por ello cuidadosamente investigada; mientras tanto, y hasta que se disponga de más datos, habría que recomendar precaución en su uso combinado.

Apomorfina sublingual

La administración sublingual de apomorfina también ha sido eficaz para el tratamiento de la DE. Aunque no tan efectiva como los inhibidores de la PDE5, representa una alternativa potencialmente útil, por ejemplo, para los pacientes que tomen nitratos, con los que no tiene contraindicación. Para estudiar sus posibles interacciones con la medicación antihipertensiva se administraron 5 mg de apomorfina sublingual (dosis superior a las recomendadas) a grupos de pacientes con HTA que estaban tomando fármacos antihipertensivos de cada una de las 5 clases principales (21-26 pacientes por grupo). Los mayores cambios en la PA observados, en condiciones de estrés ortostático (cambio rápido de la posición supina a erguida), consistieron en la reducción de la PAS en -10 y -8 mmHg respecto al placebo en los pacientes que estaban tomando, respectivamente, bloqueadores alfa y BCCa. Tales cambios son clínicamente insignificantes; de hecho, no se comunicaron efectos hemodinámicos adversos, excepto 1 episodio de síncope en un paciente que tomaba bloqueadores beta. En resumen, no se encontraron cambios tras la toma de esta dosis alta de apomorfina sublingual asociada con los 5 grupos principales de fármacos antihipertensivos, ni tampoco con nitratos de larga y corta acción también estudiados en el ensayo⁹⁹.

CONCLUSIÓN

Los análisis bibliográficos aquí presentados confirman y refuerzan la noción de que hay una importante aso-

ciación entre hipertensión arterial y DE. Parece claro que son 2 trastornos que con frecuencia concurren en el mismo sujeto, probablemente porque comparten mecanismos patogénicos, como la disfunción endotelial y/o el daño de la musculatura lisa arterial de la circulación sistémica y del pene.

En este estudio se ha examinado también la compleja cuestión de si la DE está causada por la propia enfermedad hipertensiva o por la medicación empleada en su tratamiento. Los datos analizados muestran que la incidencia de DE parece estar más relacionada con la presencia y severidad de la HTA que con los tratamientos farmacológicos de ésta. Entre los fármacos antihipertensivos comúnmente empleados en la actualidad, los diuréticos y los bloqueadores beta han sido los imputados con más frecuencia como inductores de DE. Sin embargo, aquí se muestra que la mayoría de los estudios bien controlados no corroboran esa idea. De hecho, algunos fármacos antihipertensivos incluso podrían tener efectos facilitadores de la respuesta eréctil. Esto parece especialmente aplicable a los ARA-II, como sugieren diversos estudios clínicos y experimentales.

Para la prevención de las numerosas y serias complicaciones de la HTA, que limitan la expectativa y la calidad de vida, las directrices y recomendaciones de diversos comités de expertos⁵⁻⁷ insisten en la necesidad de mantener las cifras de PA dentro de unos límites deseables que, por añadidura, han ido reduciendo progresivamente. Cuando concurren determinadas circunstancias clínicas, como la diabetes, las cifras recomendadas son aún menores. Su logro es objetivo prioritario del tratamiento de la HTA.

Aunque la aparición de DE en el paciente hipertenso no debería sacar de foco dicha prioridad, hay que tener presente que puede ser causa de abandono del tratamiento. Por ello, y por cuanto compromete a la calidad de vida del paciente, esta posibilidad debe ser vigilada y, en su caso, adecuadamente tratada por su médico. Parece fundamental documentar una historia sexual del paciente hipertenso desde antes de iniciar la farmacoterapia. Una primera medida debería ser obtener un registro cuantitativo de la función sexual previo al inicio del tratamiento antihipertensivo (basal) con el que, repitiéndolo cuando proceda, poder contrastar con mayor objetividad posibles cambios que se produjeran en el futuro. Un cuestionario sencillo como el SHIM parece adecuado; estudios realizados en España ilustran su utilidad para evaluar la prevalencia de DE en pacientes hipertensos y su respuesta al tratamiento con sildenafil^{23-24,89}. Ello permitiría medir mejor los eventuales cambios y precisar si tienen relación con la medicación. Si se llegan a obtener indicios claros de su asociación con la introducción de

un determinado fármaco y las circunstancias del paciente lo aconsejan o permiten se puede intentar su sustitución por agentes a los que se atribuya una mejor influencia sobre la función sexual, como los ARA-II. Sin embargo, hay pocas pruebas objetivas de que los cambios de medicación o de dosis reviertan las dificultades sexuales de los pacientes hipertensos. Probablemente, en la mayoría de los casos lo más práctico sea recurrir al concurso de la medicación aprobada en la actualidad para el tratamiento de la DE. Los inhibidores de la PDE5 consiguen altas tasas de eficacia y seguridad en los pacientes hipertensos, similares a las encontradas en los normotensos. Además, con la salvedad de los bloqueadores alfa-1, no presentan interacciones con los fármacos antihipertensivos que se traduzcan en efectos hemodinámicos clínicamente significativos. Dichas interacciones parecen aun menores con apomorfina sublingual, que no está contraindicada con ninguno de estos fármacos.

Aunque el presente estudio se haya enfocado en la DE por las razones expuestas en el apartado "Introducción", no pretende ignorar ni restar importancia a otros problemas sexuales que también concurren en los hipertensos, como los referentes al deseo en varones y mujeres, y a la respuesta sexual femenina¹⁰⁰. Deberían ser también objeto de análisis similares. Contribuirían a preservar o mejorar la calidad de vida de estos pacientes y a facilitar el cumplimiento terapéutico, ayudando así a lograr un mejor control de la hipertensión arterial, tan necesario en nuestro medio⁴.

Bibliografía

- Martín Escudero JC, Simal Blanco F, Carretero Ares JL, Bellido Casado J, Arzúa Mouronte D, Mena M, et al. Prevalencia, grado de detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en población general. Estudio Hortega. *Hipertensión*. 2003;20:148-54.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, Gualtar-Castillón P, Del Rey Calero J. Blood pressure in Spain distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
- Waier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampoli S, Hense H-W, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9.
- Banegas Banegas JR. El problema del control de la hipertensión en España. *Hipertensión*. 2002;19:377-81.
- González-Juanatey JR, Mazón Ramos P, Soria Arcos F, Barrios Alonso V, Rodríguez Radial L, Bertomeu Martínez V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:487-97.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*. 2004;328:634-40.
- August P. Hypertension in men. *J Clin Endocr Metab*. 1999;84:3451-4.
- Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men. A critical review of the literature. *Hypertension*. 1988;12:1-10.
- Rosen RC. Alcohol and drug effects on sexual response: human experimental and clinical studies. *Annu Rev Sex Res*. 1991;2:119-79.
- Prisant LM, Carr AA, Bortini PB, Solorsh DS, Solorsh LP. Sexual dysfunction with hypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1994;154:730-6.
- Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens*. 2002;4:424-32.
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifsnrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res*. 2000;12:305-11.
- Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz F, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eretil Masculina study. *J Urol*. 2001;166:569-75.
- Marumo K, Nakashima J, Murai M. Age-related prevalence of erectile dysfunction in Japan: Assessment by the International Index of Erectile Function. *Int J Urol*. 2001;8:53-9.
- Moreira Jr ED, Abdo CHN, Torres EB, Lobo CFL, Fittipaldi JAS. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian Study of Sexual Behavior. *Urology*. 2001;58:583-8.
- Safarinejad MR. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in a population-based study in Iran. *Int J Imp Res*. 2003;15:246-52.
- Naya Y, Mizutani Y, Ochiai A, Soh J, Kawachi A, Fujito A, et al. Preliminary report of association of chronic diseases and erectile dysfunction in middle-aged men in Japan. *Urology*. 2003;62:532-6.
- Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbachers S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2,869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol*. 2005;47:80-5.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloch IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822-30.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impotence Res*. 1999;11:319-26.
- Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, Ibsen H, Rosenkilde P. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am J Hypertension*. 1999;12:271-5.
- Cuellar de León AJ, Ruiz García MV, Campos González JC, Pérez Hoyos S, Brotons Multo F. Prevalencia de disfunción eréctil en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:521-6.
- Aranda P, Ruilope LM, Calvo C, Luque M, Coca A, Gil de Miguel A. Sildenafil Study Group. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish National study. *Am J Hypertens*. 2004;17:139-45.
- De Boer BJ, Bots MI, Lycklama A Nijeholt AAB, Moors JPC, Pieters HM, Verheij ThJM. Erectile dysfunction in primary care: prevalence and patient characteristics. The ENIGMA study. *Int J Imp Res*. 2004;16:356-64.
- Guirao Sánchez L, García-Giralda Ruiz L, Sandoval Martínez C, Mocciano Loveccio A. Disfunción eréctil en atención primaria como posible marcador del estado de salud: factores asociados y respuesta al sildenafil. *Aten Primaria*. 2002;30:290-6.
- Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med*. 2002;5:19-24.
- Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol*. 2004;171:2341-5.
- Grimm RH, Grandin 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*. 1997;29:8-14.
- Ruiz Romero J. La disfunción eréctil como marcador del estado de salud y de la calidad de vida: una posibilidad para di-

- señalar una intervención educativa sobre la salud sexual masculina. *Rev Int Androl.* 2004;2:43-5.
31. 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. *Int J Impot Res.* 2001;13:276-81.
32. Finger WW, Lund M, Slagle MA. Medications that may contribute to sexual disorders. A guide to assessment and treatment in family practice. *J Fam Pract.* 1997;44:33-43.
33. Meinhardt W, Kropman RF, Vermeij P, Lycklama de Nijholt AAB, Zwartendijk J. The influence of medication on erectile function. *Int J Impot Res.* 1997;9:17-26.
34. Thomas JA. Pharmacological aspects of erectile dysfunction. *Jpn J Pharmacol.* 2002;89:101-12.
35. Barsky AJ, Saintflor E, Rogers MP, Borns JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 2002;287:622-7.
36. Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Changes in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J.* 1976;38:121-8.
37. Bauer GE, Baker J, Hunyor SN, Marshall P. Side-effects of antihypertensive treatment: a placebo-controlled study. *Clin Sci Mol Med.* 1978;55:341s-4s.
38. Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB, Hatzichristou DG, Krane RJ. Impotence and its medical and psychosocial correlates in men aged 40-70: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54-61.
39. Jaffe A, Chen Y, Kisch ES, Fischel B, Alon M, Stern N. Erectile dysfunction in hypertensive subjects. Assessment of potential determinants. *Hypertension.* 1996;28:859-62.
40. Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, Baume RM, Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of hypertensive medications. *Arch Intern Med.* 1988;148:786-94.
41. Derby CA, Barbour MM, Hume AL, McKinlay JB. Medication use and prevalent erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort. *Pharmacotherapy.* 2001;21:676-83.
42. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Baer L, Kiss AJ, Shabsigh A, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol.* 2000;164:1188-91.
- 42b. Blumentals WA, Brown RR, Gómez-Camínaro A. Antihypertensive treatment and erectile dysfunction in a cohort of type II diabetes patients. *Int J Impot Res.* 2003;15:314-7.
43. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. *JAMA.* 1982;248:2004-11.
44. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension. *Arch Int Med.* 2000;160:1449-54.
45. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003;24:1928-32.
46. García del Pozo J, Ramos Sevillano E, De Abajo FJ, Mateos Campos R. Utilización de antihipertensivos en España (1995-2001). *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:241-9.
47. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendroflumazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet.* 1981;2:539-43.
48. Wassertheil-Smoller S, Blaufox D, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, O'Connell Knerr M, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med.* 1991;114:613-20.
49. 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;151:2402-8.
50. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kocher MS, et al. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993;328:914-21.
51. Cushman WC, Cohen JD, Jones RP, Marbury TC, Rhoades RB, et al. Comparison of the fixed combination of enalapril/diltiazem E/R and their monotherapies in stage 1 to 3 essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:23-30.
52. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens.* 2001;14:27-31.
53. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther.* 1992;18:325-31.
54. Velasco Martín A, Serrano Molina JS. Tratamiento de la hipertensión arterial. En: Velasco Martín A, Alsásua del Valle A, Carvajal García-Pando A, Dueñas Laita A, De la Gala Sánchez F, García Méndez P, et al, editores. *Farmacología clínica y terapéutica Médica.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 235-44.
55. Omvik P, Thaulow E, Herland OB, Eide I, Midha R, Turner RR. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study. *J Hypertens.* 1993;11:103-13.
56. Itskovitz HD. Alpha 1-blockade for the treatment of hypertension: a megastudy of terazosin in 2,214 clinical practice settings. *Clin Ther.* 1994;16:490-504.
57. Andersson K-E. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol.* 2003;170:S6-14.
58. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:177-80.
59. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl.* 2003;2:29-34.
60. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Human Hypert.* 2003;17:515-21.
61. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci.* 2001;321:336-41.
62. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol.* 1997;157:1920-5.
63. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, et al. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology.* 2001;58:805-10.
64. Beto JA, Bansal VK. Quality of life in treatment of hypertension. A metaanalysis of clinical trials. *Am J Hypertens.* 1992;5:125-33.
65. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, Neutel JM, Davidov ME, Lewin AJ. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo, or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 1999;1:22-6.
66. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. β -Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA.* 2002;288:351-7.
67. Piha J, Caja R. Effects of moxonidine and metoprolol in penile circulation in hypertensive men with erectile dysfunction: results of a pilot study. *Int J Impot Res.* 2003;15:287-9.
68. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart.* 2003;89:251-4.
69. Rajfer J. Endothelial dysfunction as a cause of erectile dysfunction: misdiagnosis or misnomer? *Urology.* 2004;64:193-4.
70. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon III RO, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation.* 1998;97:851-6.
71. Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 2001;103:1752-8.
72. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:179-84.
73. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Compagnie S, Kern P, Sivan V, et al. Erectile dysfunction: an early marker for hy-

- pertension? A longitudinal study in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 288:R276-83.
74. Ushiyama M, Morita T, Kuramochi T, Yagi S, Katayama S. Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide. *Hypertens Res*. 2004;27:253-61.
75. Toblli JE, Stella I, Inserra F, Ferder L, Zeller F, Mazza ON. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2000;13:686-92.
76. Hale TM, Okabe H, Heaton JP, Adams MA. Antihypertensive drugs induce structural remodeling of the penile vasculature. *J Urol*. 2001;166:739-45.
77. Dorrance AM, Lewis RW, Mills TM. Captopril treatment reverses erectile dysfunction in male stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Int J Impot Res*. 2002;14:494-7.
78. Toblli JE, Stella I, Mazza ON, Ferder L, Inserra F. Different effect of losartan and amlodipine on penile structures in male spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2004;24:614-23.
79. Toblli JE, Stella I, Mazza ON, Ferder L, Inserra F. Candesartan cilexetil protects cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. *Int J Impot Res*. 2004;16:305-12.
80. Toblli JE, Stella I, Mazza ON, Ferder L, Inserra F. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats beyond blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2004;17:516-22.
81. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*. 2000;101:1653-9.
82. Millar RA. Propanolol and impotence. *Ann Int Med*. 1976; 85:682-3.
83. Palou Redorta J, Morote Robles J, Costa Pagés J, Arnau de Bolós JM. Impotencia coeundi por hidroclorotiazida. *Med Clin (Barc)*. 1986;86:175-6.
84. Pertusa S, Bueno JM, Quince F. Impotencia sexual por nifedipino. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:78.
85. Gresser U, Gleiter OH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. *Eur J Med Res*. 2002;7:435-46.
86. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Sildenafil Study Group. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2001;14:70-3.
87. Guay AT, Pérez JB, Jacobson J, Newton RA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. *J Androl*. 2001;22:793-7.
88. Olsson AM, Persson CA. Swedish Sildenafil Investigators Group. Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2001;55:171-6.
89. Martínez Jabaloyas JM, Gil Salom M, Pastor Hernández F, Villamón Fort R, García Sisamón F. Eficacia y seguridad del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil e hipertensión arterial. Factores pronósticos de respuesta. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:281-5.
90. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3149-55.
91. Jackson G, Benjamín N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1999; B3:13C-20C.
92. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile function taking concomitant antihypertensive medications. Sildenafil Study Group. *J Hypertens*. 2000;18:1965-9.
93. Stanopoulos I, Hatzichristou D, Tryfon S, Tzortzis VF, Apostolidis A, Argyropoulou P. Effects of sildenafil on cardiopulmonary responses during stress. *J Urol*. 2003;169:1417-21.
94. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol*. 2003;92 Suppl:M37-46.
95. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. *Am J Cardiol*. 2003;92 Suppl:M47-57.
96. Kloner RA, Mohan P, Segerson T, Thibonnier M, Norenberg C, Padma-Nahan H. Cardiovascular safety of vardenafil in patients receiving antihypertensive medications: a post hoc analysis of five placebo-controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41 Suppl A: A276-7.
97. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 α -blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol*. 2004;172:1935-40.
98. Toda N. Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Therap*. 2003;100:215-34.
99. Fagan TC, Buttler S, Marbury, Taylor TA, Edmonds A, SL. APO Study Group. Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol*. 2001;88:760-6.
100. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Kiss AJ, Baer L, Pawar RV, et al. Sexual dysfunction is common and overlooked in female patients with hypertension. *J Sex Marital Ther*. 2002;28:17-26.