

T.M/378/021

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO
ESCUELA DE POST GRADO
SECCIÓN DE POST GRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS**



**“SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL SILDENAFIL EN
INSUFICIENCIA CARDIACA CLASE FUNCIONAL I-II CON
DISFUNCIÓN ERÉCTIL”**

(Caso:Hospital Daniel Alcides Carrión)

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA UNIVERSITARIA
(Con mención en Investigación Científica y Tecnológica)**

AUTOR:

Médico Cardiólogo : ALEX GALLEGOS CAZORLA

45

CALLAO – PERÚ

2012

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alex Gallegos Cazorla".

DR. A. C. DEL CARMEN SACA
RECTOR
UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alex Gallegos Cazorla".

**ALEX GALLEGOS CAZORLA
MÉDICO - CARDIOLOGO
C.M.P. 28734 - R.N.E. 12388**



Universidad Nacional del Callao
Facultad de Ciencias Económicas
Sección de Posgrado

RESOLUCIÓN N° 003 - 2012-SPG-FCE-UNAC

Bellavista, 01 de Marzo del 2012.

LA DIRECCIÓN DE LA SECCIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS

VISTA:

La solicitud de fecha 15 de Febrero del 2012, presentada por el Med. Cardiólogo ALEX GALLEGOS CAZORLA, solicitando el Nomenclamiento de un Jurado Examinador, así como el día y la hora para sustentar la Tesis intitulada: "SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL SILDENAFIL EN INSUFICIENCIA CARDIACA CLASE FUNCIONAL I - II CON DISFUNCIÓN ERECTIL".

CONSIDERANDO:

Que, habiendo sido declarado Expedito el Med. Cardiólogo ALEX GALLEGOS CAZORLA, mediante Resolución N° 002-2012-SPG-FCE-UNAC de fecha 16 de Febrero del 2012, teniendo los informes favorables de los integrantes del Jurado Revisor y habiendo presentado sus 04 ejemplares de la Tesis de Maestría antes mencionada;

En uso de las atribuciones que le confiere al Director de la Sección de Post Grado de la Facultad de Ciencias Económicas, de los Art. 70°, 71° del Reglamento de Estudios de Maestría, aprobado por Resolución N° 081-2011-CU de fecha 29 de abril de 2011;

RESUELVE:

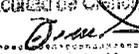
1.- Designar como Jurado Examinador para evaluar en Acto Público el día viernes 16 de Marzo del 2012 a las 12:00 horas en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Económicas de esta Casa Superior de Estudios, la Tesis del Med. Cardiólogo ALEX GALLEGOS CAZORLA, intitulada: "SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL SILDENAFIL EN INSUFICIENCIA CARDIACA CLASE FUNCIONAL I - II CON DISFUNCIÓN ERECTIL", Para optar el Grado Académico de Maestro en Investigación y Docencia Universitaria con Mención en Docencia Universitaria, el cual está conformado por los siguientes Docentes:

➤	Dr. COLONIBOL TORRES BARDALES	Presidente
➤	Med. Card. Mg. JOSE ENRIQUE TORDOYA CABEZAS	Secretario
➤	Dr. GENARO SIU ROJAS	Miembro
➤	Dr. HECTOR R. BARTRA ROJAS	Miembro
➤	ASESOR DE TESIS : Mg. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA	

2.- Transcribir la presente Resolución a las Dependencias Académicas que corresponda, y a la interesada para los fines consiguientes.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

DDC/eb

 UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO
Facultad de Ciencias Económicas

Mg. David Dávila Cajalunosa
DIRECTOR DE LA SECCIÓN DE POSGRADO



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS
SECCIÓN DE POSGRADO**

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA UNIVERSITARIA CON MENCIÓN
EN DOCENCIA UNIVERSITARIA**

Siendo las 12:30 hr del día Viernes diez y seis de Marzo del dos mil Doce, en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional del Callao, se reunió el Jurado Examinador conformado por los siguientes docentes:

Dr. COLONIBOL TORRES BARDALES	Presidente
Med. Card. Mg. JOSE E. TORDOYA CABEZAS	Secretario
Dr. GENARO SIU ROJAS	Miembro
Dr. HECTOR R. BARTRA ROJAS	Miembro

Con el fin de evaluar la sustentación de Tesis del **Med. Cardiólogo ALEX GALLEGOS CAZORLA**, Intitulada: **"SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL SILDENAFIL EN INSUFICIENCIA CARDIACA CLASE FUNCIONAL I-II CON DIFUNCIÓN ERECTIL"**. Con el quórum establecido según el correspondiente reglamento de Estudios de Maestría de la Universidad Nacional del Callao (Resolución de Consejo Universitario N° 006-2012 CU del 20 de Enero del 2012), vigente y luego de la exposición del sustentante, los Miembros del Jurado hicieron las respectivas preguntas, las mismas que:

que fueron objetivas satisfactoriamente

En consecuencia, este Jurado acordó aprobarlo por unanimidad (17=0 muy bueno)
La tesis, para optar el **GRADO ACADEMICO DE MAESTRO EN INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA UNIVERSITARIA** con mención en **DOCENCIA UNIVERSITARIA**, conforme al artículo (30° inc. b) del reglamento mencionado, con lo que se dio por terminado el Acto, siendo las 13:40 hr del mismo día.

Bellavista 16 de Marzo del 2012.

Dr. COLONIBOL TORRES BARDALES
Presidente

Med. Card. Mg. JOSÉ E. TORDOYA CABEZAS
Secretario

Dr. GENARO SIU ROJAS
Miembro

Dr. HECTOR R. BARTRA ROJAS
Miembro

DEDICATORIA

Para ti amada esposa.
Sin tu amor y eterno sacrificio,
esta obra sólo habría sido
un bonito sueño.

Para mi pequeña hija Camila.
Con la esperanza que llegue el día
en el que sea yo quien lea
su dedicatoria

ÍNDICE

	Pág.
HOJA DE REFERENCIA DEL JURADO Y APROBACIÓN	
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
PRÓLOGO	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
I. PLANTEAMIENTO INICIAL DE LA INVESTIGACIÓN	
1.1. Identificación del problema	14
1.2. Formulación del problema	15
1.3. Objetivos de la investigación	17
1.4. Justificación	17
1.5. Limitaciones y facilidades	18
1.6. Hipótesis de partida	20
II. MARCO TEÓRICO	
Definición de Términos	21
III. METODOLOGÍA	
3.1. Relación entre las variables de la investigación	86
3.2. Tipo de investigación	86
3.3. Diseño de la investigación	87
3.4. Metodica de cada momento de la investigación	87
3.5. Operacionalización de variables	90
3.6. Población y muestra	91
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	92
3.8. Procedimientos de recolección de datos	93
3.9. Procesamiento estadístico y análisis de datos	93

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. Resultados parciales	94
4.2. Resultados finales	99

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. Contrastación de hipótesis con los resultados	110
5.2. Contrastación de resultados con otros estudios similares	112

CONCLUSIONES	115
RECOMENDACIONES	116
REFERENCIALES	117
ANEXOS	129
MATRÍZ DE CONSISTENCIA	132

INDICE DE TABLAS

Tabla II 1	34
Tabla II 2	50
Tabla II 3	52
Tabla II 4	52
Tabla II 5	55
Tabla II 6	72
Tabla II 7	73
Tabla II 8	75
Tabla II 9	77
Tabla II 10	80
Tabla II 11	82
Tabla IV 1	94
Tabla IV 2	94
Tabla IV 3	95
Tabla IV 4	95
Tabla IV 5	96
Tabla IV 6	96
Tabla IV 7	97
Tabla IV 8	97
Tabla IV 9	98
Tabla IV 10	99
Tabla IV 11	99
Tabla IV 12	100
Tabla IV 13	100
Tabla IV 14	101
Tabla IV 15	102
Tabla IV 16	103
Tabla IV 17	104
Tabla IV 18	105
Tabla IV 19	106
Tabla IV 20	107

Tabla IV 21	108
Tabla V 1	110
Tabla V 2	111

INDICE DE FIGURAS

Figura II 1	42
Figura II 2	43
Figura II 3	45
Figura II 4	67
Figura II 5	67
Figura IV 1	101
Figura IV 2	102
Figura IV 3	103
Figura IV 4	104
Figura IV 5	106
Figura IV 6	106
Figura IV 7	107
Figura IV 8	109

PRÓLOGO

La Disfunción Eréctil (DE) es común en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, aunque el citrato de Sildenafil es efectivo en el tratamiento de ella, su uso es considerado como una contraindicación relativa en insuficiencia cardíaca. A pesar de la alta incidencia de DE en pacientes con insuficiencia cardíaca, su seguridad y el impacto de su tratamiento en esta población no es totalmente conocido. Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca, pueden no cumplir con su tratamiento para esta enfermedad si sienten que ello ocasiona o agrava su DE. La seguridad en el uso del sildenafil como tratamiento, puede hacer que muchos más pacientes se sientan motivados a tomar sus medicinas para la Insuficiencia Cardíaca.

Ante la evidencia de este problema, se ha elaborado la Tesis “Seguridad Cardiovascular del Sildenafil en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Clase Funcional I – II con Disfunción Eréctil”, cuyo objetivo específico es determinar la seguridad cardiovascular del sildenafil oral en pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional I-II para el tratamiento de la DE. Aunque, los efectos cardiovasculares del sildenafil y los riesgos potenciales que la actividad sexual pueda desencadenar eventos clínicos mayores (como infartos de miocardio) han creado alguna preocupación que la droga puede ser dañina en los hombres con Insuficiencia Cardíaca, faltan guías de manejo basadas en evidencia.

Los resultados de la investigación serán utilizados por Médicos Cardiólogos, Internistas, Endocrinólogos, Urólogos y Médicos Generales, así como para Residentes de las especialidades citadas a fin de que sistematicen sus conocimientos adquiridos en la insuficiencia cardíaca y la disfunción eréctil (DE) que se puede presentar en esta enfermedad, y por otra parte, los profesionales relacionados con estas enfermedades tengan la posibilidad de utilizar con seguridad el sildenafil en su tratamiento.

Esto ayudaría a un tratamiento integral del paciente, evitándose abandonos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que incrementaría la mortalidad y además, una mejor calidad de vida, tanto del varón como de su pareja.

EL AUTOR

RESUMEN

Se realizó el presente estudio de investigación comparativo, prospectivo, randomizado, controlado con placebo con la finalidad de determinar la seguridad cardiovascular del sildenafil en insuficiencia cardiaca clase funcional I-II de la NYHA con disfunción eréctil en pacientes del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao.

Material y Métodos: La muestra del estudio estuvo constituida por pacientes atendidos en el servicio de Cardiología del hospital Daniel Alcides Carrión del Callao entre Setiembre del 2009 y Junio del 2010, evaluados a través de pruebas de esfuerzo.

Ingresaron al estudio 19 pacientes desde Setiembre del 2009 hasta Junio del 2010, cuyas edades fluctuaron entre 49 y 81 años (\bar{x} = 64,21 años). La población estudiada presentaba mayoritariamente la clase funcional I de la NYHA con un 73,7%, mientras que el 52% de estos pacientes tenían una disfunción sistólica moderada por fracción de eyección medida por ecocardiografía, situándose en el rango de 30%-45% de esta medida. Las presiones arteriales sistólicas: basales, máximas y de recuperación con placebo/sildenafil fueron en promedio 112/113 mmHg, 145/149mmHg y 109/115 mmHg respectivamente ($p > 0,05$, en todos los casos). Las presiones arteriales diastólicas: basales, máximas y de recuperación con placebo/sildenafil fueron en promedio 67/75 mmHg, 79/84 mmHg y 66/71 mmHg respectivamente ($p > 0,05$ en todos los casos). Las frecuencias cardiacas: basales, máximas y en recuperación con placebo/sildenafil fueron en promedio 75/75 latidos por minuto, 152/147 latidos por minuto y 65/62 latidos por minuto respectivamente ($p > 0,05$ en todos los casos). El tiempo total promedio de ejercicio en segundos de los pacientes, bajo los efectos del placebo/sildenafil, fue de 359/338 segundos respectivamente ($p = 0,068$). El promedio de METs alcanzados de los pacientes, bajo los efectos del placebo/sildenafil, fue de 7.7/7.5 respectivamente, ($p = 0,260$). El 10.5% de los pacientes bajo los efectos del placebo presentaron respuesta isquémica positiva, mientras que bajo los efectos del sildenafil, dicho porcentaje fue del 5.3%, ($p = 1,000$). El porcentaje de pacientes con placebo/sildenafil que presentaron arritmias cardiacas supra ventriculares fue el 31.6/ 36,8 % ($p = 0,732$), El porcentaje de pacientes que presentaron arritmias cardiacas ventriculares con placebo/sildenafil fueron 47.4/68,4% ($p = 0,189$).

Conclusiones: El sildenafil tiene mínimos efectos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional I-II de la NYHA, determinados a través de la prueba de esfuerzo, no encontrándose diferencia significativa en la presión arterial, frecuencia cardiaca, tiempo total de ejercicio realizado o capacidad de ejercicio alcanzada medida en

METs. El sildenafil es cardiovascularmente seguro en estos pacientes lo que se demuestra a través de la ausencia de isquemia isquemia significativa y ausencia de angina, trastornos de conducción o arritmias cardiacas inducidas por el ejercicio durante la prueba de esfuerzo.

Palabras clave: Seguridad cardiovascular del sildenafil en insuficiencia cardiaca, Sildenafil en insuficiencia cardiaca clase funcional I-II con disfunción eréctil. Prueba de esfuerzo con ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción eréctil.

ABSTRACT

This comparative, prospective, randomized placebo controlled Study was performed to determine whether sildenafil is cardiovascularly safe in NYHA I-II functional class Heart Failure with erectile dysfunction male patients of Daniel Alcides Carrión hospital in Callao. Materials and Methods: The sample consisted of patients attending the Cardiology Service of Daniel Alcides Carrión Hospital in Callao between September 2009 and June 2010 who were evaluated with exercise stress tests.

Patient ages ranged between 49 and 81 years (mean= 64, 21 years). Most of them were in NYHA I heart failure functional class (73.7%), 52% of population studied had moderate systolic dysfunction as was determined by echo cardiography with an ejection fraction that ranged between 30% to 45%. Mean of: basal, peak and recovery systolic pressures with placebo/sildenafil were 112/113 mmHg, 145/149mmHg and 109/115 mmHg respectively ($p>0,05$ in all cases). Mean of: basal, peak and recovery diastolic pressures with placebo/sildenafil were 67/75 mmHg, 79/84 mmHg y 66/71 mmHg respectively ($p>0,005$ in all cases). Mean of: basal, peak and recovery heart rates with placebo/sildenafil were 75/75 beats per minute (bpm), 152/147 bpm and 65/62 bpm respectively ($p>0.05$ in all cases). Mean total time exercise measured in seconds with placebo/sildenafil were 359/338 respectively ($p=0.068$). Mean METs reached during stress tests with placebo/sildenafil were 7.7/7.5 respectively ($p=0.260$). Ischemia positive stress tests were 10.5% for patients with placebo while with sildenafil only 5, 3 % was positive, ($p=1.000$). Percentage of patients presenting supraventricular arrhythmias with placebo/sildenafil was 31.6/ 36, 8 % ($p=0.732$). Percentage of patients presenting ventricular arrhythmias with placebo/sildenafil was 47.4/68, 4% ($p=0.189$). None of the patients with placebo/sildenafil presented significant angina neither cardiac conduction disturbances.

Conclusions: Sildenafil has minimal cardiovascular effects in NYHA I-II functional class Heart Failure male patients with erectile dysfunction, determined by exercise stress tests with no statistically significant difference in arterial pressure, heart rate, total exercise time or exercise capacity measured in METs reached. Sildenafil is cardiovascularly safe as is shown by absence of significant ischemia, angina, cardiac conduction disturbances or arrhythmias induced by exercise during stress tests.

Keywords: Sildenafil cardiovascular safety in Heart Failure, Sildenafil in NYHA I- II functional class Heart Failure with erectile dysfunction. Exercise Stress test in Heart Failure and erectile dysfunction.

I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Frecuentemente los pacientes con insuficiencia cardíaca y especialmente sus esposas, tienen temor de presentar síntomas de falla cardíaca durante la actividad sexual, a ello se suma que la disfunción eréctil es común en pacientes con insuficiencia cardíaca que puede verse agravada por la medicación utilizada para el tratamiento de la misma como los beta bloqueadores o los diuréticos generando depresión e inadecuada calidad de vida en los pacientes. El Citrato de sildenafil es efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina de etiología orgánica, psicógena o mixta que puede ser utilizado en este grupo especial de pacientes, sin embargo se ha establecido claramente que cada paciente con enfermedad cardiovascular debe ser evaluado previamente antes del uso del medicamento. La relación entre el sildenafil y la función cardíaca se ha estudiado extensamente. La incidencia de eventos cardiovasculares serios incluyendo el infarto de miocardio ha sido baja y comparable al riesgo entre los pacientes que recibían sildenafil en estudios comparados con placebo y en aquellos que recibieran la droga en estudios abiertos. El sildenafil es seguro en pacientes no seleccionados y en pacientes con una historia de enfermedad cardíaca, sin embargo en pacientes con enfermedad arterial coronaria son esenciales la evaluación cuidadosa de la capacidad funcional. A pesar de ello no hay evidencia de efecto directo sobre el miocardio o sistema de conducción. Al margen de la conocida contraindicación del sildenafil en usuarios de nitratos, se debe tener precaución cuando pacientes con enfermedades cardiovasculares reanuden su actividad sexual como resultado de recibir tratamiento para la disfunción eréctil.

Una adecuada evaluación de los efectos cardiovasculares del sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca a través de la determinación de la presión arterial sistólica, diastólica, la frecuencia cardíaca, la capacidad funcional (cuantificada en METs) y el tiempo total de ejercicio que los pacientes pueden alcanzar durante una prueba de esfuerzo contribuyen a la mejor valoración del uso del medicamento en esta población especial.

El tratamiento exitoso de la disfunción eréctil en la insuficiencia cardíaca puede no solo mejorar las relaciones sexuales sino también y sobre todo la calidad y el éxito del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El sildenafil se puede convertir en una importante herramienta en aspectos relevantes de la calidad de vida sin cambios en el multi régimen necesario de drogas para mejorar el

pronóstico de la insuficiencia cardiaca una vez establecida la seguridad de su uso en esta población a través de la ausencia estadísticamente significativa de isquemia detectada electrocardiográficamente, angina, presencia de arritmias cardiacas ventriculares supraventriculares o trastornos de conducción determinadas en una prueba de esfuerzo ergométrica.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

La Insuficiencia Cardiaca es un problema de salud pública mayor y creciente. En nuestro país, no tenemos estadísticas exactas sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, sin embargo, en los Estados Unidos aproximadamente 5 millones de pacientes tienen insuficiencia cardiaca y cerca de 700,000 pacientes son diagnosticados cada año con insuficiencia cardiaca por primera vez. Es una condición primariamente del adulto mayor y por lo tanto, el envejecimiento de la población contribuye al incremento de su incidencia, alcanzando cerca del 10 por 1000 de la población mayor de 65 años .

La manifestación cardinal de la Insuficiencia cardiaca es la disnea y la fatiga, la cual puede limitar la tolerancia del ejercicio, provocar retención de fluidos que pueden conducir a congestión pulmonar y edema periférico. Ambas anormalidades, pueden limitar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes afectados, pero no necesariamente el cuadro clínico. Algunos pacientes, tienen intolerancia al ejercicio; pero poca evidencia de retención de fluidos, mientras otros, presentan primariamente edema y refieren pocos síntomas de disnea o fatiga.

Todos los pacientes no tienen sobrecarga de volumen al momento de la evaluación inicial y subsecuente el término de “Insuficiencia Cardiaca”, es preferido el término de “Insuficiencia Cardiaca Congestiva”.

La Insuficiencia Cardiaca, puede traer como resultado unos cambios marcados en la libido y en la habilidad para la actividad sexual. La disfunción eréctil, afecta al 60 – 70% de los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca Para conservar la actividad sexual, los pacientes pueden no cumplir el tratamiento para la IC, que ellos piensan o creen que agravan su disfunción eréctil. La mayoría de pacientes con IC le dan una gran importancia a la mejoría de los síntomas más que a la supervivencia a largo plazo.

1.2.2 PROBLEMA ESPECÍFICO

Seguridad Cardiovascular del Sildenafil en Insuficiencia Cardíaca Clase Funcional I-II con Disfunción Eréctil

El citrato de Sildenafil es un inhibidor potente de la fosfodiesterasa tipo 5, administrado oralmente en el tratamiento de la disfunción eréctil de etiología orgánica, psicógena o mixta. La relación entre el sildenafil y la función cardíaca ha sido extensamente estudiada. Se ha establecido claramente que cada paciente con enfermedad cardiovascular debería ser evaluado cuidadosamente antes de iniciar cualquier forma de tratamiento para verificar su capacidad de realizar una actividad física incrementada (por ejemplo la actividad sexual). Recientes meta análisis han establecido por ejemplo que el infarto de miocardio y la muerte no fueron frecuentes y su posibilidad pareció no ser mayor en los que recibían sildenafil de los que recibieron placebo. Debido a que el sildenafil inhibe la PDE5 que se encuentra en las células musculares lisas de las arterias sistémicas y de las venas del cuerpo, este agente posee leves efectos vasodilatadores y por lo tanto el potencial de afectarse el sistema cardiovascular.

Este hecho es particularmente importante en pacientes con disfunción eréctil e IC porque comparten muchos factores de riesgo como su asociación con enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus y la falta de actividad física.

En el Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao, se diagnostican anualmente 346 pacientes, de ellos 172 son varones. Con respecto a la disfunción eréctil, en promedio son diagnosticados 28 pacientes por año

Muchos estudios han investigado las interacciones del sildenafil en pacientes que ya estaban tomando antihipertensivos comunes como los inhibidores de la ECA y Beta bloqueadores que constituyen la piedra angular del tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca. En general estos estudios sugieren que cuando se añade el sildenafil se producen pequeñas caídas de la presión arterial que son casi equivalentes a las que ocurren cuando se toma sin la medicación antihipertensiva.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVOS GENERALES

- Contribuir al tratamiento adecuado de la disfunción eréctil en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Disminuir los abandonos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca relacionados con disfunción eréctil .
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción eréctil

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar las teorías científicas relacionadas con la IC y la Disfunción Eréctil.
- Evaluar los efectos cardiovasculares del sildenafil en pacientes con insuficiencia cardiaca
- Comprobar la seguridad cardiovascular del sildenafil en pacientes de insuficiencia cardiaca.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La ejecución del presente trabajo de investigación se justifica por

Su:

- Naturaleza

No existen investigaciones nacionales que hayan realizado estudios rigurosos sobre la seguridad del sildenafil en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional I – II para el tratamiento de la disfunción eréctil, por lo tanto, se justifica la ejecución del presente Estudio de investigación.

- Magnitud

Las fuentes bibliográficas existentes estudian y analizan el problema en poblaciones que no son las nuestras, pertenecientes a países industrializados y desarrollados predominantemente caucásicas que si bien es cierto comparten los diagnósticos de insuficiencia cardiaca y disfunción eréctil con el uso del sildenafil como opción terapéutica, no se puede aplicar rigurosamente estos conocimientos a nuestra realidad regional y nacional. En esta investigación cubriremos los vacíos de información y estableceremos mecanismos que permitan contribuir a la sistematización del uso de este medicamento.

- Trascendencia:

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular sistòlica se estima que puede ser tan alta como 8.8 % y 11.3% respectivamente (7). La insuficiencia cardiaca puede traer como consecuencia marcados cambios en la libido y la habilidad para mantener la actividad sexual. La disfunción eréctil afecta del 60 al 70% de los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca. Lamentablemente no existe un adecuado registro de esta enfermedad en nuestro hospital ya que según nuestras estadísticas representa menos del 1% de los pacientes varones atendidos desde el 2001 al 2006 en todos los grupos de edades desde los 20 años, lo que no concuerda en la literatura mundial, peor aún no existe un solo paciente en este periodo que haya sido registrado con insuficiencia cardiaca y disfunción eréctil con lo cual no se puede evidenciar la magnitud del problema. En cuanto a la insuficiencia cardiaca, han sido diagnosticados 3147 pacientes varones mayores de 20 años desde el 2001 al 2006, de los cuales muy probablemente deberíamos tener el 60% - 70% con disfunción eréctil, lo cual no está registrado (8).

Para mantener su actividad sexual, pueden no cumplir con su tratamiento lo que puede conllevar a una mayor mortalidad que actualmente se estima en aproximadamente en 300,000 muertes al año (9)

Además, existe alta prevalencia de depresión y ansiedad asociada a una baja autoestima y baja calidad de vida que ha sido reportada en pacientes con disfunción eréctil y el uso del sildenafil induce una significativa disminución de ellas cuando están asociadas a la disfunción sexual. Los resultados obtenidos de la ejecución del presente Estudio de Investigación servirán a los profesionales de la salud relacionados con estos problemas para sustentar sus prácticas clínicas y decisiones terapéuticas en evidencia de nuestra propia realidad.

1.5 LIMITACIONES Y FACILIDADES

1.5.1 Limitaciones

- Teórica: Para la elaboración y ejecución de la presente investigación se utilizaran teorías científicas considerando los siguientes artículos, revistas y aportes relacionados:

“Sildenafil In Erectil Dysfunction: A critical review”. Andrea Salona. Current medical research opinión 19(4) 241-262, 2003. Para establecer las bases teòricas del uso del sildenafil en el tratamiento de la disfunción erèctil y su perfil de seguridad cardiovascular.

The Emerging frontier for management of erectile dysfunction. Strategies for patient care on the horizon symposium del 25 de abril, 2003. Para evidenciar las diferentes estrategias en el manejo de la disfunción eréctil, resaltando el papel de sildenafil.

Use of sildenafil is safe in men with congestive Heart failure. Webster et al. Archives of internal medicine 2004. Para establecer la experiencia previa del uso de sildenafil en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. Edimar Alcides Bochi. Circulation on line, august 5, 2005. Para la apreciación de los efectos cardiovasculares del sildenafil y la selección del protocolo de evaluación de seguridad.

Use of sildenafil (viagra) in patients with cardiovascular disease. Cheitlin et al. Acc/aha expert consensus document. Jacc vol 33, N° 1 Jan 1999. Para revisar las recomendaciones internacionales todavía vigentes en el uso del sildenafil en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. A double-blind, placebo controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction..BOCCHI EA, GUILHERME

GUIMARAES et al Circulation 2002; 106: 1097 - 1103 Para presentar opiniones sobre el uso del sildenafil en insuficiencia cardiaca, basados en publicaciones científicas.

Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase – 5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. Robert A. Kloner. Circulation 2004; 110 : 3149-3155. Para revisar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 aprobados en el tratamiento de la disfunción eréctil y en particular del sildenafil.

- Temporales: El estudio es de tipo aplicado longitudinal se inició el 02-09-2007 y terminó el 30-12-2010.

Espaciales: Las unidades de análisis generalmente están comprendidas en la región Callao, en el hospital Daniel A. Carrión.

1.5.2 FACILIDADES

El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Daniel Alcides Carrión (HDAC).

El equipamiento y la infraestructura fueron facilitados por el HDAC

Se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes que acudieron a consulta externa del HDAC.

Se tuvo acceso a la base de datos del HDAC para determinar la muestra del Estudio.

Se pudo acceder a la revisión bibliográfica del tema a través de internet del HDAC .

1.6 HIPÓTESIS DE PARTIDA

El sildenafil tiene mínimos efectos cardiovasculares en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, tiempo total de ejercicio y capacidad funcional (medida en METS) durante una prueba de esfuerzo , en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II atendidos en el hospital Daniel Alcides Carrión en el 2009-2010. Estableciendo su seguridad cardiovascular en una prueba de esfuerzo a través de la ausencia estadísticamente significativa de isquemia, arritmias cardíacas supra ventriculares, arritmias ventriculares, angina y trastornos de conducción, por lo tanto, puede utilizarse para el tratamiento de la disfunción eréctil en estos pacientes.

II. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

1. Insuficiencia Cardíaca

1.1 Definición

Es un síndrome caracterizado por una alta mortalidad, frecuente hospitalización, reducida calidad de vida y un régimen terapéutico complejo. Es un problema social mayor (1, 2, 3,4) y creciente a pesar de los avances en su detección y tratamiento. Sin embargo no existe una definición y caracterización aceptada ampliamente, probablemente debido a la complejidad del síndrome.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome causado por una disfunción cardíaca, generalmente resultante de la disfunción del músculo miocárdico o de su pérdida y caracterizada ya sea por la dilatación del ventrículo izquierdo o hipertrofia o por ambos. Esta disfunción puede ser primariamente sistólica o diastólica o combinada y lleva a trastornos circulatorios y neuro humorales y que usualmente conllevan los síntomas característicos como la retención de fluidos, disnea y fatiga, especialmente al esfuerzo. De no haber una apropiada intervención terapéutica, la insuficiencia cardíaca es usualmente progresiva en la disfunción cardíaca y el empeoramiento de los síntomas. La severidad de los síntomas clínicos puede variar sustancialmente durante el curso de la enfermedad y puede no correlacionarse con los cambios en la función cardíaca. Aunque la insuficiencia cardíaca es progresiva y a menudo fatal, los pacientes pueden ser estabilizados y con ello mejorar el remodelado y disfunción miocárdica ya sea espontáneamente o como consecuencia de la terapia. En términos fisiológicos, la insuficiencia cardíaca es un síndrome caracterizado por congestión venosa sistémica, pulmonar o ambas y/o por la inadecuada provisión de oxígeno a los tejidos en reposo o durante el ejercicio, causado por la disfunción cardíaca.

Otras definiciones:

“Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida”.
Algunas veces referida como:” Insuficiencia cardíaca con ventrículo izquierdo dilatado”:

“Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de falla cardíaca y fracción de eyección ventricular izquierda disminuida. La mayor parte de las veces asociada a la dilatación del ventrículo izquierdo”

“Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda preservada”. A veces referida como: “Falla cardiaca con ventrículo izquierdo no dilatado”:

“Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de falla cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda preservada. La mayoría de veces asociada con un ventrículo izquierdo no dilatado. Puede ser el resultado de una enfermedad valvular o de otras causas”.

1.2 Etiología

Existe solamente un número limitado de formas en las que la función del corazón puede ser afectada. Las causas más comunes del deterioro funcional cardiaco es la pérdida o daño del músculo cardiaco, isquemia aguda o crónica, incremento de la resistencia vascular con la hipertensión o el desarrollo de una taquiarritmia como la fibrilación auricular. La enfermedad coronaria es de lejos la causa más frecuente de enfermedad miocárdica, siendo la causa inicial en aproximadamente el 70% de casos de insuficiencia cardiaca. La enfermedad valvular está presente en cerca del 10% y las cardiomiopatías en otro 10%.(5,6)

Una cardiomiopatía es un desorden miocárdico en el cual el músculo cardiaco es funcional y estructuralmente anormal (en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión, enfermedad valvular o enfermedad congénita) suficiente para causar la anormalidad cardiaca observada.

Causas comunes de Insuficiencia Cardiaca debido a enfermedad Miocárdica:

Enfermedad Coronaria: Muchas manifestaciones

Cardiomiopatías: Familiar/genética o no familiar/no genética (incluyendo las adquiridas ejemplo miocarditis). Hipertrofica, Dilatada, restrictiva, arritmogénica del ventrículo derecho, no clasificadas.

Drogas: Beta bloqueadores, calcioantagonistas, antiarrítmicos, agentes citotóxicos.

Toxinas: Alcohol, medicinas, cocaína, elementos traza (mercurio, cobalto, arsénico).

Endocrinas: Diabetes mellitus, hipo/hipertiroidismo, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal, exceso de la hormona del crecimiento, feocromocitoma.

Nutricional: Deficiencia de Tiamina, selenio, carnitina. Obesidad, caquexia.

Infiltrativas: Sarcoidosis, amiloidosis; hemocromatosis, enfermedades del tejido conectivo.

Otras: Enfermedad de Chagas, infección por HIV, cardiomiopatía periparto, insuficiencia renal terminal

1.3 Clasificación Funcional

La escala NYHA (New York Heart Association) se usa para la valoración funcional de la Insuficiencia cardiaca, fue propuesta en 1928 y revisada en varias ocasiones, la última en 1994.

Designa 4 clases (I, II, III Y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardiacos.

Clase I: No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase II: Ligera limitación a la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de Insuficiencia Cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.(7)

Estadios de la Insuficiencia Cardiaca basados en la estructura y daño miocárdicos:

Estadio A: Alto riesgo de desarrollar insuficiencia Cardiaca. No se identifica anormalidad funcional o estructural. No hay signos ni síntomas.

Estadio B: Enfermedad cardiaca estructural fuertemente asociada al desarrollo de insuficiencia cardiaca pero sin signos ni síntomas..

Estadio C: Insuficiencia Cardiaca sintomática asociada con enfermedad cardiaca subyacente.

Estadio D: Enfermedad cardiaca estructural avanzada con síntomas marcados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de la terapia médica máxima.

1,4 Epidemiología

1.4.1 Estadísticas en Estados Unidos

Según la Asociación Americana del Corazón, la insuficiencia cardiaca afecta a cerca de 5,7 millones de estadounidenses de todas las edades (8) y es responsable de más hospitalizaciones que todas las formas combinadas de cáncer. Es la causa número 1 de hospitalización de los pacientes asegurados. Con la mejora en la supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio y con la población que continua viviendo, la

insuficiencia cardiaca seguirá incrementándose como un problema mayor de salud en los Estados Unidos. (9, 10, 11,12)

Las estadísticas en Estados Unidos son las siguientes:

La insuficiencia cardiaca es la enfermedad clínica de crecimiento más veloz que afecta al 2% de la población.

Cuenta con el 34% de las muertes cardiovasculares.

Aproximadamente 670,000 nuevos casos son diagnosticados cada año.

Cerca de 277,000 muertes son causadas por insuficiencia cardiaca.

Es la causa más frecuente de hospitalización en mayores de 65 años con una incidencia anual del 10 por 1000.

Las tasas de re- hospitalización durante los 6 meses siguientes al alta son cercanas al 50%.

Cerca del 2% de todas las admisiones hospitalarias en los Estados Unidos son por insuficiencia cardiaca descompensada y el promedio de hospitalización es de 6 días.

En el 2010 se estimó que el costo de la insuficiencia cardiaca en los Estados Unidos era de 39,2 billones de dólares que representaba el 1-2 % de todos los gastos en salud.

La incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardiaca es mayor en negros, hispanicos, nativos americanos y recientemente en inmigrantes de países en vías de desarrollo. La incidencia más alta en negros, hispanicos y nativos americanos está directamente relacionada con la mayor incidencia y prevalencia de hipertensión y diabetes. Este problema está particularmente incrementado por la falta de acceso a los servicios de salud y a las medidas preventivas, adicionalmente muchos de ellos no tienen seguro .

Los hombres y las mujeres tienen la misma incidencia y prevalencia de insuficiencia cardiaca, sin embargo existen aún muchas diferencias entre ambos sexos, como las siguientes:

- Las mujeres tienden a desarrollar insuficiencia cardiaca en etapas más tardías de la vida.
- Las mujeres tienen una posibilidad mayor de tener la función sistólica preservada.
- Desarrollan depresión más comúnmente que los varones.

- Tienen signos y síntomas iguales pero más pronunciados que los varones.
- Sobreviven mayor tiempo que los varones.

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca se incrementa con la edad. En los menores de 55 años es del 1-2% de la población y se incrementa a una tasa del 10% en los mayores de 75 años. Sin embargo la insuficiencia cardíaca puede ocurrir a cualquier edad dependiendo de la causa.

1.4.2 Estadísticas Internacionales.

Es un problema mundial de salud. La causa más común en los países industrializados es la cardiomiopatía isquémica, con otras causas que incluyen a la enfermedad de Chagas y la cardiomiopatía valvular que asumen un rol más importantes en los países en desarrollo. Sin embargo en las naciones en desarrollo que son más urbanas y populosas, con alimentos más procesados y con estilos de vida más sedentarios, la falla cardíaca se ha incrementado conjuntamente con las tasas de hipertensión y diabetes.

En términos del tratamiento, un estudio mostró pocas diferencias importantes en la adopción de terapias importantes en los países europeos con culturas diferentes y estatus económicos variados en este tipo de pacientes.

Lamentablemente las estadísticas de los países en vías en desarrollo no es tan robusta como la de los países desarrollados pero aparentemente se encuentran las siguientes tendencias:

- Las causas tienden a ser mayormente no isquémicas.
- Los pacientes tienden a presentar menor edad.
- La evolución es peor donde los recursos de salud son limitados.
- La insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho tiende a ser más prominente con una variedad de causas desde la pericarditis tuberculosa hasta la enfermedad pulmonar debido a la polución.

1.5 Tratamiento.

El cuidado médico de la insuficiencia cardíaca incluye una serie de estrategias no farmacológicas, farmacológicas e invasivas para limitar y revertir las manifestaciones de la enfermedad. Dependiendo de su severidad las terapias no farmacológicas incluyen

restricción en la ingesta de sodio y fluidos, la actividad física según sea conveniente y la atención en la ganancia de peso.

Las terapias farmacológicas incluyen el uso de diuréticos , vasodilatadores, agentes inotrópicos, anticoagulantes, beta bloqueadores y digoxina.

Las terapias invasivas incluyen intervenciones electrofisiológicas como la terapia de re sincronización cardiaca, marcapasos y cardio desfibriladores implantables; también procedimientos de revascularización como la cirugía de by pass aorto-coronario y intervención coronaria percutánea, la reparación o reemplazo valvular y la restauración ventricular.

Cuando ocurre la insuficiencia cardiaca terminal a pesar de la máxima terapia médica, cuando el pronóstico es pobre y cuando no hay alternativa terapéutica viable se puede optar por el trasplante cardiaco. Sin embargo los dispositivos de circulación mecánica como los de asistencia ventricular y los corazones totalmente artificiales pueden servir de puente para el trasplante , además se está incrementando el uso de los dispositivos de asistencia ventricular como terapia permanente .

1.5.1 Recomendaciones para el uso de los Inhibidores de ECA

Existe evidencia que los inhibidores de la ECA deberían ser utilizados para inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo(FEVI), sean o no sintomáticos. Un gran número de ensayos clínicos han demostrado la mejoría en la en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes en enfermedad crónica y post infarto de miocardio. (13,14,15)

Los inhibidores de la ECA (IECA) se recomiendan rutinariamente en pacientes sintomáticos y asintomáticos con una FEVI \leq 40%.

Las dosis de los IECA deberían ser tituladas para alcanzar las que fueron usadas en los ensayos clínicos según sean toleradas con el uso concomitante de beta bloqueadores.

Recomendaciones para el uso de medicación alternativa a los IECA.

Estos medicamentos pueden tener efectos adversos que incluyen a la tos y el angioedema, lo cual puede limitar la terapia. Los Bloqueadores de receptores de receptores de angiotensina (BRATs) han demostrado ser bien tolerados en los Estudios randomizados de pacientes intolerantes a los IECAS (16,17). Ambas drogas tienen efectos similares en la

presión sanguínea, función renal y potasio (16). Por lo que los pacientes que sean intolerantes a los IECA por estas razones, también lo pueden ser a los BRATs y la combinación de hidralazina y nitratos orales debería ser considerada para estos pacientes.

Se recomienda otra terapia sustitutiva de los IECA en las siguientes circunstancias:

- Pacientes que no pueden tolerar IECAS debido a la tos, los BRATs son recomendados.
- La combinación de hidralazina y un nitrato oral puede ser considerada en aquellos pacientes que no toleren la terapia con BRATs.
- Pacientes intolerantes a los IECAS por hiperkalemia o insuficiencia renal muy posiblemente experimenten los mismos efectos adversos con los BRATs. En estos casos la combinación de nitratos orales e hidralazina debería considerarse.
- Los BRATs son recomendados rutinariamente en los pacientes sintomáticos y asintomáticos con una FEVI $\leq 40\%$ que son intolerantes a los IECAS por razones diferentes a la hiperkalemia o a la insuficiencia renal.
- Los BRATs deberían considerarse en pacientes que experimentan angioedema con IECAS.
- La terapia con nitratos e hidralazina debe ser considerada en los casos en los que los BRATs no sean tolerados.

1.5.2 Recomendaciones para el uso de los Bloqueadores de Receptores de Angiotensina.

Tanto los IECA como los BRATs inhiben el SRAA pero por diferentes mecanismos. Los IECAS bloquean a la enzima responsable de convertir la angiotensina I en angiotensina II y por la degradación de varias quininas. Sin embargo durante la terapia crónica, los niveles de angiotensina II no son completamente suprimidos por los IECAS. Los BRATs bloquean los efectos de la angiotensina II en el receptor AT1, independientemente de la fuente de producción de la angiotensina II. Los BRATs han sido comparados con los IECAS en numerosos ensayos clínicos tanto en la falla cardíaca crónica como en los pacientes con insuficiencia cardíaca por infarto de miocardio.

Los BRATs pueden ser considerados como terapia inicial en vez de los IECA en las siguientes condiciones:

- Insuficiencia cardiaca post infarto de miocardio.
- Insuficiencia cardiaca crónica con FEVI reducida.

1.5.3 Recomendaciones para el uso de los Bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos.

El tratamiento con beta bloqueadores continua siendo uno de los mayores avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con FEVI reducida. Numerosos ensayos clínicos a gran escala que han incluido más de 10,000 pacientes , han proporcionado evidencia inequívoca de importantes reducciones en la morbilidad y mortalidad.(18,19,20,21,22,23,24)

Los marcados efectos beneficiosos del beta bloqueo han sido bien demostrados en ensayos clínicos a gran escala de pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca clase funcional clase II-IV NYHA y FEVI reducida utilizando carvedilol, bisoprolol y metoprolol de liberación prolongada(20,21,22,23,24). Estos estudios añadieron los betas bloqueadores a la terapia de base que incluían IECAS y diuréticos en más del 90% de los pacientes. Los resultados de los ensayos sustentan el beneficio de los agentes beta1 bloqueantes selectivos y no selectivos. Los beta bloqueadores con actividad simpático mimética intrínseca empeoran la mortalidad y deben ser evitados en el tratamiento de la falla cardiaca (25). Los beta bloqueadores estudiados en los ensayos clínicos son utilizados en la actualidad en el tratamiento de rutina en pacientes con FEVI reducida. Esta terapia es bien tolerada en la mayoría de pacientes con falla cardiaca aún en aquellos con co – morbilidades como diabetes mellitus (26,27), enfermedad pulmonar obstructiva crónica(28), y enfermedad vascular periférica(29).

Los beta bloqueadores que han demostrado ser efectivos en los ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca son recomendados con $FEVI \leq 40\%$.

La combinación de beta bloqueadores e IECAS son recomendados como tratamiento rutinario en pacientes asintomáticos con $FEVI \leq 40\%$

- Post infarto de miocardio.
- No pos infarto de miocardio.

La terapia con beta bloqueadores está recomendada en pacientes con falla cardiaca recientemente descompensada luego de la optimización del status de volumen y la

descontinuación exitosa de diuréticos endovenosos y agentes vasoactivos que incluyen el soporte inotrópico. Cuando sea posible el tratamiento debería ser iniciado con el paciente hospitalizado en bajas dosis previas al alta del paciente estable.

Los beta bloqueadores están recomendados en la gran mayoría de pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI reducida, aún si existe diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad vascular periférica. Deben ser utilizados con precaución en los pacientes diabéticos con hipoglicemia recurrente, con asma o con isquemia de las extremidades en el reposo. Debe tenerse mucha precaución cuando se inician en pacientes con bradicardia marcada (<55 latidos/minuto) o marcada hipotensión (presión arterial sistólica < 80 mmHg). No están recomendados en el asma con bronco espasmo activo.

Se recomienda que sean iniciados a dosis bajas y titulados gradualmente, usualmente en intervalos de 2 semanas en pacientes con FEVI reducida y a intervalos de 3-10 días en pacientes con FEVI reducida post infarto de miocardio recientemente diagnosticado.

Se recomienda que el tratamiento sea continuado en la mayoría de los pacientes que experimentan una exacerbación sintomática de la insuficiencia cardiaca durante el tratamiento crónico de mantenimiento a menos que se desarrolle shock cardiogénico, sobrecarga de volumen refractaria o bradicardia sintomática.

La reducción temporal de la dosis (generalmente a la mitad) en este escenario puede considerarse. La discontinuación abrupta en pacientes con exacerbación sintomática debería ser evitada a menos que exista una situación que amenace la vida.

Si los beta bloqueadores se discontinúan o se reducen, deberían ser reinstaurados antes del alta del paciente. En general las dosis deberían ser tituladas a los niveles previos tolerados tan pronto como sea posible.

1.5.4 Recomendaciones para la terapia de combinación con IECAS, BRATS y Beta bloqueadores.

La administración rutinaria de un BRAT no está recomendada en adición al IECA y al beta bloqueador en pacientes con un infarto agudo de miocardio y FEVI reducida.

La adición del BRAT debería ser considerada en pacientes con falla cardiaca debida a la reducción de la FEVI que tienen síntomas persistentes o empeoramiento progresivo a pesar de la terapia óptima con IECA y beta bloqueador.

1, 5,5 Recomendaciones para el uso de los antagonistas de la aldosterona.

La activación sostenida de la aldosterona parece jugar un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca (30). Aunque los IECA pueden disminuir

transitoriamente la secreción de la aldosterona existen estímulos diversos además de la angiotensina II para la producción de esta hormona (31). Los estudios sugieren que existe una rápida regresión a los niveles previos al uso de IECA (32). Los antagonistas de la aldosterona han demostrado eficacia en la falla cardíaca severa y post infarto de miocardio (33,34). La hiperkalemia es un efecto adverso serio asociado con los antagonistas de la aldosterona selectivos (eplerenone) y no selectivos (espironolactona). Además de la hiperkalemia, la ginecomastia o el dolor de pecho pueden ser importantes

Reacciones adversas de la espironolactona pero no de la eplerenona

La administración de antagonistas de aldosterona está recomendada en pacientes con falla cardíaca en clase funcional NYHA IV (o clase III que previamente hayan estado en clase IV) con FEVI < 35% mientras estén recibiendo tratamiento estándar incluyendo diuréticos.

Debería ser considerada en pacientes luego de haber presentado un infarto agudo de miocardio con signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o historia de diabetes mellitus y una FEVI < 40%. Pacientes deberían estar en terapia estándar incluyendo IECAS (o BRATS) y un beta bloqueador.

No son recomendados cuando la creatinina es > 2,5 mg/dl (o clearance de creatinina < 30ml/min) o potasio sérico es > 5.0 mmol/L conjuntamente con otros diuréticos ahorradores de potasio.

Se recomienda que la concentración de potasio sérico debe ser monitorizada frecuentemente siguiendo al inicio o cambio de los antagonistas de la aldosterona. El monitoreo debería ser de acuerdo a los que fueron usados en los ensayos clínicos.

En ausencia de hipokalemia persistente (<4.0mmol/L), no se recomienda la administración de potasio suplementario en los pacientes que están tomando antagonistas de la aldosterona.

1.5.6 Recomendaciones para el uso de Nitratos orales e Hidralazina

La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide ha demostrado eficacia en varios ensayos clínicos y tiene un rol en la terapia de la insuficiencia cardíaca como alternativa a los IECAS. Basados en los resultados del estudio African American Heart Failure Trial (A-HeFT), también tiene parte en el tratamiento estándar de afro-americanos con falla cardíaca y FEVI reducida.

- La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide está recomendada como parte de la terapia estándar en adición al tratamiento con IECAS y beta

bloqueadores en paciente afro-americanos con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida: NYHA III o IV y en algunos casos NYHA II

La combinación de ambas drogas debe ser considerada en afro-americanos con falla cardíaca y FEVI reducida que persisten sintomáticos a pesar de la óptima terapia estándar.

1, 5,7 Recomendaciones para el uso óptimo de terapia combinada.

La terapia combinada múltiple es requerida para el manejo óptimo y para retardar la progresión de la insuficiencia cardíaca además de mejorar la evolución en pacientes con FEVI disminuida. Un IECA más un beta bloqueador es la terapia estándar de base. Un BRAT puede añadirse al IECA en casos individuales en los que los betas bloqueadores están contraindicados o no son tolerados. La elección óptima de una droga adicional para mejorar aún más la evolución de estos pacientes ya tratados con 2 o 3 de estas drogas no se ha establecido firmemente todavía. Un inhibidor de la aldosterona, un BRAT (si el paciente ya está con IECA) y la combinación de dinitrato de isosorbide e hidralazina han demostrado proporcionar beneficio adicional en ensayos clínicos controlados, pero no han sido sujetos a estudios comparativos. La elección entre estos agentes puede estar influenciada por la edad del paciente, función renal, potasio sérico, raza y la severidad del síndrome clínico. Ciertas combinaciones requieren un monitoreo estricto y cuidadoso.

La terapia farmacológica adicional debería considerarse en los pacientes con Insuficiencia cardíaca y FEVI reducida que tienen síntomas persistentes o empeoramiento progresivo a pesar del tratamiento óptimo con IECA y beta bloqueador. La elección de un agente específico estará influenciada por consideraciones clínicas ya mencionadas. La triple combinación de IECA, BRAT y antagonista de la aldosterona no se recomienda por el alto riesgo de hiperkalemia.

Esta terapia adicional debería considerarse en los pacientes con falla cardíaca y FEVI disminuida que no puedan tolerar un beta bloqueador y tengan síntomas persistentes o empeoramiento progresivo a pesar de la terapia óptima con IECA. La elección de un agente específico estará también por consideraciones clínicas que incluyen el status de la función renal, la concentración de potasio sérico, la presión arterial, y el status de volumen. La triple combinación de IECA, BRAT y antagonista de la aldosterona no se recomienda debido al riesgo alto de hiperkalemia.

1.5.7 Recomendaciones para el tratamiento con Diuréticos

Los diuréticos de asa y del túbulo contorneado distal son necesarios como terapia coadyuvante de la insuficiencia cardíaca cuando los síntomas son el resultado de la retención de sodio y agua. Los diuréticos reducen los signos y síntomas congestivos pudiendo ser titulados según sea necesario para restaurar la euvolemia y alcanzar el "peso seco" del paciente. El alivio de los signos y síntomas deben ser alcanzados sin causar efectos secundarios, particularmente la hipotensión sintomática o el empeoramiento de la función renal.

- Esta terapia se recomienda para restaurar y mantener el status de volumen en pacientes con evidencia clínica de sobrecarga de fluidos, generalmente manifestada por síntomas de congestión (ortopnea, edema y disnea) o signos de presiones de llenado elevadas (ingurgitación yugular, edema periférico, hepatomegalia pulsátil y menos comúnmente rales). Un diurético de asa más que uno tiazídico es frecuentemente necesario para restaurar el status de euvolemia.
- La dosis inicial del diurético puede ser incrementada según sea necesario para aliviar la congestión. Lograr el estatus normal de volumen puede requerir múltiples ajustes en muchos días y ocasionalmente semanas en pacientes con severa sobrecarga de volumen evidenciada por edema masivo o ascitis. Después que el efecto diurético se ha logrado con diuréticos de asa de corta acción, el incremento de la frecuencia de administración a 2 o 3 veces al día pueden proveer más diuresis con menos alteraciones fisiológicas que grandes dosis únicas.
- La torasemida oral puede ser considerada en pacientes con pobre absorción de tratamientos administrados por vía oral o efecto errático diurético particularmente en aquellos con insuficiencia cardíaca derecha y retención hídrica refractaria al tratamiento a pesar de grandes dosis de otros diuréticos de asa.
- La administración de diuréticos endovenosos puede ser necesaria para aliviar la congestión.

- La falta de respuesta a la terapia diurética puede deberse a la falta de cumplimiento del paciente, al efecto directo del diurético en el riñón o a la progresión de la disfunción cardíaca subyacente.
- Se puede considerar la adición de clorotiazidas o metazolonas una o dos veces al día a los diuréticos de asa en los pacientes con retención hídrica persistente a pesar de la terapia con dosis altas de diuréticos de asa. Sin embargo el uso crónico diario especialmente de la metazolona debe evitarse por la depleción potencial de electrolitos y volumen. Estas drogas pueden ser usadas periódicamente (interdiario o semanalmente) para optimizar el manejo de fluidos. La metazolona generalmente es más potente y de acción más larga en este tipo de pacientes con insuficiencia renal crónica, por lo que la administración debería ajustarse adecuadamente. El status de volumen y electrolitos debe ser monitoreado cercanamente cuando se usen múltiples diuréticos.
- Se recomienda en los pacientes que son tratados con diuréticos y especialmente cuando se usan grandes dosis que debe observarse cuidadosamente la presentación de efectos adversos que incluyen trastornos electrolíticos, hipotensión sintomática, disfunción renal o empeoramiento de la misma. Los pacientes deben ser evaluados con exámenes de laboratorio y clínicos según su respuesta.
- Los pacientes que requieran tratamiento diurético para la retención hídrica en el contexto de la insuficiencia cardíaca generalmente requieren una terapia crónica aunque a menudo a bajas dosis que las inicialmente utilizadas para conseguir la diuresis. La disminución e inclusive la suspensión de los diuréticos debe de considerarse en los pacientes que experimentan una significativa mejora en su status clínico y la función cardíaca o en aquellos que restringen satisfactoriamente la ingesta de sodio. Estos pacientes pueden discontinuar la medicación cuidadosamente con observación de la recurrencia en la retención de fluidos.

- Se recomienda que todos los pacientes sean instruidos en el reconocimiento temprano de signos de la retención de fluidos y en el plan para iniciar la terapia.
- Pacientes seleccionados pueden ser educados para ajustar la dosis diaria de los diuréticos en respuesta a la ganancia de peso debida a sobrecarga de fluidos .

Tabla I I .1.- Inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina y beta bloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con baja fracción de eyección

Nombre Genérico	Nombre de Marca	Dosis inicial diaria	Dosis Objetivo	Dosis media alcanzada en los Ensayos clínicos
-----------------	-----------------	----------------------	----------------	---

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

Captopril	Capoten	6.25 mg tid	50 mg tid	122.7 mg/día
Enalapril	Vasotec	2.5 mg bid	10 mg bid	16.6 mg/día
Fosinopril	Monopril	5-10 mg qd	80 mg qd	n/a
Lisinopril	Zestril,	2.5-5 mg qd	20 mg qd	*4.5 mg/día (baja dosis ATLAS) 33.2 mg/día (alta dosis ATLAS)
Quinapril	Accupril	5 mg bid	80 mg qd	n/a
Ramipril	Altace	1.25-2.5 mg qd	10 mg qd	n/a
Trandolapril	Mavik	1 mg qd	4 mg qd	n/a

Bloqueadores de Receptores de Angiotensina

Candesartan	Atacand	4-8 mg qd	32 mg qd	24 mg/día
Losartan	Cozaar	12.5-25 mg qd	150 mg qd	129 mg/día
Valsartan	Diovan	40 mg bid	160 mg bid	254 mg/día

Beta-bloqueadores

Bisoprolol	Corentel	1.25 mg qd	10 mg qd	8.6 mg/día
Carvedilol	Dilatrend	3.125 mg bid	25 mg bid	37 mg/día

Nombre Genérico	Nombre de Marca	Dosis inicial diaria	Dosis Objetivo	Dosis media alcanzada en los Ensayos clínicos
Carvedilol	Coreg CR	10 mg qd	80 mg qd	
Metoprolol succinate CR/XL	Toprol XL	12.5-25 mg qd	200 mg qd	159 mg/dia
Antagonistas de la Aldosterona				
Espironolactona	Aldactone	12.5 to 25 mg qd	25 mg qd	26 mg/dia
Eplerenona	Inspira	25 mg qd	50 mg qd	42.6 mg/dia
Otros Vasodilatadores				
Dosis fija de Hidralazina/Isosorbide dinitrato	BiDil	37.5 mg hidralazina/20 mg isosorbide dinitrato tid	75 mg hidralazine/40 mg isosorbide dinitrato tid	142.5 mg hidralazina/76 mg isosorbide dinitrate/dia
Hidralazina	Apresoline	37.5 mg qid	75 mg qid	270 mg/dia
Isosorbide dinitrato	Isordil	20 mg qid	40 mg qid	136 mg/dia

No hubo diferencia en la mortalidad entre los grupos con dosis alta y baja, sin embargo hubo 12% de menor riesgo de muerte u hospitalización en el grupo de alta dosis vs el de baja dosis.

1, 5,8 Recomendaciones para el tratamiento con Digoxina

Los datos provenientes del estudio Digitalis Investigation Group. (DIG) y las bases de datos combinadas otros numerosos estudios a gran escala proveen la evidencia sobre la eficacia de la digoxina (35, 36, 37, 38, 39, 40,41). La digoxina es una droga que no es costosa y puede darse una vez al día y sigue teniendo un papel importante en el tratamiento de pacientes sintomáticos con FEVI disminuida.

- Puede ser considerada para mejorar los síntomas en pacientes con FEVI \leq 40% que tengan signos o síntomas de falla cardíaca y estén recibiendo tratamiento estándar que incluya el uso de IECAS y beta bloqueadores en clase II a IV.

- Se recomienda que la dosis de digoxina , que debe estar basada en el peso seco del paciente, la función renal y las medicaciones concomitantes, debería ser de 0,125mg diariamente en la mayoría de los pacientes y el nivel de digoxina sérica debe ser < 1,0 ng/ml, generalmente 0,7-0,9 ng/ml .
- La digoxina debería considerarse para lograr un adecuado control de la respuesta ventricular en la fibrilación auricular en pacientes con falla cardiaca.
- Las dosis altas de digoxina (dosis de mantenimiento > 0,25mg/día) con el propósito del control de la respuesta ventricular no son recomendadas.

1.5.9 Recomendaciones para el tratamiento con anticoagulantes y antiplaquetarios

Se reconoce que los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran en riesgo incrementado de presentar eventos trombo embólicos o arteriales. Además de la fibrilación auricular y la pobre función ventricular, que promueven la estasis e incrementan el riesgo de la formación de trombos en estos pacientes, existen otras manifestaciones de hiper coagulabilidad. Hay evidencia de activación plaquetaria incrementada.

También existe incremento en la viscosidad plasmática y sanguínea con la elevación de niveles de fibrinopéptido A, beta tromboglobulina, dímero D y del factor Von Willebrand (42, 43,44).

A pesar de que existe una variación en el estimado de la predisposición de la incidencia de tromboembolia en pacientes con insuficiencia cardiaca, ella puede ser del 1,4 % al 4,2 % por 100 pacientes año. (45, 46,47). Aunque la variabilidad en la incidencia reportada probablemente se deba a las diferencias en las poblaciones estudiadas y en la metodología empleada para identificar estos eventos, el consenso es que los embolismos sistémicos y pulmonares no son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal. Tradicionalmente la discusión sobre la anti coagulación se ha centrado en el uso de warfarina. Los agentes antiplaquetarios son usados frecuentemente en pacientes con falla cardiaca secundaria a cardiopatía isquémica.

- El tratamiento con warfarina (con objetivo de INR 2-3) se recomienda para todos los pacientes con insuficiencia cardiaca fibrilación auricular documentada,

crónica, paroxística o persistente o historia de embolismo pulmonar o sistémico que incluye stroke, ataque isquémico transitorio a menos que esté contraindicado.

- Se recomienda que los pacientes con cardiomiopatía isquémica sintomática o asintomática e infarto agudo de miocardio reciente anterior extenso o infarto reciente con trombo intraventricular izquierdo documentado sea tratado con warfarina (INR objetivo 2-3) por los 3 meses iniciales posteriores al infarto a menos que esté contraindicado.
- Otros pacientes con cardiomiopatía isquémica o no isquémica y trombo intraventricular deben ser considerados para anti coagulación, dependiendo de las características del trombo, como el tamaño, movilidad y el grado de calcificación.
- El tratamiento a largo plazo con agentes antiplaquetarios, generalmente con aspirina a dosis de 75-81mg/día, se recomienda en pacientes con falla cardiaca debida a cardiopatía isquémica reciban o no IECAS.
- La warfarina o el clopidogrel (75mg) también han prevenido eventos cardiovasculares en pacientes post infarto de miocardio y pueden ser considerados como alternativas a la aspirina.
- No se recomienda el uso rutinario de aspirina en pacientes con insuficiencia cardiaca sin enfermedad aterosclerótica vascular.

1, 5,10 Recomendaciones para el tratamiento con Amiodarona.

Las arritmias ventriculares son comunes en los pacientes con insuficiencia cardiaca y la muerte súbita cardiaca continúa contribuyendo con una proporción importante de la mortalidad. Muchas drogas anti arrítmicas tiene efectos hemodinámicos adversos.

Suficientes como para traer consecuencias negativas. Estos pacientes se encuentran en riesgo incrementado de presentar los efectos pro arrítmicos de estos agentes. El mayor rol que pueden tener es el de reducir las recurrencias de las arritmias sintomáticas usualmente en pacientes con cardio desfibriladores implantables (48).

- Los agentes anti arrítmicos que incluyen a la amiodarona, no se recomiendan para la prevención primaria de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca.

- En pacientes con CDI la amiodarona pueden ser considerada para reducir las arritmias recurrentes sintomáticas que ocasionan shocks con los cardiodesfibriladores implantables (CDI).
- Se recomienda que cuando la terapia con amiodarona sea iniciada, debe revisarse el efecto potencial de las interacciones medicamentosas con otras drogas. Las dosis de mantenimiento con digoxina, warfarina y otras estatinas deberían ser reducidas cuando se inicie amiodarona y sean cuidadosamente monitorizadas. El ajuste de las dosis de estas drogas y la determinación de su actividad por laboratorio o su concentración sérica después del inicio de la amiodarona está recomendada.
- No se recomienda el uso rutinario de la amiodarona para el tratamiento de arritmias asintomáticas que se piense que no contribuyan a la insuficiencia cardiaca o a la disfunción ventricular.
- Los ácidos grasos poli insaturados omega 3 (PUFA) pueden ser considerados para reducir la mortalidad en pacientes con FEVI reducida y NYHA clase II-IV.

2.-DISFUNCIÓN ERECTIL

2.1 Definición

La disfunción Eréctil (DE) es uno de los problemas de salud crónicos más frecuentes en los varones mayores de 40 años (49) y por lo tanto es una de las razones más frecuentes de consulta a los médicos generales y especialistas. La DE puede ser también un indicador de otras enfermedades subyacentes tales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial o la aterosclerosis. Además la DE , tiene un impacto negativo en la calidad de vida tanto del paciente como la de su pareja.(50). Teniendo en consideración estos aspectos y la presente disponibilidad de tratamiento efectivo y seguro de esta enfermedad, se debería discutir activamente con el paciente, particularmente en aquellos con alto riesgo de desarrollarla, su presentación clínica y su manejo.

La Disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente de conseguir y mantener una erección suficiente que permita una relación sexual satisfactoria y no incluye desórdenes del apetito sexual, eyaculación u orgasmo (51).Para excluir desórdenes transitorios. el paciente debe experimentar la DE por lo menos 3 meses (52), excepto en casos que sea secundaria a trauma o cirugía.

2.2 Fisiología de la erección

El entendimiento de la fisiología de la erección es fundamental en el manejo y en el tratamiento de la DE. La erección del pene es un evento neurovascular modulado por factores psicológicos y por el estado hormonal. En la estimulación sexual, los impulsos nerviosos causan la liberación de los neuro-transmisores de las terminales del nervio cavernoso y de factores relajantes de las células endoteliales en el pene, resultando en la relajación de la musculatura lisa en las arterias y arteriolas que abastecen al tejido eréctil provocando un incremento en el flujo sanguíneo del pene. Al mismo tiempo, la relajación del músculo liso trabecular aumenta la distensibilidad de los sinusoides, para facilitar el rápido llenado y la expansión del sistema sinusoidal. Así, el plexo venoso subtúnica es comprimido entre las trabéculas y la túnica albugínea, resultando en la oclusión casi total del flujo venoso (53,54). Estos acontecimientos atrapan la sangre dentro de los cuerpos cavernosos y llevan al pene de una posición de flaccidez a una de erección con una presión intracavernosa de aproximadamente 100 mm Hg (Fase de erección completa).

Durante la masturbación o las relaciones sexuales, la contracción de los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos comprimen la base del pene lleno de sangre con lo que los cuerpos cavernosos "disminuyen su capacidad" y el pene se vuelve aún más duro con una presión intracavernosa que puede llegar a varios cientos de milímetros de mercurio (Fase de la erección rígida). Durante esta fase cesa temporalmente la entrada y salida de sangre (55). La detumescencia puede ser el resultado de un cese de la liberación de neuro-transmisores, la interrupción de los segundos mensajeros por fosfodiesterasas, así como de una descarga simpática durante la eyaculación. La contracción del músculo liso trabecular vuelve a abrir los vasos venosos, la sangre atrapada es expulsada, y vuelve la flacidez.

El fenómeno de la detumescencia se puede estratificar en tres fases (56).

- La primera implica un aumento transitorio de la presión intracavernosa, lo que indica el comienzo de la contracción del músculo liso en contra de un sistema venoso cerrado.

- La segunda fase muestra una disminución lenta de la presión, lo que sugiere una lenta reapertura de los vasos venosos con la reanudación del nivel basal del flujo arterial.
- La tercera fase muestra una disminución rápida de la presión con restablecimiento pleno de la capacidad de flujo venoso.

Por tanto, la erección implica la relajación sinusoidal, dilatación arterial y compresión venosa (57-59). Se ha demostrado la importancia de la relajación del músculo liso en estudios en animales y humanos (58,59).

2.2.1 Cuerpo esponjoso y glande

La hemodinámica del cuerpo esponjoso y del glande del pene es algo diferente de la de los cuerpos cavernosos. Durante la erección, aumenta el flujo arterial de una manera similar, sin embargo, la presión en el cuerpo esponjoso y el glande es sólo entre un tercio y la mitad que en los cuerpos cavernosos, porque la túnica albugínea (fina sobre el cuerpo esponjoso y prácticamente ausente en el glande) garantiza una oclusión venosa mínima.

Durante la fase de erección completa, la compresión parcial de la vena dorsal profunda y la circunfleja entre la fascia de Buck y los cuerpos cavernosos congestionados contribuyen a la tumescencia glandar, aunque el esponjoso y el glande, esencialmente funcionan como una gran escape arteriovenoso durante esta fase. En la fase de erección rígida, los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos comprimen de manera enérgica las venas del pene, lo que se traduce en más congestión y aumento de presión en el glande y en el cuerpo esponjoso.

2.2.2 Fisiología Músculo Liso. Mecanismos moleculares de relajación y contracción

En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha registrado actividad contráctil espontánea del músculo liso cavernoso. Yarnitsky et al. (60,61), encontraron dos tipos de actividad eléctrica en el cuerpo cavernoso: espontánea e inducida por la actividad. La estimulación mediante un campo eléctrico resulta en una disminución de la tensión y el calcio intracelular en frecuencias bajas y un aumento de la tensión con aumento del calcio intracelular en frecuencias altas. En general, la respuesta a los agentes farmacológicos se correlaciona con el cambio en el calcio intracelular: por ejemplo, la fenilefrina produce la contracción

muscular y un aumento en el calcio intracelular, mientras que el nitroprusiato hace lo contrario. La contracción y relajación del músculo liso están reguladas por Ca^{2+} citosólico (sarcoplásmico). La noradrenalina de las terminaciones nerviosas y las endotelinas y prostaglandinas $\text{F}2\alpha$ de los receptores endoteliales activados en las células del músculo liso aumentan el trifosfato de inositol y el diacilglicerol resultando en la liberación de calcio desde las reservas intracelulares tales como el retículo sarcoplásmico y/ o la apertura de canales de calcio en la membrana celular del músculo liso que conduce a una afluencia de calcio desde el espacio extracelular. Esto provoca un aumento transitorio de Ca^{2+} citosólico libre desde un nivel de reposo de 120/ 270 a 500/700 nM (9). En el nivel elevado, el Ca^{2+} se une a la calmodulina y cambia la conformación de esta última para exponer los sitios de interacción con la cadena ligera de la miosina quinasa. La activación resultante cataliza la fosforilación de la cadena ligera de miosina y desencadena el ciclo de los puentes cruzados (cabezas) de miosina a lo largo de filamentos de actina y el desarrollo de la fuerza. Además la fosforilación de la cadena ligera también activa la miosina ATPasa, que hidroliza la ATP para proporcionar energía para la contracción muscular. (Figura II 1)

Figura II 1

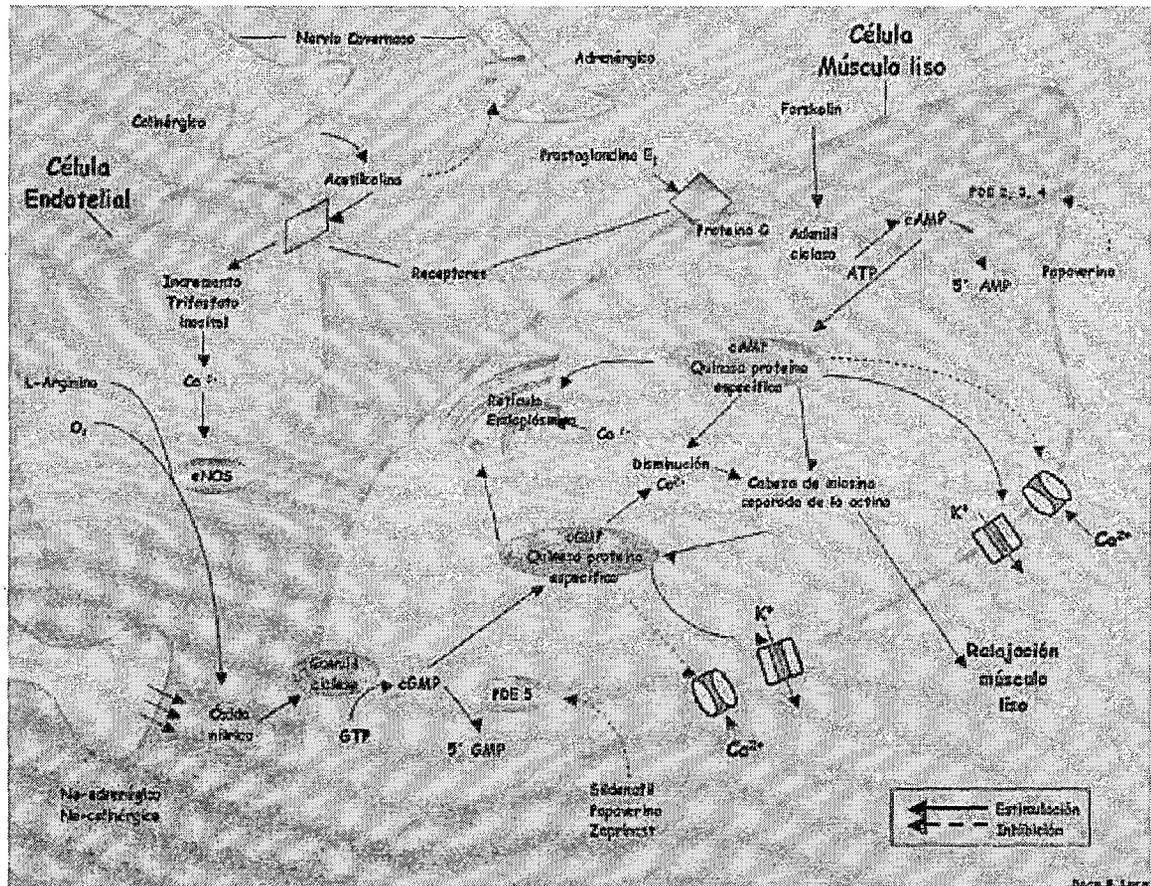


FIGURA 1. Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso del pene. Adaptado de Dean & Lue.

Una vez que la concentración citosólica de Ca^{2+} devuelve los niveles basales, las vías sensibilizadas del calcio toman el relevo. Uno de esos mecanismos es a través de la activación de los receptores excitatorios acoplado a proteínas G que pueden también causar la contracción al aumentar la sensibilidad de calcio sin ningún cambio en el Ca^{2+} citosólico. Esta vía implica a la RhoA, una pequeña proteína G monomérica que activa la Rho-quinasa. La Rho-quinasa activada fosforila y por ello, inhibe la subunidad reguladora de la fosfatasa miosina del músculo liso previniendo la desfosforilación de miofilamentos de forma que se mantenga el tono de contracción (Figura II . 2) (62).

Figura II

2

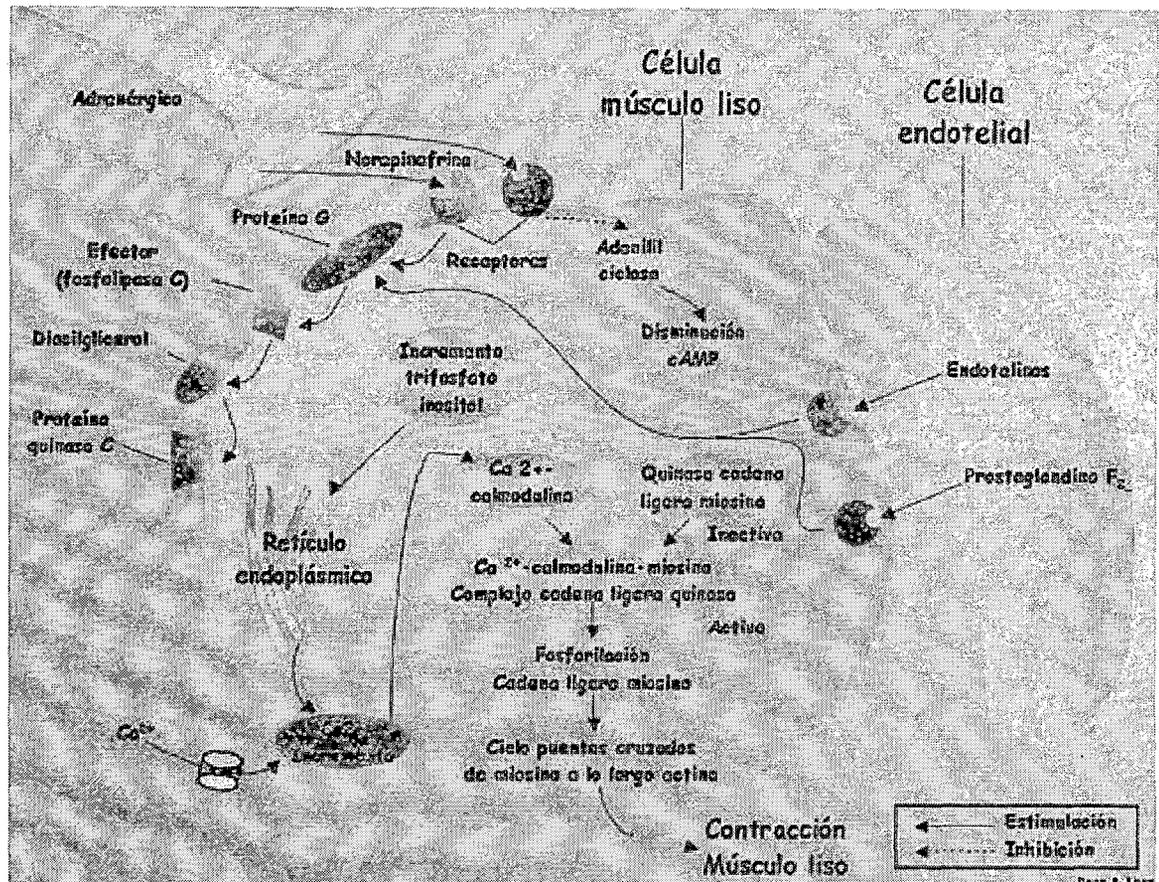


FIGURA 2. Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso del pene. Adaptado de Dean & Lue.

Se ha demostrado que la RhoA y la Rhoquinasa se expresan en el músculo liso del pene (63,64).

Curiosamente, la cantidad de RhoA expresado en el músculo liso del cuerpo cavernoso es 17 veces mayor que en el músculo liso vascular (64). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de Rho-quinasa provoca la relajación del cuerpo cavernoso humano in vitro e induce la erección del pene en modelos de animales (65). Ratas anestesiadas transfectadas con RhoA dominante negativo mostraron una elevada función eréctil en comparación con los animales de control (66).

El nuevo consenso es que la contracción fásica del músculo liso del pene está regulada por un aumento de la concentración de Ca^{2+} citosólico y la contracción tónica se rige por la sensibilización de las vías de calcio (67).

Además de la función central de la fosforilación de la miosina en la contracción del músculo liso, otros mecanismos pueden modular o ajustar el estado de contracción. Por ejemplo, puede ser que el caldesmón participe en el estado contráctil en el que la fuerza de contracción se mantiene a bajo nivel de fosforilación de la miosina y con un bajo consumo de energía.

A la relajación del músculo sigue una disminución de Ca^{2+} en el sarcoplasma. A continuación la calmodulina, se disocia de la cadena ligera de miosina cinasa y lo inactiva. La miosina es desfosforilada por la fosfatasa de la cadena ligera de miosina y se desprende de los filamentos de actina, y el músculo se relaja (61). Otros sugieren que el NO-GMPc via inhibidora en el músculo liso del cuerpo cavernoso, no es simplemente un cambio en los mecanismos de transducción de señal de excitación, un mecanismo no identificado que puede contribuir a la relajación por la disminución de la tasa de contracción de los puentes cruzados a través de la fosforilación.

AMPc y GMPc son los segundos mensajeros involucrados en la relajación del músculo liso. Ellos activan las proteínas kinasas AMPc y GMPc dependientes, que a su vez fosforilan determinadas proteínas y canales de iones, resultando en (1) apertura de los canales de potasio y de hiperpolarización, (2) la retención de calcio intracelular por el retículo endoplásmico, y (3) la inhibición de los canales de calcio voltaje-dependientes, bloqueando la entrada de calcio. La consecuencia es una caída del calcio libre citosólico y la relajación del músculo liso (Figura II ,3).

Figura II 3

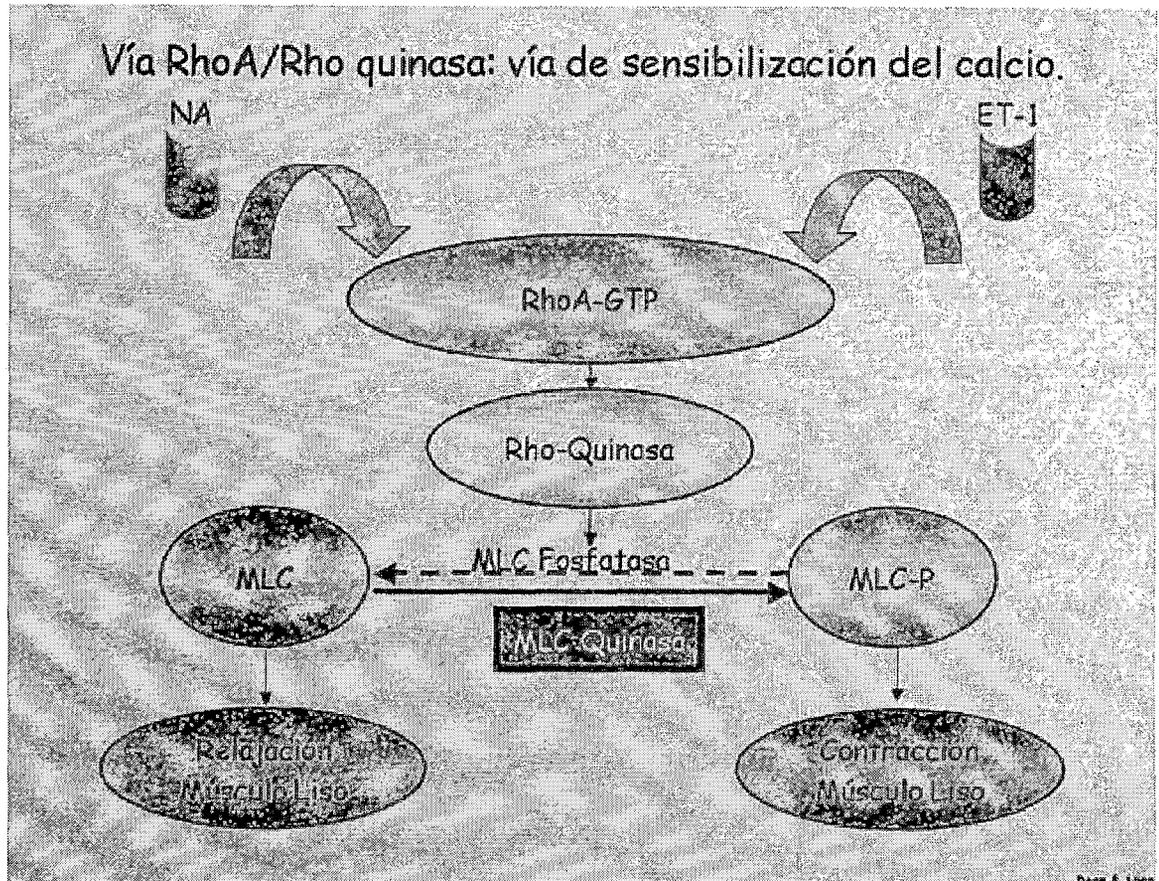


FIGURA 3. Vía RhoA/Rho quinasa: Vía de sensibilización del calcio. Adaptado de Dean & Lee.

2.2.3 Neuroanatomía y Neurofisiología de la erección del pene

Vías periféricas

La innervación del pene es doble, autonómica (simpático y parasimpático) y somática (sensoriales y motoras). De las neuronas de la médula espinal y los ganglios periféricos, los nervios simpático y para-simpático se unen para formar los nervios cavernosos, que entran en los cuerpos cavernosos y cuerpo esponjoso y afectan a los acontecimientos neurovasculares durante la erección y detumescencia. Los nervios somáticos son los principales responsables de la sensación y la contracción de los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos.

Vías Autónomas

La vía simpática se origina desde los segmentos T11 a L2 de la columna vertebral y pasan a través de las ramas comunicantes a los ganglios de la cadena simpática. Algunas fibras se desplazan a través de los nervios espláncnicos lumbares a los plexos hipogástricos mesentéricos inferior y superior, desde donde las fibras se dirigen por los nervios hipogástricos al plexo pélvico. En humanos, los segmentos T10 a T12 son más a menudo el origen de las fibras simpáticas, y las células de las cadenas ganglionares origen de las fibras que se dirigen al pene están localizadas en la zona sacra, caudal a las cadenas ganglionares.

La vía parasimpática surge de las neuronas en las columnas de células intermedio laterales de S2, S3 y S4 de la médula espinal. Las fibras pre ganglionares pasan por los nervios pélvicos hacia el plexo pélvico, donde se unen con los nervios simpáticos del plexo hipogástrico superior. Los nervios cavernosos son ramas del plexo pélvico que inervan el pene. Otras ramas del plexo pélvico inervan el recto, vejiga, próstata y esfínteres. Los nervios cavernosos se dañan fácilmente durante la cirugía radical del recto, vejiga y próstata. Una comprensión clara del recorrido de estos nervios es esencial para la prevención de la disfunción eréctil iatrogénica (68,69).

La estimulación del plexo pélvico y de los nervios cavernosos induce la erección, mientras que la estimulación del tronco simpático causa detumescencia. Esto implica claramente que el aporte sacro parasimpático es responsable de la tumescencia y la vía simpática toracolumbar es responsable de la detumescencia. En experimentos con gatos y ratas, se ha descubierto que la sección de la médula espinal por debajo de L4 o L5 elimina la respuesta eréctil refleja, pero en cambio la relación con una hembra en celo o la estimulación eléctrica de la zona pre óptica medial produjo una acentuada erección (70,71).

Paick y Lee informaron también que la erección inducida por apomorfina es similar a la erección psicógena en la rata y puede ser inducida a través de la vía simpática toracolumbar en caso de lesiones de los centros parasimpáticos sacros (72). En el hombre, muchos pacientes con lesiones de la médula espinal sacra mantienen la capacidad eréctil psicógena, aunque se suprima la erección reflexógena. Estas erecciones inducidas a nivel central, se encuentran más frecuentemente en pacientes con lesiones moto neuronales inferiores a T12 (73). No se produce erección psicógena en pacientes con lesiones por encima de T9; por tanto, esto indica que el flujo simpático eferente se encuentra en los

niveles T11 y T12 (74). En estos pacientes con erección psicógena, se observa alargamiento y tumescencia del pene, pero la rigidez es insuficiente.

Es posible, por tanto, que los impulsos cerebrales que normalmente viajan a través de las vías simpáticas (inhibiendo la liberación de noradrenalina), parasimpáticas (liberando NO y acetilcolina) y somáticas (liberando acetilcolina) producen una erección rígida normal.

En pacientes con una lesión de la médula sacra, los impulsos cerebrales todavía pueden viajar por medio de la vía simpática para inhibir la liberación de noradrenalina y NO y la acetilcolina todavía puede ser liberada a través de sinapsis con las neuronas postganglionares parasimpáticas y somáticas.

Debido a que el número de sinapsis entre la vía toracolumbar y las neuronas postganglionares parasimpáticas y somáticas es menor que el flujo de salida del sacro, la erección resultante no será tan intensa.

Vías somáticas

La vía somatosensorial se origina en los receptores sensoriales de la piel del pene, glánde, uretra y dentro del cuerpo cavernoso. En el glánde del pene humano existen numerosas terminaciones aferentes, terminaciones nerviosas libres y receptores corpusculares con una proporción de 10:1. Las fibras nerviosas de los receptores convergen para formar los haces del nervio dorsal del pene, que se une a otros nervios para convertirse en el nervio pudendo.

Este último entra en la médula espinal a través de las raíces S2-S4 para terminar en las neuronas espinales e interneuronas en la región gris central del segmento lumbosacro .

La activación de estas neuronas sensoriales envía mensajes de dolor, la temperatura y tacto a través de las vías espinotalámicas y espino reticulares al tálamo y la corteza sensorial para la percepción sensorial. El nervio dorsal del pene, solía ser considerado como un nervio puramente somático, sin embargo, sus haces nerviosos dan positivo en óxido nítrico sintetasa (NOS), lo que le hace ser también autonómico, este hecho ha sido demostrado en humanos por Burnett et al., y en ratas por Carrier et al. .

Giuliano et al., han demostrado que la estimulación de la cadena simpática L4-L5 provoca una descarga referida en el nervio dorsal del pene y la estimulación del nervio dorsal evoca una descarga en la cadena lumbosacra simpática de las ratas . Estos hallazgos

demuestran claramente que el nervio dorsal es un nervio mixto con componentes somáticos y autónomos que le permitan regular tanto la función eréctil como la eyaculación.

El núcleo de Onuf en S2-S4 es el centro somato-motriz de inervación del pene. Estos nervios van por los nervios sacros al nervio pudendo para inervar los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso. La contracción de los músculos isquiocavernosos produce la fase de erección rígida. La contracción rítmica de los músculos bulbocavernosos es necesaria para la eyaculación.

En estudios animales, la inervación directa de las moto neuronas espinales sacras de los centros simpáticos del tronco cerebral (A5-grupo celular catecolaminérgicos y el "locus coeruleus"), ha sido identificada. Esta inervación adrenérgica de las moto neuronas pudendas pueden estar implicadas en las contracciones rítmicas de la musculatura perineal durante la eyaculación. Además, también se ha demostrado que la inervación oxitocinérgica y serotoninérgica de los núcleos lumbosacros controlan la erección del pene y la musculatura perineal en la rata macho.

Dependiendo de la intensidad y la naturaleza de la estimulación genital, se pueden provocar varios reflejos espinales por la estimulación de los genitales. El más conocido es el reflejo bulbocavernoso, que es la base de un examen neurológico genital y de la prueba de latencia electro fisiológica. Aunque el deterioro de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso puede perjudicar la erección del pene, la importancia de obtener un reflejo bulbocavernoso en la evaluación general de la disfunción sexual es controvertida.

Vías y Centros supra espinales

Estudios en animales han identificado el área pre óptica medial (MPOA) y el núcleo para ventricular (PVN) del hipotálamo y el hipocampo como centros importantes para la integración de la función sexual y la erección del pene: la electro estimulación de esta área provoca la erección y las lesiones en la misma limitan las relaciones sexuales.

Las vías eferentes del MPOA penetran en el haz pro encefálico medial y la región tegmental del mesencéfalo (cerca de la sustancia negra). Los procesos patológicos en estas regiones, como la enfermedad de Parkinson o los accidentes cerebro vasculares, se asocian a menudo con disfunción eréctil. Se ha demostrado, con el seguimiento axonal en monos, gatos y ratas, la proyección directa de los núcleos del hipotálamo a los centros de erección autónoma de la región lumbo sacra. Las neuronas de estos núcleos del hipotálamo

contienen neurotransmisores peptidérgicos, incluyendo la oxitocina y la vasopresina, que pueden estar implicados en la erección del pene . El tronco encefálico y varios centros medulares también están involucrados en la función sexual. Se ha demostrado que el grupo de células de catecolaminas A5 y el locus coeruleus proporcionan inervación adrenérgica al hipotálamo, tálamo, corteza cerebral y la médula espinal. Las proyecciones del núcleo paragigantocelular, que proporciona la inervación serotoninérgica inhibitoria, también se han demostrado en el hipotálamo, el sistema límbico, el neocórtex y la médula espinal.

2.2.4 Conclusiones

Las estructuras mencionadas son responsables de los tres tipos de erección: psicógena, reflexógena y nocturna.

- La erección psicógena es el resultado de los estímulos audiovisuales o de fantasías. Los impulsos desde el cerebro modulan los centros de erección de la médula espinal (T11-L2 y S2-S4) para activar el proceso de erección.
- La erección reflexogénica se produce por estímulos táctiles en los órganos genitales. Los impulsos llegan hasta los centros de erección espinal, algunos continúan por la vía ascendente, dando lugar a la percepción sensorial, mientras que otros activan los núcleos autónomos para enviar mensajes a través de los nervios cavernosos del pene e inducir la erección. Este tipo de erección se mantuvo en los pacientes con lesión de la columna vertebral superior.
- La erección nocturna ocurre principalmente durante la fase REM del sueño. La exploración mediante PET en humanos en el sueño REM muestra una mayor actividad en el área pontina, amígdala y circunvolución cingulada anterior, y disminución de la actividad en la corteza prefrontal y parietal. El mecanismo que desencadena el sueño REM se encuentra en la formación reticular pontina. Durante el sueño REM, se activan las neuronas colinérgicas en el tegmento pontino lateral, mientras que las neuronas adrenérgicas en el "locus coeruleus" y las neuronas serotoninérgicas, el rafe del cerebro medio están silentes. Esta activación diferencial puede ser responsable de las erecciones nocturnas durante el sueño REM.

2.3 Etiología.

Existe una variedad de factores físicos y psicológicos que están relacionados con la DE y la alteración de uno o más de estos factores pueden llevar a la DE. Por lo tanto, podemos clasificarla en las siguientes categorías (51, 75):

- **Orgánica:** Las causas orgánicas pueden ser secundarias a injuria vascular (la causa más común), neurogénicas, hormonales o locales.
- **Psicógenas:** Causadas por el bloqueo central del mecanismo de la erección sin injuria física.
- **Etiología Mixta:** Causada por la combinación de factores físicos y psicógenos. En la vasta mayoría de casos de DE debida a causas físicas, también está presente un componente psicológico.

2.3.1 Factores de Riesgo y enfermedades causantes de DE

Las causas mayores que producen DE se encuentran enumeradas en las Tablas II, 2, 3, 4. En la mayoría de los casos la etiología subyacente es un problema crónico de salud o un efecto adverso medicamentoso.

Tabla II 2. Causas más importantes de Disfunción Eréctil

Vasculares 60–80%	Neurológicas 10–20%	Hormonales 5–10%
Arterioesclerosis	CNS	Exceso de estrógenos
Tabaquismo	Accidente Cerebro vascular	Exógenos iatrogénicos
Hiperlipidemia	Síndrome apnea sueño	Enfermedades Hepáticas
Hipertensión Arterial	Enfermedad de Alzheimer	Tumores productores de Estradiol- o hCG-
Diabetes	Enfermedad de Parkinson	Hiperprolactinemia
Enfermedad de Peyronie	Tumor Cerebral	Iatrogenia inducida por drogas
Fracturas Pélvicas	Médula Espinal	Tumores Pituitarios
Trauma Perineal	Trauma	Hipogonadismo

Vasculares 60–80%	Neurológicas 10–20%	Hormonales 5–10%
Fracture del cuerpo cavernoso	Causa Compresiva (Hernia discal)	Hipogonadotropismo
Trasplante heterotrópico renal	Enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple)	Hipergonadotropismo
Síndrome de Leriche	Causa tumoral (tumor de la médula)	Disfunción Tiroidea
Bypass Aortoiliaco o aortofemoral	Enfermedad vascular (infarto espinal)	Hipertiroidismo
Secuela por Radioterapia	Enfermedades infecciosas. (tabes dorsalis)	Hipotiroidismo
Secuela de Priapismo	Mielomeningocele	Disfunción Adrenal
	Enfermedades Degenerativas	Enfermedad o síndrome Cushing
	Daño Iatrogénico	Insuficiencia Adrenal
	Nervio Periféricos	Severa desnutrición.
	Neuropatía Diabética	
	Neuropatía alcohólica	
	Secuela Posquirúrgica	
	Prostatectomía	
	Cistoprostatectomía	
	Resección Transuretral de la próstata	
	Cirugía de la médula espinal	
	Amputación rectal	

CNS: Sistema Nervioso Central , hCG: gonadotropina coriónica humana.

Tabla II3. Causas mayores relacionadas con drogas de DE

Drogas con acción hormonal	Drogas Psicotrópicas	Drogas Antihipertensivas
<p>Disminuyen o bloquean la acción de la testosterona: anti andrógenos, estrógenos, anabólicos, esteroides, espironolactona, ketoconazol, digoxina, clofibrato, cimetidina</p> <p>Incrementan los niveles de prolactina: cimetidina, metoclopramida, fenotiazinas, opioides, endorfinas, antidepresivos tricíclicos, metildopa.</p>	<p>Anti psicóticos y neurolépticos: fenotiazinas, tioxantinas, tioridazinas, butirofenonas</p> <p>Antidepresivos: tricíclicos , tetra cíclicos , IMAOS, SSRIs</p> <p>Ansiolíticos: benzodiazepinas</p>	<p>Simpatomiméticos: clonidina, metildopa, reserpina, guanetidina, β-bloqueadores</p> <p>Adrenérgicos: propranolol, pindolol, atenolol, metoprolol</p> <p>Diuréticos: espironolactona, tiazidas</p>

IMAOs: Inhibidores de la monoamina oxidasa, SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors.

Tabla II 4. Algunas causas psicológicas y sexuales de DE

Conflictos de Pareja
Problemas de auto imagen
Baja auto estima.
Stress
Problemas en el ámbito social o laboral
Factores relacionados a la educación sexual
Restricción de la educación sexual
Creencias sexuales erróneas

Traumas sexuales en la niñez o en la primera experiencia
Abuso sexual en la niñez
Miedo excesivo al embarazo o a las enfermedades de transmisión sexual
Otros desórdenes de identidad sexual
Para filias
Problemas de identidad sexual.
Problemas de orientación sexual
Eyacuación prematura
Desórdenes del deseo sexual
Ansiedad por el desempeño sexual
Desórdenes psiquiátricos
Depresión
Ansiedad, Psicosis

Edad

Tanto la prevalencia como la severidad de la DE se incrementan con la edad y este es un factor de riesgo independiente para esta enfermedad. Sin embargo la DE no debería ser considerada como una inevitable consecuencia de la edad porque el 68% de los hombres entre los 60 y 70 años no tuvieron disfunción eréctil en el estudio EDEM(76).

Diabetes.

La diabetes es la enfermedad endocrina más comúnmente asociada a la disfunción eréctil, y la probabilidad de desarrollarla es tres veces mas alta en hombres con tratamiento diabético comparados con los no diabéticos. Del 25 al 75% de diabéticos desarrollará DE . Se ha observado que el 15% de hombres sanos tiene una curva de tolerancia a la glucosa alterada. Los mecanismos fisiopatológicos comprendidos en el desarrollo de DE en el diabético son vasculares, neuropáticos y debidos a la disfunción gonadal.

Enfermedad Cardiovascular.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de enfermedad cardiaca, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica y HDL disminuido están asociados a DE. Su prevalencia en los pacientes hipertensos varía del 15-47%, dependiendo de las enfermedades asociadas y la presencia o ausencia de tratamiento farmacológico. Por

ejemplo, un estudio de prevalencia de DE en pacientes hipertensos en la comunidad autónoma de Valencia con una muestra de 507 pacientes hipertensos encontró una prevalencia del 46% de los cuales 6% era severo y 5% era moderado. Más aún, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus y la hiperlipidemia fueron más frecuentes en los sujetos con DE que en la población general (77).

Tabaquismo.

Se ha demostrado que el tabaquismo se encuentra relacionado a la DE independientemente de las enfermedades crónicas relacionadas con el.

Medicaciones Prescritas.

Aproximadamente el 25% de la DE han sido asociadas al uso de fármacos (Tabla II.3) (78).

Secundarias al uso de Drogas Recreacionales

Tanto el uso del alcohol y el de otras drogas (cocaína, heroína), han sido asociadas con DE.

Desórdenes del Comportamiento

Aproximadamente el 90% de hombres con depresión severa, 60% con depresión moderada y 25% con leve, reportaron tener moderada o severa DE (49).

2.4 Diagnóstico.

La evidencia sostiene que la DE debería ser considerada como un problema de salud con alta prevalencia, lo cual hace aconsejable que tanto el médico de atención primaria, como el especialista deben participar en el cuidado del paciente para optimizar el diagnóstico y el tratamiento. La investigación de la DE, particularmente en hombres con factores de riesgo para DE (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardíaca, etc.) debería ser una práctica sistemática. Todos los hombres con los factores de riesgo arriba mencionados deberían ser interrogados de una forma natural y oportuna acerca de la DE. Una simple manera de preguntarle al paciente sería: "Algunos pacientes como los diabéticos, experimentan problemas sexuales, ¿le ha pasado a Ud.?".

Se pueden utilizar cuestionarios específicos como el International Index of Erectile Function (IIEF) y el Sexual Health Inventory for Men (SHIM).

El IIEF, es un test, simple y fácil de administrar con una buena sensibilidad y especificidad. Ha sido traducido y validado en varios idiomas. Consiste en 15 preguntas para evaluar la función sexual en cuatro aspectos: La función eréctil, la función orgásmica, el deseo sexual la satisfacción en el acto sexual y la satisfacción en general. Se ha demostrado que el campo de la función eréctil, que incluye 6 preguntas (puntaje máximo de 30), provee de una medida confiable para la clasificación de la DE en leve, moderada o severa. Este cuestionario está reservado usualmente para estandarizar los diagnósticos en los estudios epidemiológicos, para graduar la severidad de la DE y cuantificar el impacto de los diferentes tratamientos para la DE. (Apéndice A) .Se ha desarrollado una versión corta del IIEF, el SHIM (80), para proveer de una herramienta más rápida para el diagnóstico. Consiste en 5 preguntas (#5, , 4, 12 y 7 del IIEF) y también tiene alta sensibilidad y especificidad. De igual manera se ha validado y traducido a diferentes idiomas. Su uso principal es el de test de tamizaje para sujetos con factores de riesgo para ED. Los pacientes con puntajes de 21 o menos son diagnosticados de DE (Apéndice B). Después de que un paciente se le ha diagnosticado la DE, se debe realizar una cuidadosa historia clínica para determinar la causa más probable, diferenciando entre las causas predominantemente orgánicas o psicógenas (tabla II 5).

Tabla II 5. Diagnóstico diferencial de causas orgánicas y psicógenas de DE

Características.	DE Orgánica	DE Psicógena
Edad	>50 años	<40 años
Inicio	Gradual	Súbita
Duración	>1 año	<1 año
Ocurrencia	Persistente	Situacional
Curso	Constante	Variable
Erección Extra coital	Pobre	Rígida
Problemas psicosexuales	Secundaria	Larga historia
Problemas con la pareja	Secundaria	Al inicio
Ansiedad y miedo	Secundaria	Primaria

2.5 Tratamiento

Debido a que la DE es desencadenada por múltiples factores, las intervenciones terapéuticas deberían cubrir varios aspectos que están comprendidos y estar orientados al paciente, basados en sus deseos y expectativas.

La pareja del paciente debería participar tanto en la discusión como en la elección del tratamiento.

2.5.1 Intervenciones básicas a cualquier tipo de disfunción eréctil

- **Consejería sexual:** La DE es multifactorial con amplias variaciones en su severidad y la forma como ella es experimentada por el paciente y su pareja, dependiendo de sus expectativas del resultado final de su encuentro sexual.
- **Modificación del estilo de vida.** Se recomienda Dejar de fumar por su importancia como factor de riesgo cardiovascular y en el estado de salud general. Aunque pudiera ser útil en pacientes con detumescencia precoz, el dejar de fumar no parece que revierta la DE en pacientes mayores. La reducción de la ingesta de alcohol debe recomendarse, aunque tampoco pueda que revierta la DE.

El ejercicio regular puede ayudar a reducir el riesgo de DE . La reducción del exceso de peso, de la ingesta grasa y en general en un cambio de actitud promueven una mejoría en el bienestar físico y mental y puede que ell tenga un efecto positivo en la función sexual.

- **Fármacos.-** En los pacientes que están tomando medicación asociada a DE , una prueba retirando estos agentes o cambiándolos debería de realizarse.
- **Tratamiento de condiciones médicas asociadas.** El tratamiento y óptimo control de condiciones asociadas a ED (diabetes, hipertensión, dislipidemia, etc.) es esencial pero puede no ser suficiente para el control de la DE.

2.5.2 Tratamiento Sintomático

La mayoría de los pacientes con DE se benefician de tratamientos sintomáticos, específicamente aquellos que pueden ser usados independientemente de su causa. Estos tratamientos son seguros y eficaces y están clasificados de acuerdo a la dificultad en el manejo en tratamientos de primera, segunda y tercera línea. Los médicos de la atención

primaria que no son especialistas en DE pueden prescribir los medicamentos de primera línea, pero los de segunda y tercera línea están reservados para el especialista que tiene un mayor conocimiento de la enfermedad y la capacidad de responder a potenciales complicaciones inmediatas o tardías.

2.5.2.1 Tratamientos de primera línea.

Fármacos orales: Citrato de Sildenafil, debido a su probada seguridad y eficacia, actualmente está considerado como uno de los tratamientos de elección para el manejo inicial de la DE.

- Sildenafil es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa 5(PDE5). Restaura La respuesta natural del cuerpo al estímulo sexual induciendo la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso permitiendo que se logre y mantenga la erección. Son necesarios el deseo y el estímulo sexual previo para restablecer la erección.
- Para pruebas terapéuticas, se administra la primera dosis de sildenafil de 50mg. Si esta dosis es inefectiva, se puede probar con una segunda dosis en un día diferente. Si la segunda dosis es aún insuficiente una tercera, cuarta y quinta dosis de 100 mg pueden intentarse. La dosis máxima diaria es de 100 mg. Si 50 mg es efectiva, se debe tratar con una dosis de 25mg.
- El sildenafil es efectivo en el 61 a 87% de pacientes con DE (81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,88) comparado con 8-53% de pacientes tratados con placebo.

El número necesario a tratar (NNT) para lograr una erección es de 1,8. El sildenafil ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la ED en diabéticos, hipertensos, enfermedad cardiaca, prostatectomía radical, injuria de la médula espinal, esclerosis múltiple, depresión, radioterapia, espina bífida, diálisis y receptores de trasplantes.

- Los efectos adversos más comunes son el enrojecimiento facial, cefalea, dispepsia, rinitis y alteraciones de la visión. Los efectos adversos son más comunes con dosis mayores y usualmente son de intensidad leve a moderada. El número de abandonos de tratamiento debidos a los efectos secundarios son bajos y similares a placebo. El priapismo no se ha observado en ninguno de los estudios clínicos. El tratamiento con sildenafil no produce una mayor

incidencia de infartos agudos de miocardio o angina ya sea en los estudios clínicos o en la evaluación post marketing(89)

- La principal contraindicación del sildenafil es el tratamiento concomitante con nitratos o drogas donadoras de óxido nítrico, pacientes en los que la actividad sexual no está aconsejada (aquellos con angina inestable, insuficiencia cardíaca severa, infarto reciente) y pacientes que son alérgicos o intolerantes a la droga.

El Tadalafilo y el Vardenafilo son 2 nuevos fármacos orales disponibles para el tratamiento de la DE, debido a son relativamente nuevas, todavía no se ha alcanzado un consenso de su posible rol en la práctica clínica.

- Ambos fármacos son potentes inhibidores de la PDE5, por lo que actúan de manera similar al sildenafil.
- No se han realizado estudios comparativos con el sildenafil . La información limitada disponible sugiere que tienen similar eficacia que el sildenafil, sin embargo se requieren mayores datos sobre ello.
- Algunas diferencias pueden observarse en la selectividad del tadalafilo que puede influenciar en los datos de seguridad y también de su farmacocinética, la cual puede ofrecer una ventana terapéutica más larga para la mayoría de pacientes. Nuevamente se necesitan mayores datos al respecto.

La apomorfina sublingual es otra droga disponible para el tratamiento de la DE.

- La apomorfina es un agonista dopaminérgico que actúa centralmente incrementando las señales enviadas del hipotálamo a través de la médula espinal al pene, incrementando la relajación del músculo liso y por consiguiente la erección.
- La apomorfina se administra sublingualmente. La tableta típicamente se disuelve en 10 minutos y no se afecta por la ingesta de alimentos.
- La respuesta eréctil puede ocurrir en aproximadamente 20 minutos del estímulo sexual.

- El tratamiento se inicia con 2mg y debe incrementarse a 3 mg si no hay respuesta o si hay respuesta inadecuada después de 2 intentos. La dosis puede ser repetida cada 8 horas.
- En estudios de Fase III, se han observado resultados positivos con la apomorfina en el 45% de los sujetos tratados con 2 mg y aproximadamente en el 50% de los tratados con 3 mg La experiencia post marketing es limitada y por lo tanto los datos de seguridad no están disponibles en poblaciones especiales como pacientes con injuria de la médula espinal, esclerosis múltiple, prostatectomía radical, cirugía pélvica o diabetes. Los efectos adversos más frecuentes son la náusea y la cefalea.
- El tratamiento con la apomorfina esta contraindicado en pacientes en quienes la actividad sexual no es aconsejable (angina inestable, insuficiencia cardiaca severa, infarto reciente) y en los pacientes que son intolerantes o alérgicos a ella.

El uso clínico de la apomorfina ha sido desalentador debido a su falta de eficacia en las dosis recomendadas. Ya no se le considera más como una verdadera alternativa al sildenafil y su uso está limitado a aquellos pacientes que no pueden tolerar el sildenafil.

2.5.2.2 Tratamiento en hombres con Enfermedad Cardiovascular.

Muchos pacientes con ED también tienen enfermedad cardiovascular ya que los dos desórdenes comparten una etiología común. El tratamiento de la DE en estos pacientes debe considerar el riesgo cardiovascular.

La actividad sexual por si misma incrementa la posibilidad de eventos isquémicos y de infarto de miocardio (IM), debido a que el ejercicio y la activación simpática que puede acompañar a la actividad sexual. El riesgo absoluto de IM durante la actividad sexual y 2 horas después de ella es solamente de 20 en 1 millón por hora en paciente post IM y aún más baja en pacientes sin historia de IM.(90). El Consenso de Princeton ha elaborado unas guías actualizadas para el manejo de la DE en pacientes con enfermedad cardiovascular (91). El panel sugiere que los hombres con DE sin síntomas cardiovasculares deberían ser considerados como enfermos cardiacos o vasculares hasta que se demuestre lo contrario.

Estos pacientes deberían estratificarse en alto, mediano y bajo, riesgo. Esta estratificación puede guiar el manejo. La modificación de los factores de riesgo, incluyendo las intervenciones en los estilos de vida (ejemplo ejercicio, pérdida de peso es recomendada fuertemente en los paciente con ED y enfermedad cardiovascular. Un estudio por Gupta et al sostiene que para los hombres factores de riesgo cardiovascular, las modificaciones en el estilo de vida acompañadas de la fármaco terapia son útiles en mejorar la función sexual.

Los pacientes con una enfermedad cardiaca severa, con angina de esfuerzo o que estén tomando múltiples fármacos antihipertensivos son aconsejados para que sean evaluados por un cardiólogo antes de empezar la terapia con un inhibidor PDE-5. No obstante, numerosos estudios que han evaluado los efectos cardiacos del sildenafil y el tadalafil han demostrado que no hay incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares comparados con placebo (93,94) . No hay diferencia significativa en la incidencia de infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica o hipotensión postural.

3.- SILDENAFIL

3.1 Farmacocinética

Propiedades farmacocinéticas: Dentro del límite de dosis recomendadas, las propiedades farmacocinéticas de sildenafil son proporcionales con las dosis. Se elimina principalmente por metabolismo hepático (principalmente el citocromo P-450 3A4) y se convierte a un metabolito activo con propiedades similares al compuesto original, sildenafil.

Absorción: Sildenafil se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, con biodisponibilidad absoluta aproximadamente de 40% (límites de 25 a 63%). Sildenafil inhibe la enzima humana FDE5 in vitro en 50% en una concentración de 35 nM. En el hombre, la concentración máxima promedio de sildenafil libre en plasma después de una dosis oral única de 100 mg, es de aproximadamente 18 ng/ml o 38 nM. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 30 a 120 minutos (promedio de 60 minutos) de la administración del medicamento por vía oral en ayunas. Cuando se toma sildenafil simultáneamente con una comida rica en grasas, disminuye la tasa de absorción con un retardo promedio de 60 minutos en el T_{máx} y disminución en promedio de 29% en la C_{máx}. Distribución: El promedio del volumen de distribución de sildenafil en estado de equilibrio (V_{ss}) es de 105 l, demostrativo de su distribución a los tejidos. Sildenafil y su principal metabolito circulante, el N-desmetilo, se unen aproximadamente

96% con las proteínas plasmáticas. La unión con las proteínas plasmáticas es independiente de las concentraciones totales del medicamento. Basándose en mediciones de sildenafil en el semen de voluntarios sanos 90 minutos después de administrar el medicamento, se ha encontrado que menos de 0.0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes. Metabolismo: Sildenafil es depurado mayormente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía secundaria). El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación del sildenafil, el cual es posteriormente también metabolizado. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por FDE similar a sildenafil y una potencia in vitro por FDE5, aproximadamente de 50% del fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente de 40% de las observadas con sildenafil. El metabolito N-desmetilo se metaboliza posteriormente con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. Eliminación: La depuración corporal total de sildenafil es de 41 l/h con una vida media de fase terminal de 3-5 horas. Después de la administración oral o intravenosa, sildenafil es excretado en forma de metabolitos, principalmente en las heces (aproximadamente 80% de la dosis administrada por vía oral) y en menor grado en la orina (aproximadamente 13% de la dosis administrada por vía oral).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes: Pacientes ancianos: En voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o mayores), se encontró una disminución en la depuración de sildenafil, con concentraciones plasmáticas libres aproximadamente 40% mayores que las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18 a 45 años). En un análisis extraído de un gran número de estudios mostró que la edad no tiene efectos clínicos importantes en la incidencia de eventos adversos. Insuficiencia renal: En voluntarios con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (depuración de creatinina 30-49 ml/min) no se afectó la farmacocinética después de administrar una dosis única de sildenafil (50 mg) por vía oral. En voluntarios con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: \leq 30 ml/min) la depuración de sildenafil se redujo, aumentando aproximadamente al doble el ABC (100%) y la C_{máx} (88%) en comparación con voluntarios de edad similar sin insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: En voluntarios con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B) se encontró una disminución en la depuración de sildenafil, incrementándose el ABC (84%) y

la $C_{m\acute{a}x}$ (47%), comparativamente con voluntarios de edad similar sin insuficiencia hepática .

3.2. Farmacodinamia

Propiedades farmacodinámicas: Sildenafil es un tratamiento por vía oral para los trastornos de la disfunción eréctil, constituido por la sal citrato de sildenafil, el cual es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (MGCL) específico para la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5). Mecanismo de acción: El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante el estímulo sexual. En consecuencia, el óxido nítrico activa a la enzima guanilato ciclasa, lo que da lugar a concentraciones mayores de monofosfato de guanidil ciclasa, lo que resulta en aumentar los niveles de monofosfato de guanosina cíclico (MGCL), produciendo la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso favoreciendo el flujo de sangre. Sildenafil no ejerce un efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, sino que aumenta el efecto del óxido nítrico (ON) al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5), la cual es responsable de la degradación del MGCL en el cuerpo cavernoso. Cuando el estímulo sexual ocasiona la liberación local del ON, la inhibición de la FDE5 por acción de sildenafil, ocasiona un aumento en las concentraciones de MGCL en el cuerpo cavernoso, resultando en relajación del músculo liso y aumento del flujo sanguíneo al cuerpo cavernoso. A las dosis recomendadas, sildenafil no tiene efectos en ausencia de estimulación sexual. Estudios in vitro han demostrado que sildenafil es selectivo para la FDE5. Su efecto es más potente sobre la FDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (10 veces sobre la FDE6, > 80 veces para la FDE1, > 700 veces sobre las FDE2, FDE3, FDE4, FDE7-FDE11). La selectividad aproximadamente 4,000 veces mayor para la FDE5 en comparación con la FDE3 es importante, debido a que la FDE participa en el control de la contractilidad cardíaca.

Estudios clínicos: Cardíaco.- La administración de dosis únicas de sildenafil por vía oral, hasta de 100 mg no ocasionó cambios clínicos de importancia en los estudios de ECG en voluntarios sanos del sexo masculino. Después de administrar una dosis de 100 mg por vía oral, el promedio de la disminución máxima de la presión arterial sistólica en decúbito dorsal fue de 8.4 mm Hg. Mientras que el cambio correspondiente de las cifras de la presión arterial diastólica fue de 5.5 mm Hg. Se registraron cambios más importantes, pero también transitorios sobre las cifras de presión arterial en pacientes que se encontraban

bajo tratamiento concomitante con nitratos. Un estudio de los efectos hemodinámicos después de la administración de una dosis única oral de sildenafil de 100 mg en 14 pacientes con enfermedad arterial coronaria severa (EAC) (estenosis > 70% en al menos una arteria coronaria), mostró que la presión arterial diastólica y sistólica medias disminuyeron en 7 y 6% respectivamente, comparados con la determinación basal. La presión arterial pulmonar sistólica media disminuyó 9%. Sildenafil no tuvo efecto en el gasto cardiaco, y no alteró el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias estenóticas, y originó una mejoría (aproximadamente 13%) en el flujo de reserva coronario inducido por adenosina (en ambas arterias estenóticas y de referencia). En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable, que estaban tomando sus medicamentos regulares antianginosos (excepto nitratos) fueron sometidos a ejercicio hasta que se presentó un episodio de angina. La duración de la prueba de esfuerzo fue estadísticamente significativa de modo mayor (19.9 segundos; intervalo de confianza 95%: 0.9-38.9 segundos) en los pacientes evaluables que habían tomado una dosis única de sildenafil de 100 mg comparados con los pacientes que habían tomado una dosis única de placebo. La duración promedio del ejercicio (ajustados para la determinación basal) para la aparición de angina fueron 4236 y 4037 segundos para sildenafil y placebo, respectivamente. Se llevó a cabo un estudio randomizado, doble-cego, controlado con placebo y con dosis flexible (sildenafil hasta 100 mg) en hombres (n = 568) con disfunción eréctil e hipertensión arterial que estaban tomando dos o más agentes antihipertensivos. El sildenafil mejoró las erecciones en 71% de los hombres comparado con 18% del grupo placebo, y 62% de los intentos sexuales fueron exitosos con sildenafil comparados con 26% del grupo placebo. La incidencia de eventos adversos fue consistente con las observaciones en otras poblaciones de pacientes, así como en los sujetos que toman 3 o más agentes antihipertensivos. Visual: Se observaron diferencias leves y transitorias en las pruebas de discriminación de los colores (azul/verde) en algunos sujetos, utilizando la prueba de tintes de Farnsworth-Munsell 100 hue, a los 60 minutos de tomar una dosis de 100 mg, sin observarse evidencia de efectos 120 minutos después de tomar el medicamento. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación del color se relaciona con la inhibición de la FDE6, que está implicada en la cascada de fototransducción de la retina. Estudios in vitro demuestran que sildenafil es 10 veces menos potente contra FDE6 que contra FDE5. Sildenafil carece de efectos sobre los estudios de agudeza visual, sensibilidad de contrastes, electroretinogramas, presión

intraocular o pupilometría. En un estudio cruzado controlado con placebo con pacientes diagnosticados con degeneración macular relacionada a edad temprana (n = 9), sildenafil (dosis única de 100 mg) fue bien tolerada y no mostró cambios clínicamente significativos en las pruebas visuales conducidas (agudeza visual, Amsler grid, distinción de colores, simulador de luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés). Eficacia: Se estudiaron la eficacia y la seguridad de sildenafil en 21 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con duración hasta de 6 meses. Se administró sildenafil a más de 3,000 pacientes con edad de 19-87 años, con disfunción eréctil de diversas etiologías (orgánica, psicogénica, mixta). Se estudió la eficacia mediante un cuestionario de evaluación general, diario de registro de erecciones, el Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE, cuestionario validado de función sexual) y un cuestionario para la pareja sexual. La eficacia de sildenafil se determinó mediante la capacidad para obtener y conservar una erección del pene lo suficiente para tener relaciones sexuales. Ésta se demostró en los 21 estudios y se conservó en estudios de continuidad a largo plazo (un año). En estudios con administración de dosis fijas, la proporción de pacientes que reportaron que el tratamiento mejoró sus erecciones fue de 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg), comparativamente con 25% al administrar placebo. Además, las mejorías en la disfunción eréctil y el análisis del IIFE, demostraron que el tratamiento con sildenafil también mejoró el orgasmo, las relaciones sexuales satisfactorias y el placer en general. Entre todos los estudios, la proporción de pacientes que reportaron mejorías con sildenafil fue de 59% en pacientes diabéticos, 43% en pacientes con prostatectomía radical y de 83% en pacientes con lesión de la médula espinal (contra 16, 15 y 12% con placebo, respectivamente).

En ocho estudios doble ciego, placebo-controlados de pacientes con disfunción eréctil orgánica o psicogénico, el estímulo sexual producía erecciones mejoradas, evaluado por pletismografía del pene, después de la administración de sildenafil. La mayoría de los estudios evaluó la eficacia de sildenafil aproximadamente 60 minutos después a la dosis. La respuesta eréctil, generalmente aumentó con dosis y concentraciones plasmáticas crecientes de sildenafil. El tiempo del efecto se examinó en un estudio y se mantiene el efecto hasta por 4 horas aunque disminuido comparado al de 2 horas. Dosis únicas orales de 100 mg de sildenafil no producen cambios clínicamente relevantes en los ECGs de voluntarios varones normales, mientras que se vieron disminuciones

promedio de aproximadamente 10 mmHg de tensión arterial en normales, similar al efecto de 40 mg de sildenafil I.V. en pacientes con cardiopatía isquémica. Se registraron efectos mayores aunque similarmente transitorios en la presión de sangre entre pacientes que reciben nitratos concomitantes. Estos efectos posiblemente se relacionan a PDE5 en músculo liso vascular.

Una serie de pruebas de la función visual se efectuó recibiendo dosis a dos veces el máximo recomendado. Deterioro leve, transitorio, dosis-relacionada de discriminación de colores (azul/verde) se descubrió usando la prueba de Farnsworth-Munsell, con efecto pico cerca del tiempo de niveles máximos plasmáticos. Este hallazgo es consistente con la inhibición de PDE6 que están envuelto en la fototransducción en la retina. En estudios de titulación de 4 a 26 semanas, 3% de pacientes con sildenafil informaron perturbaciones visuales, descritas como tinte de color o la sensibilidad a la luz, comparado a ninguno de tales hallazgos en pacientes placebo-tratados.

Estudios clínicos:

En estudios clínicos, sildenafil se evaluó por su efecto en la habilidad de hombres con disfunción eréctil (ED) para ejercer actividad sexual y en muchos casos específicamente en la capacidad de lograr y mantener una erección suficiente para la actividad sexual satisfactoria. sildenafil se evaluó principalmente a las dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg en 21 ensayos aleatorizados, doble-ciego, placebo-controlados, de hasta 6 meses en duración, usando una variedad de diseños de estudio (la dosis fija, titulación, paralelismo). sildenafil se administró a más de 3,000 pacientes entre 19 y 87 años, con ED de varios etiologías (orgánica, psicogénica o mixta) con una duración promedio de 5 años. sildenafil demostró mejora estadísticamente significativa comparada al placebo en todos los 21 estudios.

Se evaluó la efectividad de sildenafil en la mayoría de los estudios usando valoración instrumental. La medición primaria en el estudio principal fue una encuesta de la función sexual (el Índice Internacional de Función Eréctil - IIEF) realizada durante un período de 4 semanas libres de tratamiento, en condiciones basales, en las visitas de seguimiento y al final del estudio doble-ciego, placebo-controlado.

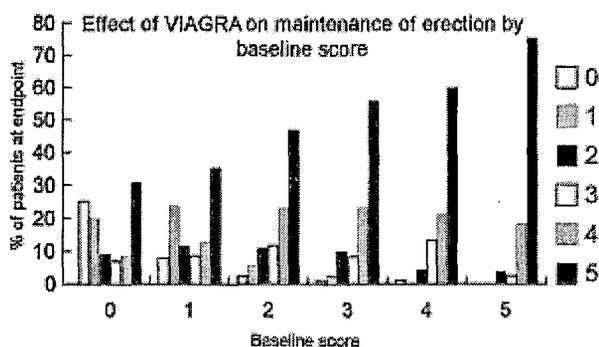
Dos de las preguntas del IIEF sirvieron como puntos finales del estudio; se solicitaron respuestas categóricas a las preguntas sobre (1) la habilidad de lograr erecciones suficientes para la relación sexual y (2) el mantenimiento de erecciones después de penetración. Ambas preguntas fueron respondidas por el paciente en la visita final durante las últimas 4 semanas del estudio. Las posibles respuestas categóricas a estas preguntas

eran (0) ninguna relación intentada, (1) nunca o casi nunca, (2) unas veces, (3) a veces, (4) la mayoría de las veces, y (5) casi siempre o siempre.

También registrado como parte del IIEF era la información sobre otros aspectos de función sexual, incluyendo información acerca de la función eréctil, el orgasmo, deseo, satisfacción con la relación y la satisfacción sexual global. Los datos de la función sexual también fueron registrados por los pacientes en un diario. Además, se hizo una pregunta de eficacia global a los pacientes y una opcional encuesta a la pareja.

El efecto en uno de los puntos principales del estudio, el mantenimiento de erecciones después de penetración, se muestra en la Figura II.4 , para los resultados agrupados de 5 dosis fijas, los estudios dosis-respuesta de más de un mes de duración, mostraron resultados según la función basal. Se han agrupado resultados con todas las dosis, sin embargo, los mejores resultados se observaron con 50 y 100 mg que con 25 mg. El patrón de respuestas fue similar para la otra pregunta principal, la habilidad de lograr una erección suficiente para la relación. Los estudios de titulación en los que la mayoría de los pacientes recibió 100 mg, mostró resultados similares.

La figura II 4 muestra eso sin tener en cuenta los niveles basales de función; la función subsecuente en pacientes tratados con sildenafil fue mejor respecto a pacientes tratados con placebo. Al mismo tiempo, la función en-tratamiento fue mejor en pacientes tratados que tenían menor perturbación basal.



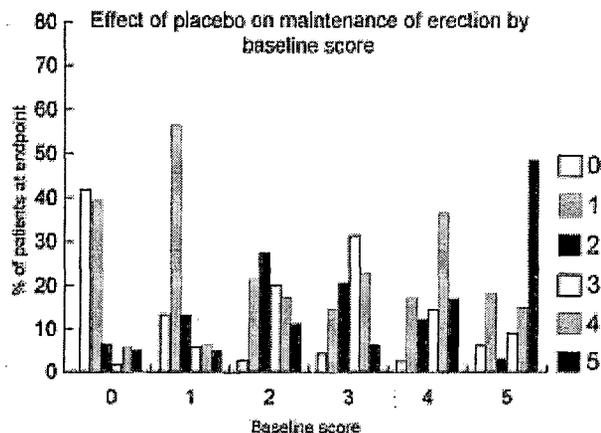


Figura II 4. Efecto de sildenafil y placebo en el mantenimiento de erección.

La frecuencia de pacientes que informan mejora de erecciones en respuesta a una pregunta global en cuatro de los estudios aleatorios, doble-ciego, paralelos, de dosis fija placebo-controlados (1797 pacientes) de 12 a 24 semanas de duración se muestra en la Figura II .5.

Estos pacientes tenían trastorno eréctil basal, caracterizado por puntajes categóricos promedio de 2 (unas veces) en preguntas del IIEF.

El trastorno eréctil se atribuyó a causas orgánicas (58%; generalmente no caracterizado, incluyendo la diabetes y excluyendo lesión de la médula espinal), psicogénicas (17%), o mixtas (24%). 63%, 74% y 82% de los pacientes con 25 mg, 50 mg y 100 mg de sildenafil, respectivamente, informaron una mejora en sus erecciones, comparadas a 24% en placebo. En los estudios del titulación (n=644) (con la mayoría de los pacientes recibiendo 100 mg), los resultados eran similares.

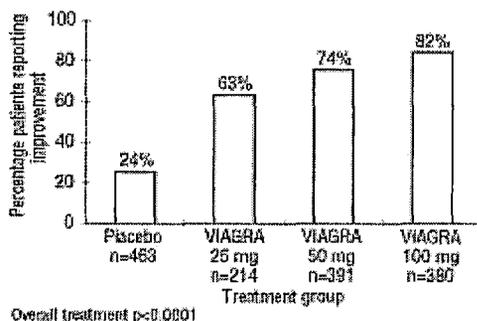


Figura II 5. Porcentaje de pacientes que informaron una mejora en sus erecciones.

Los pacientes en estudios tenían grados variables de ED. Un tercio a un medio de los sujetos en estos estudios reportaron relaciones exitosas por lo menos una vez durante 4 semanas previas al tratamiento.

En muchos de los estudios, con diseños de dosis fija y de titulación, registros diarios fueron llevados por los pacientes. En estos últimos, involucrando aproximadamente 1600 pacientes, los análisis de los diarios de los pacientes no mostraron ningún efecto de sildenafil en la tasa de relaciones intentadas (aproximadamente 2 por semana), pero había mejora tratamiento-relacionada clara de la función sexual: por paciente, la rata promedio de éxito semanal fue de 1.3 con 50-100 mg de sildenafil vs 0.4 con placebo; similarmente, la rata promedio de éxito en grupo (éxitos totales divididos por el total de intentos) era aproximadamente 66% con sildenafil contra aproximadamente 20% con placebo.

Durante 3 a 6 meses de tratamiento doble-ciego o estudios abiertos a largo plazo (1 año), pocos pacientes se retiraron del tratamiento activo por cualquier razón, incluso la falta de efectividad. Al final del estudio a largo plazo, 88% de pacientes informaron que sildenafil mejoró sus erecciones.

Hombres con ED no tratadas tenían puntajes básicos relativamente bajos para todos los aspectos de función sexual medidos (usando una escala de 5 puntos) en el IIEF. sildenafil mejoró estos aspectos de función sexual: la frecuencia, firmeza y mantenimiento de erecciones; frecuencia de orgasmo; la frecuencia y nivel de deseo; la frecuencia, satisfacción y goce de la relación y la satisfacción global en la relación.

Un estudio aleatorio doble-ciego, dosis-flexible, placebo-controlado incluyó a sólo pacientes con trastorno eréctil atribuido a las complicaciones de la diabetes mellitus (n=268). Como en los otros estudios de titulación, se comenzó con 50 mg y fue permitido ajustar la dosis hasta 100 mg o bajar a 25 mg de sildenafil; todos los pacientes, sin embargo, estaban recibiendo 50 mg o 100 mg al final del estudio. Hubo mejoras estadísticamente significantes en los dos puntos principales del IIEF (la frecuencia de penetración exitosa durante la actividad sexual y mantenimiento de erecciones después de penetración) con sildenafil comparado con el placebo.

En la pregunta de mejora global, 57% de pacientes de sildenafil informaron erecciones mejoradas contra 10% en placebo. Los datos del diario indicaron eso con sildenafil, 48%

de intentos de relación tuvieron éxito contra 12% en placebo. En un estudio aleatorio doble-ciego, placebo-controlado, dosis-flexible (hasta 100 mg) de pacientes con trastorno eréctil resultante de lesión de la médula espinal (n=178) los cambios en las dos preguntas fundamentales (la frecuencia de penetración exitosa durante la actividad sexual y mantenimiento de erecciones después de penetración) fueron estadísticamente significantes a favor de sildenafil. 83% de pacientes informaron erecciones mejoradas con sildenafil contra 12% con placebo con respecto a una mejora global. Los datos del diario indicaron eso con sildenafil, 59% de los intentos de relación sexual tuvieron éxito comparado a 13% con placebo. En todos los ensayos, sildenafil mejoró las erecciones de 43% de pacientes prostatectomizados radicales comparados con 15% con placebo. Análisis de respuestas en subgrupos a una mejora global cuestionada en pacientes con etiología psicogénica en dos estudios de dosis fija (total n=179) y dos de titulación (total n=149) mostró 84% de pacientes con sildenafil que informaron mejora en erecciones comparadas con 26% con placebo. Los cambios en el nivel basal en el puntaje con respecto a las dos preguntas principales fue estadísticamente significativo a favor de sildenafil. Datos del diario en dos de los estudios (n=178) mostró proporciones de relación exitosa por intento en 70% para sildenafil y 29% para el placebo. Una revisión de subgrupos de la población demostró eficacia sin tener en cuenta la severidad basal, etiología, raza y edad. sildenafil fue eficaz en un amplio rango de pacientes con ED, incluyendo aquéllos con una historia de enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, otras enfermedades cardíacas, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, depresión, by-pass de arteria coronaria (CABG), prostatectomía radical, resección prostática trans-uretral (TURP) y la lesión de la médula espinal, así como en pacientes que toman anti-depresivos/anti-psicóticos y anti-hipertensivos/diuréticos.

4.- EFECTOS CARDIOVASCULARES DURANTE LA PRUEBA DE ESFUERZO

4.1 PRUEBA DE ESFUERZO

La prueba de esfuerzo (PE) convencional o electrocardiográfica continúa siendo un procedimiento ampliamente utilizado en la valoración diagnóstica y pronóstica de los pacientes con cardiopatía isquémica en estudio o ya conocida. Sin embargo, presenta limitaciones importantes en algunos subgrupos de pacientes que han favorecido el gran auge de las exploraciones con imagen en este campo en los últimos años. Además, tanto la

eco cardiografía como los isótopos proporcionan información adicional inaccesible al electrocardiograma (ECG) de esfuerzo. Por otro lado, la PE va ampliando su campo de aplicación. Es cada vez más utilizada en otro grupos de sujetos, tanto sanos (sedentarios, atletas, discapacitados) como enfermos con cardiopatías diferentes a la isquémica (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatías congénitas, etc.), algunas de las cuales requieren más la monitorización del consumo de oxígeno (VO_2) que la monitorización del ECG.

4.1.1 METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO

Equipamiento y personal

Aunque se han utilizado diversos y variados métodos, el cicloergómetro y el tapiz rodante son los más utilizados. El cicloergómetro o bicicleta ergométrica es una bicicleta estática con freno mecánico (resistencia fija al pedaleo, con ritmo constante próximo a 50- 60 ped/min), o freno electrónico (trabajo constante e independiente de la frecuencia de pedaleo) que es más fiable porque depende menos de la colaboración del paciente. La carga de trabajo puede ser regulada en watios o en kilopondímetros por minuto (6 kpm/min = 1 watt). El tapiz rodante, cinta sin fin o *treadmill* es el método de esfuerzo más ampliamente utilizado. Consiste en una cinta sin fin movida por motor eléctrico y sobre la que el paciente debe caminar a distintas velocidades y pendientes según el protocolo usado. Es más caro, requiere mayor espacio y es más ruidoso que la bicicleta, y el trazado ECG puede estar más afectado por los movimientos. Sin embargo, es un ejercicio más fisiológico, al que el paciente está más acostumbrado y que no necesita aprendizaje previo. Es conveniente que el treadmill tenga pasamanos a ambos lados y una barra frontal, aunque el apoyo en ellos facilita el trabajo del paciente aumentando el tiempo de esfuerzo y falseando la capacidad funcional calculada (incrementándola hasta en un 20%). El consumo de oxígeno alcanzado en tapiz es algo superior al obtenido en bicicleta. La frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA) son similares en ambos métodos. En circunstancias especiales en las que las PE estén orientadas a la evaluación de deportistas, pacientes con problemas en extremidades inferiores u otras situaciones especiales, se podrá disponer de ergómetros «especializados», sobre todo aquellos que emulan el gesto deportivo del sujeto. Es de notar que éstos tienen una menor sensibilidad para la detección de enfermedades coronarias, si bien permiten una mejor valoración de la capacidad aeróbica máxima. Para el control de la PA el mejor sistema es el método auscultatorio con esfigmomanómetro, mejor de columna de mercurio, pero también es fiable el aneroide.

Desde hace algún tiempo se utilizan aparatos automáticos y programables, escasamente difundidos. La sala para la PE es conveniente que esté ubicada en un lugar de fácil acceso y con posibilidad de una rápida evacuación, y es deseable una habitación amplia, bien ventilada y seca que favorezca la dispersión de la sudación y el calor que provoca el ejercicio, manteniendo una temperatura próxima a los 21 °C, pues variaciones ambientales pueden cambiar la respuesta del organismo al esfuerzo, en especial si la temperatura es superior a los 25 °C. Es conveniente disponer de una camilla y toma de oxígeno. Ante la posibilidad de que puedan presentarse complicaciones eléctricas graves es imprescindible disponer de desfibrilador, material y medicación necesarios para una reanimación cardiopulmonar correcta, así como para atender a otras eventualidades durante la PE (angina, crisis hipertensivas o baches hipotensivos, arritmias, etc.). Es preciso que un médico entrenado supervise la realización de la PE. El médico es responsable de la interpretación de los signos clínicos y de los datos del ECG. El personal técnico o de enfermería efectúa la preparación meticulosa del paciente con la colocación de los electrodos y cables. Durante la prueba mide la PA y colabora en la evaluación de los síntomas y signos del paciente.

4.1.2 Metodica de la prueba de esfuerzo convencional

Preparación del paciente

El paciente aceptará la realización de la exploración después de recibir la información adecuada y completar el consentimiento informado correspondiente. Es conveniente instruir al paciente para que no tome café, alcohol o fume desde tres horas antes de la realización de la prueba. Se recomienda evitar la actividad física intensa o el ejercicio inhabitual en las doce horas anteriores. Llevará ropa confortable y el calzado cómodo. Es necesario realizar una cuidadosa preparación de la piel para poder obtener registros electrocardiográficos de calidad, siendo necesario el desengrasado de la zona con alcohol y su posterior raspado con algún medio abrasivo para reducir la resistencia de la piel. Los electrodos se adherirán a la piel y puede ser conveniente la colocación al paciente de una malla en forma de camiseta para poder sujetar cables y electrodos.

Realización de la prueba

Antes de iniciar el esfuerzo debe obtenerse un ECG en decúbito, en ortostatismo y en las PE cuyo objetivo es la detección de la cardiopatía isquémica tras hiperventilación voluntaria. Durante el esfuerzo se monitorizarán al menos tres derivaciones de modo

continuo, realizándose un registro de las 12 derivaciones del ECG al final de la prueba, así como en el momento en que se produzca algún acontecimiento clínico importante. La monitorización se continuará en recuperación durante 3-5 min en ausencia de hallazgos patológicos. En cualquier caso, debe esperarse a que el paciente recupere su situación basal. La FC y PA en reposo, durante la PE y en recuperación, se recogerán al menos en los mismos momentos en que se registre el ECG, además de al final de cada estadio. La duración óptima de la prueba está estimada entre 6 y 12 min; un período mayor puede dificultar, por diversas causas, la valoración de la misma (95,96).

Seguridad

La PE es un procedimiento considerado habitualmente seguro (97,98). Puede presentar 1 caso de fallecimiento por cada 10.000 pruebas. En cualquier caso, las posibles complicaciones son poco frecuentes. Con el fin de asegurar la ausencia de complicaciones importantes se deben tener en cuenta las contraindicaciones para su realización (tabla II 6), así como los criterios de detención de la prueba (tabla II 7).

TABLA II 6. Contraindicaciones para la realización de pruebas de esfuerzo

Absolutas

- Infarto de miocardio reciente (menos de 3 días)
- Angina inestable no estabilizada con medicación
- Arritmias cardíacas incontroladas que causan deterioro hemodinámico
- Estenosis aórtica severa sintomática
- Insuficiencia cardíaca no estabilizada
- Embolia pulmonar
- Pericarditis o miocarditis aguda
- Diseccción aórtica
- Incapacidad física o psíquica para realizar la PE

Relativas

Estenosis valvular moderada

Anormalidades electrolíticas

Hipertensión arterial severa (PAS > 200 y/o PAD > 110 mmHg)

Taquiarritmias o bradiarritmias

Miocardiopatía hipertrófica u otras formas de obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo

Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

TABLA II 7. Criterios de finalización de pruebas de esfuerzo

Absolutos

El deseo reiterado del sujeto de detener la prueba

Dolor torácico anginoso progresivo

Descenso o falta de incremento de la presión sistólica pese al aumento de la carga

Arritmias severas/malignas: fibrilación auricular taquicárdica, extrasistolia ventricular frecuente, progresiva y multiforme, rachas de taquicardia ventricular, flúter o fibrilación ventricular

Síntomas del sistema nervioso central: ataxia, mareo o síncope

Signos de mala perfusión: cianosis, palidez

Mala señal electrocardiográfica que impida el control del trazado

Relativos

Cambios llamativos del ST o del QRS (cambios importantes del eje)

Fatiga, cansancio, disnea y claudicación

Taquicardias no severas incluyendo las paroxísticas supraventriculares

Bloqueo de rama que simule taquicardia ventricular.

Protocolos de esfuerzo

El protocolo más utilizado es el de Bruce sobre *treadmill*, pero se debe elegir el más adecuado para cada individuo y/o grupo de población de acuerdo con el objetivo de la prueba. Todo protocolo permitirá que el sujeto se familiarice con el laboratorio y ergómetro utilizados, y realice calentamiento.

Protocolos continuos y discontinuos.

Los protocolos pueden ser de intensidad constante o incremental, y en éstos los aumentos de intensidad pueden realizarse de forma continua (en rampa) o discontinua, con o sin paradas. Los protocolos discontinuos son siempre escalonados, tienen fases que generalmente oscilan entre 1 y 3 min de duración. Los protocolos en rampa tienen entre otras ventajas: evitar comportamientos en escalera de variables fisiológicas (mejor medición de umbrales), dan valores de consumo de oxígeno, ventilación, FC, y otras variables similares a los protocolos discontinuos, permiten una mejor adaptación física y psicológica, y la intensidad se ajusta de forma individualizada para que la PE tenga una duración aproximada de 6 a 12 min.

Protocolos máximos y sub máximos.

Frecuentemente, el objetivo de la PE no exige llevar al paciente al esfuerzo máximo. Una PE máxima conlleva un esfuerzo en el que la fatiga o los síntomas impidan continuar, o en el que se alcancen los valores máximos de FC y VO₂. Hay poca correlación entre edad y la FC máxima. La FC máxima teórica según la edad (calculada habitualmente como 220-edad en años) puede ser utilizada como guía, pero nunca como criterio único y absoluto para valorar la maximalidad (intensidad máxima alcanzada o alcanzable) de un ejercicio y/o terminar una PE. Dada la dificultad práctica para medir directamente el VO₂ en una PE, en la clínica diaria se suele expresar éste en forma de trabajo externo expresado en MET (equivalentes metabólicos) que corresponden a 3,5 ml/kg/min de VO₂ y que permiten la comparación entre los diferentes protocolos. Varios de los distintos protocolos tradicionalmente más utilizados (Bruce, Balke, Naughton, Ellestad, etc.) disponen de fórmulas para estimar el VO₂máx. El error de estas fórmulas parece ser mayor en protocolos de estados no estables, como son los más comunes. Las PE submáximas pueden

ser de gran utilidad para determinar la condición física en sujetos aparentemente sanos en los que no se precise una valoración diagnóstica, y en ellas se pretende llevar al sujeto a un punto predeterminado que bien puede ser una FC diana, un porcentaje de la FC máxima teórica (85).

Es posible que una PE diagnóstica submáxima no desencadene cambios valorables en el ECG o en la PA, pero puede servir para valorar la evolución en la condición física de un sujeto. En este sentido, hay que destacar el umbral anaeróbico como principal parámetro submáximo indicativo de la capacidad funcional (99, 110,101).

Las pruebas de intensidad constante y larga duración, tipo «contrarreloj» (o tiempo invertido en una cantidad determinada de trabajo, o bien ejercicio realizado en un tiempo determinado, como es la prueba de los 6 min) se emplean para valorar el rendimiento a intensidades submáximas.

4.1.3 Parámetros a evaluar.

En la tabla II 8 aparecen recogidos los parámetros fundamentales a recoger durante la realización de una PE.

TABLA II8. Parámetros a evaluar en una prueba de esfuerzo convencional

Parámetros electrocardiográficos

Depresión del segmento ST

Elevación del segmento ST

Arritmias y/o trastornos de la conducción

Parámetros hemodinámicos

Frecuencia cardíaca y presión arterial

Producto FC ´ PA sistólica

Parámetros clínicos

Angina

Signos de disfunción ventricular izquierda (mareo, palidez, sudor frío, cianosis)

Disnea, claudicación, etc.

Percepción subjetiva del esfuerzo

Capacidad funcional

Trabajo externo expresado en MET

Tiempo de ejercicio

FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial; MET: unidades metabólicas

(1 MET = 3,5 ml de O₂/kg/min).

4.1.4 LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La utilidad de la prueba de esfuerzo en la cardiopatía isquémica viene dada por la posibilidad de poner en evidencia alteraciones cardiovasculares que no están presentes en reposo y que pueden manifestarse con el ejercicio. Los objetivos básicos de la prueba de esfuerzo en la cardiopatía isquémica son:

1. Valorar la probabilidad de que un individuo determinado presente cardiopatía isquémica significativa (valoración diagnóstica).
2. Estimar la severidad y probabilidad de complicaciones cardiovasculares posteriores (valoración pronóstica).
3. Analizar la capacidad funcional del individuo (valoración funcional).
4. Documentar los efectos de un tratamiento aplicado (valoración terapéutica).

La prueba de esfuerzo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria

El dolor torácico es el síntoma clave entre las múltiples manifestaciones que puede tener la cardiopatía isquémica.

La PE es la exploración más empleada y útil en el diagnóstico de enfermedad coronaria, en la que seguimos aceptando como patrón oro la angiografía coronaria que demuestra lesiones coronarias superiores al 50 o 70%. Hay que recordar, sin embargo, que existen situaciones que no afectan suficientemente a la luz coronaria como para desencadenar isquemia durante el ejercicio, pero que pueden provocar fenómenos de isquemia por otros mecanismos, como el espasmo, la rotura de placa o la trombosis, alguno de ellos con consecuencias potencialmente catastróficas. La estimación clínica de la probabilidad de

enfermedad coronaria se basa en datos de la historia clínica (como las características del dolor, edad y sexo del paciente y factores de riesgo coronario), datos de la exploración física y del ECG basal (presencia de ondas Q o anormalidades del segmento ST), así como de la experiencia del médico en la evaluación de este problema. La angina típica o definitiva puede ser definida por: a) dolor o molestia torácica; b) que aparece con el esfuerzo o con estrés emocional, y c) que se alivia con el reposo o con nitroglicerina. La angina atípica o dolor torácico atípico se define por el dolor torácico con dos de las tres características, mientras que dolor no anginoso se refiere al que cumple sólo una de las tres características (tabla II9).

TABLA II9. Clasificación clínica del dolor torácico (Diamond, 1983)

Criterios Definiciones

Molestia opresiva en zona torácica anterior, cuello, mandíbula o brazos Angina típica: cumple los tres criterios

Desencadenada por el esfuerzo o el estrés psíquico Angina atípica: cumple dos criterios

Alivio claro con el reposo o con la nitroglicerina Dolor torácico no anginoso: cumple un criterio

Cuando un paciente varón con varios factores de riesgo coronario es catalogado clínicamente como de angina típica o definitiva, su probabilidad de tener enfermedad coronaria es tan elevada que el resultado del test de esfuerzo no cambia de manera significativa esta probabilidad. Sin embargo, en un varón de mediana edad catalogado como de angina atípica (probabilidad del 50% de cardiopatía isquémica), el resultado del test de esfuerzo tiene una consecuencia directa en el diagnóstico final del paciente.

Sensibilidad, especificidad y valor predictivo

Al igual que en todas las pruebas o tests diagnósticos, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la PE dependen de los criterios de positividad utilizados y de la prevalencia de la enfermedad coronaria en la población estudiada. Es importante decidir el valor discriminante en la interpretación del resultado que permite separar al grupo de sujetos con y sin la enfermedad (p. ej., la depresión del segmento ST de 1 mm). Si se decide incrementar este valor (p. ej., 2 mm de depresión del segmento ST) para conseguir que la mayor parte de los sujetos normales no alcancen este valor (aumentar la especificidad), un mayor número de pacientes tendrá el test negativo (menor sensibilidad).

El valor predictivo de un test positivo es el porcentaje de personas con test anormal que tiene la enfermedad. El valor predictivo depende de la sensibilidad y de la especificidad del test empleado, pero también de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. El teorema de Bayes relaciona la probabilidad de tener la enfermedad en relación con la probabilidad pretest y al resultado del test empleado. El uso de otras variables que aporta la PE (además de la depresión del segmento ST) ha sido empleado para proporcionar una mejor discriminación en el diagnóstico de enfermedad coronaria. Al analizar el comportamiento del segmento ST es importante tener en cuenta varios parámetros: tiempo de comienzo, magnitud, extensión, duración, etc., que mejoran la utilidad diagnóstica de la prueba. Además, la valoración de los síntomas durante la prueba de esfuerzo, especialmente la aparición de dolor torácico, es un dato clave para la correcta interpretación del resultado. En general, el dolor torácico aparece después de iniciada la depresión del segmento ST, aunque en algunos pacientes puede ser el único marcador de enfermedad coronaria durante la prueba de esfuerzo.

Exactitud diagnóstica de la prueba de esfuerzo

En la práctica, las pruebas de esfuerzo con fines diagnósticos se emplean en pacientes con diagnóstico dudoso, y es en este grupo de pacientes donde interesa conocer las características del test empleado. Cuando se analizan trabajos que evalúan la prueba de esfuerzo como test diagnóstico se debería exigir que incluyesen a pacientes consecutivos con diagnóstico dudoso. En este sentido, pacientes pos infarto de miocardio sólo deberían ser incluidos en series que analizan la predicción de severidad de enfermedad coronaria, pero no en series de diagnóstico de enfermedad coronaria. La variabilidad que existe entre diferentes publicaciones en la exactitud diagnóstica de la prueba de esfuerzo hace que ésta tenga que ser estudiada mediante un meta análisis. El meta análisis de 147 publicaciones consecutivas, que incluyen a 24.074 pacientes con test de esfuerzo y coronario grafía, proporciona una amplia variabilidad

de la sensibilidad y de la especificidad. Si no se incluyen series con pacientes pos infarto (58 estudios con 11.691 pacientes), la exactitud del test diagnóstico proporciona una sensibilidad del 67% y una especificidad del 72%. La sensibilidad de la prueba de esfuerzo varía en función de la severidad de la enfermedad coronaria. Así, en pacientes con

enfermedad de un vaso, la sensibilidad oscila entre 25 y 60%, en enfermedad de dos vasos entre el 38 y 91% y en enfermedad de tres vasos entre el 73 y 100%.

Limitaciones de la prueba de esfuerzo para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

La alteración del electrocardiograma basal es una de las principales limitaciones de la prueba de esfuerzo diagnóstica (tabla II 10). La depresión del segmento ST al esfuerzo en pacientes con bloqueo de rama izquierda no se asocia a isquemia, por lo que la PE convencional no tiene una utilidad diagnóstica en este contexto. Con respecto al bloqueo de rama derecha, la depresión del segmento ST al esfuerzo en las precordiales derechas (V1 a V3) no se asocia a isquemia; sin embargo, la depresión del segmento ST en otras derivaciones (V5 o V6 o II y AVF) aporta información similar a la obtenida en pacientes con ECG normal. Tanto la hipertrofia ventricular izquierda con alteración de la repolarización como la depresión del segmento ST en el ECG basal son dos circunstancias que condicionan una menor especificidad del test de esfuerzo, sin afectar significativamente a la sensibilidad.

La PE convencional puede ser útil como primer test en la evaluación de estos pacientes, y un segundo test (con técnica de imagen) sería necesario sólo en pacientes con un resultado anormal, ya que el test negativo mantiene su validez. Diversos fármacos pueden condicionar el resultado de una prueba de esfuerzo (tabla II 10). Se ha descrito que la digoxina es capaz de provocar una depresión del segmento ST al esfuerzo en el 25-40% de sujetos sanos, pero la realidad es que la sensibilidad y la especificidad del test de esfuerzo no resultan afectados de manera significativa por la administración de digoxina, por lo que no es necesaria su retirada antes de un test diagnóstico. A pesar de que los betabloqueadores pueden atenuar la frecuencia máxima de esfuerzo, no parece necesaria su retirada si se requiere un test diagnóstico rutinario (teniendo en cuenta el riesgo que puede suceder en pacientes con cardiopatía isquémica) Los nitratos pueden atenuar la angina o la depresión del segmento ST al esfuerzo en pacientes con isquemia. Otros fármacos, como agentes antihipertensivos pueden atenuar la respuesta hemodinámica de la presión arterial al esfuerzo.

TABLA II 10. Causas de falsos positivos y falsos negativos en la prueba de esfuerzo

Falsos positivos	Falsos negativos
Electrocardiográficas	Nivel insuficiente de
Alteraciones basales del ECG	esfuerzo
Trastornos de la conducción	No alcanzar la FC Submáxima
Síndrome de preexcitación	Limitaciones músculo esqueléticas o vasculares
Cardiopatías	Personas entrenadas físicamente
Valvulopatías	(si se realizan PE submáximas)
Prolapso mitral	
Miocardopatías	De origen coronario
Hipertrofia ventricular izquierda	Enfermedad de un vaso
Enfermedades pericárdicas	Lesiones de escasa significación
	Circulación colateral suficiente
Hipertensión arterial	
	Ciertos fármacos
Alteraciones metabólicas	Nitratos
y electrolíticas	Betabloqueadores
Alteraciones vasorreguladoras	Aspectos técnicos de valoración
Hiperventilación	Nº. Insuficiente de derivaciones
Ortostatismo	Error de interpretación
Ejercicio excesivo repentino	
Ansiedad	
Efecto de ciertos fármacos	
Digital, diuréticos,	
Antidepresivos, estrógenos	
Otros	
Anemia	
Hipoxemia	
Pectum excavatum	
Mujeres	
Defectos técnicos de interpretación	

ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; N°: número; PE: prueba de esfuerzo.

Interpretación de las alteraciones electrocardiográficas y clínicas (tabla II 11). En pacientes sin antecedente de infarto de miocardio y ECG normal, las derivaciones precordiales son suficientes como marcadores de cardiopatía isquémica. Las derivaciones inferiores aportan poca información adicional. Por otro lado, en pacientes con ECG normal, la depresión del segmento ST exclusivamente en derivaciones inferiores tiene poco valor como indicador de cardiopatía isquémica. Tanto la depresión descendente como horizontal del segmento ST son potentes predictores de enfermedad coronaria, comparadas con la depresión ascendente del segmento ST. Sin embargo, la depresión «lentamente ascendente» del segmento ST (menor a 1 mV/s) se ha asociado a una relativa probabilidad de cardiopatía isquémica. No obstante, si se usa este criterio como positividad en la prueba de esfuerzo, la especificidad desciende considerablemente (más falsos positivos), aunque el test es más sensible. La elevación del segmento ST en derivaciones con onda Q es un hecho que se produce con relativa frecuencia, pero en derivaciones sin onda Q es algo extremadamente infrecuente (0,1%). La elevación del segmento ST en un ECG normal indica isquemia transmural (por espasmo coronario o lesión crítica). Sin embargo, la elevación del segmento ST en pacientes con onda Q de necrosis es un dato controvertido: en general, se acepta como una alteración secundaria a una anormalidad de la motilidad de la pared ventricular, aunque algunos autores han sugerido que es un marcador de viabilidad residual en el área infartada. Hay muchos factores que pueden modificar la magnitud de la onda R al ejercicio, por lo que sus alteraciones no tienen significación diagnóstica. Es característico que la onda R típicamente se incremente en amplitud con el ejercicio, generalmente alcanzando un máximo a la frecuencia cardíaca de 130 lat/min, para descender ligeramente con posterioridad. Por tanto, no lo consideramos como un parámetro diagnóstico útil de isquemia miocárdica durante el esfuerzo.

La angina de pecho que aparece durante el esfuerzo es altamente significativa de isquemia. Puesto que pueden producirse varios tipos de malestar torácico durante el esfuerzo, es fundamental que el médico que supervise la prueba valore de manera adecuada los síntomas, ya que la decisión final sobre el significado clínico será suya.

TABLA II 11. Criterios de anormalidad de la prueba de esfuerzo

Anormalidad Criterios

Clínicos

Angina durante la prueba

Signos de disfunción ventricular izquierda (hipotensión o falta de progresión de la presión arterial, mareo, palidez, sudor frío, náuseas)

Electrocardiográficos

Descenso del punto J respecto del nivel basal de 0,1 mV o más, seguido de un segmento ST horizontal o descendente a los 60-80 ms

Descenso del punto J respecto del nivel basal seguido de un segmento ST lentamente ascendente que a los 60-80 ms continúa deprimido al menos 0,15 mV por debajo de la línea isoeléctrica

Elevación del segmento ST más de 0,1 mV en ausencia de necrosis previa (excepto AVR)

Inversión de la onda U

4.1.5 LA PRUEBA DE ESFUERZO EN OTROS PROCESOS PATOLÓGICOS

La aplicación diagnóstica de la PE, entendida en sentido amplio, no se limita a la cardiopatía isquémica, aunque sea ésta la principal. Hay otras afecciones en las que también aporta información diagnóstica útil, si bien su aplicabilidad y criterios de valoración están menos sistematizados que en el caso anterior.

Pretendemos analizar en este apartado los criterios de aplicación y valoración de la prueba de esfuerzo en la hipertensión, las arritmias, las miocardiopatías y las valvulopatías. Se entiende que trataremos de los pacientes con las citadas afecciones sin cardiopatía isquémica o, al menos, sin que ésta sea el objeto del diagnóstico.

La prueba de esfuerzo en la hipertensión arterial

En el contexto de la hipertensión arterial, la PE es un método diagnóstico que se utiliza poco, generalmente restringida a los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Su aplicabilidad, en cambio, podría extenderse a otras situaciones.

Diagnóstico de la hipertensión

La prueba de esfuerzo puede ser útil para el diagnóstico de la propia hipertensión. Como es sabido, la presión arterial no es un valor estático, sino que varía a lo largo del día, en

distintas épocas del año y en relación con circunstancias exógenas concretas. Individuos basalmente normotensos. No existe ninguna sistematización de la respuesta de la presión arterial al esfuerzo. De hecho, en el reciente informe del VI Joint National Committee estadounidense no se cita en ningún momento la prueba de esfuerzo. Por tanto, la discusión que sigue se basa en publicaciones que han utilizado definiciones diversas. En el único trabajo español relevante publicado se cita como límite para considerar como respuesta hipertensiva la elevación de las cifras al máximo esfuerzo por encima de 220/105 mmHg. Se ha demostrado que la elevación patológica de la presión arterial sistólica durante el esfuerzo (aunque con el sesgo citado de la falta de sistematización) es un factor pronóstico para el desarrollo de hipertensión arterial establecida. En cuanto a la hipertensión arterial «límitrofe», la aparición de una respuesta hipertensiva al esfuerzo hace prever que estos individuos van a ser hipertensos establecidos en pocos años y que van a desarrollar mayor hipertrofia ventricular que los hipertensos «en el límite» con respuesta normal de la presión arterial, de forma que su diagnóstico permitiría realizar una vigilancia y un control más estrechos. De este modo, aunque debe insistirse en la carencia de sistematización en directrices internacionales, el análisis de la respuesta tensional al esfuerzo podría ser útil en individuos normotensos con alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial. En esta categoría se incluirían los pacientes con historia familiar de hipertensión arterial, los que presentan hipertensión lábil y los que padecen el denominado síndrome cardiovascular dismetabólico.

La prueba de esfuerzo en las arritmias

Es bien conocido que el ejercicio puede inducir una gran variedad de trastornos del ritmo, tanto de manera incidental en sujetos normales como en los que tienen una enfermedad cardíaca conocida. Por este motivo, la prueba de esfuerzo debe tomarse en consideración como exploración complementaria en algunas situaciones específicas en pacientes con sospecha o ya diagnosticados de arritmias. De manera general, tanto la indicación de la prueba de esfuerzo como el valor de los hallazgos de arritmias incidentales serán más consistentes en los pacientes en los que los síntomas estén claramente relacionados con el ejercicio físico o desencadenados por éste.

Arritmias supraventriculares

Aunque tanto los extrasístoles supraventriculares como los extrasístoles ventriculares inducidos por el ejercicio pueden provocar el inicio de taquiarritmias supraventriculares, se considera que la prueba de esfuerzo es un método diagnóstico de valor muy limitado en pacientes con crisis de palpitaciones paroxísticas o sospecha de taquicardia paroxística supraventricular. Únicamente estaría justificada la realización de esta prueba en el infrecuente caso de que los síntomas se desencadenen con preferencia durante el ejercicio físico, si existe sospecha por otros datos de que su patogenia sea isquémica o en las arritmias de esfuerzo tratadas

con fármacos u otras técnicas. En los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, la brusca desaparición de la preexcitación, junto con la prolongación del intervalo PR, durante el ejercicio se han venido considerando tradicionalmente como signo de buen pronóstico, al implicar un período refractario anterógrado de la vía accesorio largo – generalmente superior a 300 ms– y, por tanto, una baja probabilidad de muerte súbita por conducción rápida de taquiarritmias supraventriculares a través de la vía accesorio. Sin embargo, aunque se considera que la prueba de esfuerzo es el mejor método no invasivo para la evaluación del riesgo de muerte súbita en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, se han descrito casos con bloqueo anterógrado de la vía accesorio durante el ejercicio y respuesta ventricular rápida durante la fibrilación auricular. Por este motivo, no debe considerarse la prueba de esfuerzo como el único método de evaluación del riesgo de muerte súbita en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White

Arritmias ventriculares

El ejercicio físico puede desencadenar arritmias ventriculares, tanto en pacientes con corazón aparentemente sano como en los que padecen enfermedad estructural cardíaca. Las arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio pueden clasificarse en dos grupos: las relacionadas con la isquemia miocárdica, que son las más infrecuentes, y las no relacionadas con la misma. En cuanto a las primeras, las arritmias ventriculares complejas (taquicardia ventricular sostenida, taquicardias ventriculares polimorfas o incluso fibrilación ventricular) pueden aparecer en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica severa o espasmo arterial coronario o, con menos frecuencia, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva u origen anómalo de las arterias coronarias.

Con frecuencia, la arritmia va precedida de angina de pecho y/o de alteraciones isquémicas del segmento ST. Habitualmente, la aparición de estas arritmias ventriculares complejas comporta un pronóstico ominoso sin tratamiento. Tras el tratamiento (revascularización coronaria, etc.), la prueba de esfuerzo no debería ser indicada como único método de evaluación de la eficacia del mismo, a la vista de la baja reproducibilidad de las arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio, debiéndose valorar la realización de otras exploraciones como el estudio electrofisiológico. En cuanto a las arritmias ventriculares de etiología no isquémica, la prueba de esfuerzo es un método útil en el diagnóstico clínico de algunas formas de taquicardias, que se desencadenan con frecuencia durante estados hiperadrenérgicos, como algunas formas de taquicardia ventricular idiopática (especialmente las taquicardias ventriculares con origen en el tracto de salida del ventrículo derecho o las taquicardias ventriculares fasciculares) o las taquicardias ventriculares polimorfos del síndrome del QT largo. Tras el diagnóstico clínico, la posterior caracterización de la arritmia debe realizarse mediante estudio electrofisiológico.

Finalmente, las taquiarritmias ventriculares inducidas por el ejercicio pueden ser debidas al efecto proarrítmico de algunos fármacos antiarrítmicos, en especial de las clases IC y IA. Por este motivo, la PE se puede emplear como método diagnóstico no invasivo para desenmascarar respuestas proarrítmicas en estos pacientes.

Bradiarritmias

El bloqueo aurículo ventricular de segundo o tercer grado inducido por ejercicio es un hallazgo poco frecuente en las pruebas de esfuerzo. Aunque puede estar localizado en cualquier parte del sistema de conducción, su aparición casi siempre se debe a severos trastornos intrínsecos de la conducción infrahisiana o, con menos frecuencia, a isquemia muy severa. Finalmente, la PE es un método útil para valorar la respuesta cronotropa en una gran variedad de situaciones clínicas, entre ellas el bloqueo aurículo ventricular completo congénito, los pacientes con sospecha de insuficiencia cronotropa por disfunción sinusal, los pacientes portadores de marcapasos con función de respuesta adaptativa de la frecuencia (R) o para la determinación de la frecuencia cardíaca máxima sinusal en pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable, para la programación adecuada de los parámetros del mismo.

III. METODOLOGÍA

1. Relación entre las Variables de la Investigación

- Variable X: (Independiente)

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DEL SILDENAFILO

- Variable Y: (Dependiente)

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR.

- Variables Intervinientes:

Tratamiento de la Disfunción Eréctil.

Grado de Disfunción Eréctil.

Case Funcional de La Insuficiencia Cardíaca.

Fracción de Eyección por Ecocardiografía.

Condiciones Clínicas Preexistentes.

2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Comparativo.- Este método se utilizó para estudiar los diferentes efectos cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción eréctil que reciben sildenafil oral o placebo, lo que permitió determinar su seguridad cardiovascular.

3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Experimental.- Este método se utilizó para reproducir artificialmente las condiciones necesarias y suficientes para medir la actividad física desarrollada durante la actividad sexual y mostrar las relaciones cardiovasculares en cuanto a su seguridad con el uso del sildenafil de 50 mg como tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II.

4. METÓDICA DE CADA MOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN

- Se utilizó el Protocolo de Bruce sobre tapiz rodante. El monitoreo electrocardiográfico se realizó con las 12 derivaciones estándar. Se permitió como máximo sólo una comida ligera 2 horas antes de la prueba de esfuerzo.
- Se administró la medicación de estudio 50mg de sildenafil o placebo 45 a 60 minutos antes de la prueba de esfuerzo
- Se registraron los parámetros hemodinámicos de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal antes de la realización de cada prueba, tomándose un registro electrocardiográfico basal. Luego de 30 segundos de calentamiento para el acondicionamiento del paciente al procedimiento, se inició el Protocolo de Bruce con etapas de 3 minutos de duración con una pendiente basal de 10° de inclinación, según el siguiente esquema:
- Protocolo de Bruce

<u>Etap</u> a	<u>Mi</u> nutos	<u>% De grado</u>	<u>kmh</u>	<u>MPH</u>	<u>MET S</u>
1	3	10	2.7	1.7	4.7
2	6	12	4.0	2.5	7.0
3	9	14	5.4	3.4	10.1
4	12	16	6.7	4.2	12.9
5	15	18	8.0	5.0	15.0
6	18	20	8.8	5.5	16.9
7	21	22	9.6	6.0	19.1

- Al término de cada etapa se registraba la presión arterial y la frecuencia cardiaca era monitoreada continuamente a través del monitor con 12 derivaciones.
- Los pacientes fueron alentados a realizar la prueba de esfuerzo limitada por síntomas y la prueba concluía con la petición del paciente de terminar la misma y/o con la existencia de algún criterio para la terminación del procedimiento (tabla II 7). Se registró la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca en el pico del máximo esfuerzo justo antes de terminar esta fase. El periodo de

recuperación se extendió por 9 minutos con tomas de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca cada 3 minutos, registrándose al final del procedimiento el valor de los mismos parámetros.

- Los criterios de anormalidad para isquemia fueron los descritos en la tabla 11 , en particular se consideró positivo para isquemia si el descenso del punto J respecto del nivel basal fue de de 0,1 mV o más, seguido de un segmento ST horizontal o descendente que se midió a los 80 ms. También se consideró positiva para isquemia si el descenso del punto J respecto del nivel basal fue seguido de un segmento ST lentamente ascendente que a los 80 ms continuó deprimido al menos 0,15 mV por debajo de la línea isoeletrica.
- Luego de la realización de la la primera prueba de esfuerzo , los pacientes fueron citados luego de 7 días como mínimo para la realización del segundo procedimiento bajo los mismos parámetros.
- La medicación de estudio fue administrada en doble ciego. Para ello se utilizó placebo de sildenafil de igual apariencia. Tanto la droga activa (sildenafil como VIAGRA) como su placebo fueron almacenados en 19 cajas que contenían 2 unidades que a su vez fueron rotuladas con los números #1 y #2. Para asignarle a cada unidad el sildenafil o placebo se elaboró una lista, de tal manera que cada unidad podía contener indistintamente placebo o sildenafil para cada paciente del estudio según orden determinado previamente de manera aleatoria. Estos procedimientos fueron realizados por un colaborador independiente que a su vez guardó en un sobre lacrado la información sobre la medicación que le correspondió a los pacientes en cada prueba de esfuerzo que realizaron, Al final del estudio el sobre fue abierto para el procesamiento de los datos.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

La población de estudio estuvo dada por varones heterosexuales con insuficiencia cardiaca diastólica o sistólica clase funcional I-II, no hospitalizados, de 40 a 82 años de edad y con disfunción eréctil Los pacientes fueron incluidos si tenían diagnóstico de disfunción eréctil y refirieron interés en la actividad sexual .Todos los pacientes estuvieron en condiciones clínicas estables sin requerir cambios en su tratamiento dentro de los 3 últimos meses. El protocolo fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Daniel Alcides Carrión y los pacientes dieron su consentimiento informado antes de su participación.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .

Fueron excluidos los pacientes con uso reciente de inhibidores de la fosfodiesterasa, enfermedades sistémicas severas, alteraciones visuales, alteraciones psiquiátricas o psicológicas, angina inestable o infarto de miocardio dentro de los 3 meses previos, síncope, angina, frecuencia cardíaca menor de 55 por minuto, arritmias de alto riesgo, nueva fibrilación auricular, taquicardia atrial, aleteo auricular o respuesta ventricular alta no controlada, nuevo o bloqueo AV de alto grado, cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad valvular, hipotensión sintomática o presión arterial sistólica menor de 85 mmhg, insuficiencia cardíaca inestable, baja perfusión sistémica o congestión venosa pulmonar. Accidente cerebro vascular, dismotilidad esofágica, hipertensión arterial severa no controlada, fibrosis del cuerpo cavernoso, mieloma múltiple, angulación peneana, enfermedad de Peyronie, priapismo, insuficiencia autonómica severa, insuficiencia renal o hepáticas severas, insuficiencia cardíaca clase funcional III – IV y anemia tipo sickle cell. Para el estudio los siguientes medicamentos estuvieron prohibidos:1. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (excepto sildenafil suministrado por el investigador) como Viagra, Levitra o Cialis dentro de las 72 horas previas a cualquier visita del estudio.2. Nitratos: isosorbide, nitroglicerina en cualquiera de sus presentaciones3. Flomax® (tamsulosina hidrocloreuro) u otros bloqueadores alfa prescritos por cualquier indicación (e.j., hipertensión, hipertrofia benigna de próstata, etc.) al ingreso al estudio.4. No se permite la administración crónica de descongestionantes nasales (tales como pseudoefedrina, fenilpropanolamina) y broncodilatadores (tales como metaproterenol). Se permite el uso ocasional de estos medicamentos.

3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Para demostrar y comprobar la hipótesis anteriormente formulada, la operacionalizamos determinando las variables y los indicadores que a continuación se mencionan:

Variable X = Efectos cardiovasculares del sildenafil

INDICADORES:

- X₁ Presión arterial sistólica
- X₂ Presión arterial diastólica
- X₃ Frecuencia cardiaca
- X₄ Tiempo total de ejercicio
- X₅ Total de METS alcanzados en el esfuerzo

Variable Y = SEGURIDAD CARDIOVASCULAR.

INDICADORES:

- Y₁ Respuesta isquémica.
- Y₂ Arritmias cardiacas supraventriculares.
- Y₃ Arritmias cardiacas ventriculares
- Y₄ Presencia de angina
- Y₅ Presencia de trastornos de conducción

Variable Z = TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÈCTIL

INDICADORES:

50 mg de sildenafil para:

- Z1 Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Clase Funcional I
- Z2 Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Clase Funcional II

3.6 POBLACIÓN Y MUESTRA

- **POBLACIÓN:** Estuvo constituida por 20 pacientes varones con diagnósticos de Insuficiencia cardiaca en clase funcional I-II y disfunción eréctil que acudieron al servicio de Cardiología del HDAC
- **MUESTRA**

Muestra inicial. Esta muestra se determina en base de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 (p) (q)}{E^2}$$

Donde:

n = Muestra inicial.

Z = Límite de confianza.

pq = Campo de variabilidad.

E = Nivel de precisión.

Los valores a considerarse son:

Z = 1,96 (Nivel de Confianza 95%)

p = 0,50 (Proporción de pacientes que presentan Insuficiencia Cardíaca y Disfunción Eréctil)

q = 0,50

E = 0,05

reemplazando valores tenemos:

$$n = \frac{(1,96)^2 (0,5) (0,5)}{(0,05)^2}$$

$$n = 384$$

4.2 Muestra ajustada. Se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$n^{\circ} = \frac{n}{1 + \frac{n-1}{N}}$$

Donde:

n = Valor de la muestra inicial.

n° = Valor de la muestra ajustada.

N = Población. 20 pacientes

Reemplazando valores tenemos:

$$n^{\circ} = \frac{384}{1 + \frac{384-1}{20}}$$
$$n^{\circ} = 19 \text{ pacientes}$$

La muestra numérica es 19 pacientes

3.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÉCNICAS

La técnica que se utilizó fue la encuesta

INSTRUMENTOS

El instrumento utilizado fue el cuestionario diseñado para el presente estudio.

3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la prueba de esfuerzo se midió la presión arterial sistólica y diastólica en la posición de pie inmediatamente antes de cada prueba de esfuerzo. El monitoreo electrocardiográfico

fue continuo. La prueba de esfuerzo se realizó en una banda sin fin por lo menos dos horas después de una comida ligera, según el protocolo Bruce. Se alentó el máximo ejercicio hasta el cansancio o la ocurrencia de síntomas no tolerados.

El estudio ecocardiográfico inicial para la inclusión de los pacientes en el estudio se realizará utilizando los modos M y B y el estudio doppler, evaluándose la función sistólica y diastólica determinándose además criterios de exclusión para el estudio.

3.9 PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron codificados e ingresados a una base de datos creada en el programa estadístico SPSS versión 15.0 (Programa Estadístico Para las Ciencias Sociales) para su análisis.

Para determinar que el sildenafil tiene mínimos efectos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II, atendidos en el hospital Daniel Alcides Carrión en el 2009-2010, y establecer su seguridad cardiovascular, para que pueda utilizarse en el tratamiento de la disfunción eréctil en estos pacientes, se comparó los efectos del sildenafil comparándolos con el placebo, según los indicadores: presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, tiempo total de ejercicio y total de METS alcanzados en el esfuerzo. Para tal propósito se evaluó la distribución de dichas variables, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, concluyéndose que presentaban distribución normal por lo que se optó por la prueba paramétrica t de Student para muestras pareadas en el análisis. Para la comparación de variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado y se estimó el riesgo relativo. El nivel de significancia bajo el cual se trabajó fue del 0.05 ($p < 0.05$).

Los resultados fueron presentados en tablas, cuadros y gráficos.

IV. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS PARCIALES

Las presión arterial sistólica sigue distribución normal ($p > 0.05$), para su análisis se utilizara la prueba t de Student para muestras pareadas.

TABLA No. IV 1

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		SISTOLICA BASAL PLACEBO	SISTOLICA MAXIMA PLACEBO	SISTOLICA RECUPERACION PLACEBO
N		19	19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	112,11	145,26	109,47
	Desviación típica	14,271	30,252	16,150
Diferencias más extremas	Absoluta	,190	,167	,276
	Positiva	,190	,167	,276
	Negativa	-,126	-,089	-,121
Z de Kolmogorov-Smirnov		,829	,726	1,205
Sig. asintót. (bilateral)		,498	,667	,110

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

TABLA IV 2

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		SISTOLICA BASAL SILDENAFILO	SISTOLICA MAXIMA SILDENAFILO	SISTOLICA RECUPERACION SILDENAFILO
N		19	19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	113,26	148,95	114,74
	Desviación típica	10,545	22,021	11,115
Diferencias más extremas	Absoluta	,221	,131	,230
	Positiva	,209	,131	,191
	Negativa	-,221	-,094	-,230
Z de Kolmogorov-Smirnov		,962	,573	1,001
Sig. asintót. (bilateral)		,313	,898	,269

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Las presión arterial diastólica sigue distribución normal ($p>0.05$), para su análisis se utilizara la prueba t de Student para muestras pareadas comparándose el grupo experimental con el grupo control.

TABLA IV 3

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		DIASTOLICA BASAL PLACEBO	DIASTOLICA MAXIMA PLACEBO	DIASTOLICA RECUPERACION PLACEBO
N		19	19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	66,84	79,21	66,32
	Desviación típica	8,201	12,722	10,651
Diferencias más extremas	Absoluta	,334	,209	,214
	Positiva	,245	,146	,154
	Negativa	-,334	-,209	-,214
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,456	,911	,934
Sig. asintót. (bilateral)		,029	,378	,348

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

TABLA IV 4

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		DIASTOLICA BASAL SILDENAFILO	DIASTOLICA MAXIMA SILDENAFILO	DIASTOLICA RECUPERACION SILDENAFILO
N		19	19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	75,26	84,26	71,21
	Desviación típica	24,859	10,790	9,432
Diferencias más extremas	Absoluta	,319	,281	,288
	Positiva	,319	,192	,288
	Negativa	-,217	-,281	-,186
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,391	1,227	1,255
Sig. asintót. (bilateral)		,052	,099	,086

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

La frecuencia cardiaca sigue distribución normal ($p>0.05$), para su análisis se utilizara la prueba t de Student para muestras pareadas comparándose el grupo experimental con el grupo control.

TABLA IV 5

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		FRECUENCIA CARDIACA BASAL PLACEBO	FRECUENCIA CARDIACA MAXIMA PLACEBO	FRECUENCIA CARDIACA RECUPERACION PLACEBO
N		19	19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	75,21	151,74	64,84
	Desviación típica	16,927	27,196	15,696
Diferencias más extremas	Absoluta	,189	,127	,155
	Positiva	,189	,127	,155
	Negativa	-,105	-,122	-,096
Z de Kolmogorov-Smirnov		,825	,554	,675
Sig. asintót. (bilateral)		,505	,919	,753

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

TABLA IV 6

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		FRECUENCIA CARDIACA BASAL SILDENAFILO	FRECUENCIA CARDIACA MAXIMA SILDENAFILO	FRECUENCIA CARDIACA RECUPERACION SILDENAFILO
N		19	19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	75,58	146,58	62,11
	Desviación típica	14,834	42,931	15,044
Diferencias más extremas	Absoluta	,200	,120	,162
	Positiva	,200	,083	,162
	Negativa	-,133	-,120	-,106
Z de Kolmogorov-Smirnov		,873	,524	,706
Sig. asintót. (bilateral)		,432	,946	,702

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

El tiempo total de ejercicio sigue distribución normal ($p > 0.05$), para su análisis se utilizara la prueba t de Student para muestras pareadas comparándose el grupo experimental con el grupo control.

TABLA IV 7

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		TIEMPO TOTAL EJERCICIO PLACEBO	TOTAL METROS ALCANZADOS EN EJERC. PLACEBO
N		19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	359,37	7,7063
	Desviación típica	118,488	1,85924
Diferencias más extremas	Absoluta	,138	,153
	Positiva	,115	,153
	Negativa	-,138	-,104
Z de Kolmogorov-Smirnov		,602	,667
Sig. asintót. (bilateral)		,862	,765

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

TABLA IV 8

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		TIEMPO TOTAL EJERCICIO SILDENAFILO	TOTAL METROS ALCANZADOS EN EJERC. SILDENAFILO
N		19	19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	337,68	7,533
	Desviación típica	126,188	1,9032
Diferencias más extremas	Absoluta	,127	,140
	Positiva	,127	,140
	Negativa	-,097	-,127
Z de Kolmogorov-Smirnov		,555	,610
Sig. asintót. (bilateral)		,917	,851

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

La fracción de eyección sigue distribución normal ($p > 0.05$).

TABLA IV 9

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		FRACCION DE EYECCION POR ECOCARDIOGRAMA
N		19
Parámetros normales ^{a,b}	Media	2,26
	Desviación típica	,653
Diferencias más extremas	Absoluta	,288
	Positiva	,288
	Negativa	-,239
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,255
Sig. asintót. (bilateral)		,086

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

4.2. RESULTADOS FINALES

A continuación se describen las características clínicas de los pacientes.

- Edad.

El promedio de edad de los pacientes que participaron en el estudio fue de 64.21 años, con una desviación estándar de 7.4 años. La edad mínima fue de 49 años y la máxima de 81 años.

Tabla IV 10

Estadísticos

EDAD		
N	Válidos	19
	Perdidos	0
Media		64,21
Desv. típ.		7,428
Mínimo		49
Máximo		81

- Características Clínicas.

En general, la historia clínica y el examen físico son importantes para precisar la existencia de factores de riesgo cardiovascular que puedan hacer posible la presencia de placas ateroscleróticas inestables o vulnerables. Es por ello que describimos las características clínicas de la población estudiada. Se puede observar que de los 19 varones con disfunción eréctil e insuficiencia cardíaca, el 89,5% de ellos tenía el antecedente de Infarto de miocardio previo y el 94.7 % presentaba dislipidemia., mientras que el 47,4 % presentaba hipertensión arterial.

TABLA IV 11

Características Clínicas	Número	Porcentaje
Hipertensión arterial	9	47.4
Infarto previo	17	89.5
Diabetes mellitus	5	26.3
Dislipidemia	18	94.7
Tabaquismo	2	10.5
Enfermedad vascular periférica	4	21.0

- Clase Funcional de la Insuficiencia Cardiaca, Grado de Disfunción eréctil y Fracción de Eyección.

La población estudiada presentaba mayoritariamente la clase funcional I de la NYHA con un 73,7%. En su mayoría presentaban Disfunción eréctil de grado moderado 47,3%, mientras que el 52% de estos pacientes tenían una disfunción sistólica moderada por fracción de eyección medida por ecocardiografía, situándose en el rango de 30%-45% de esta medida.

TABLA IV 12

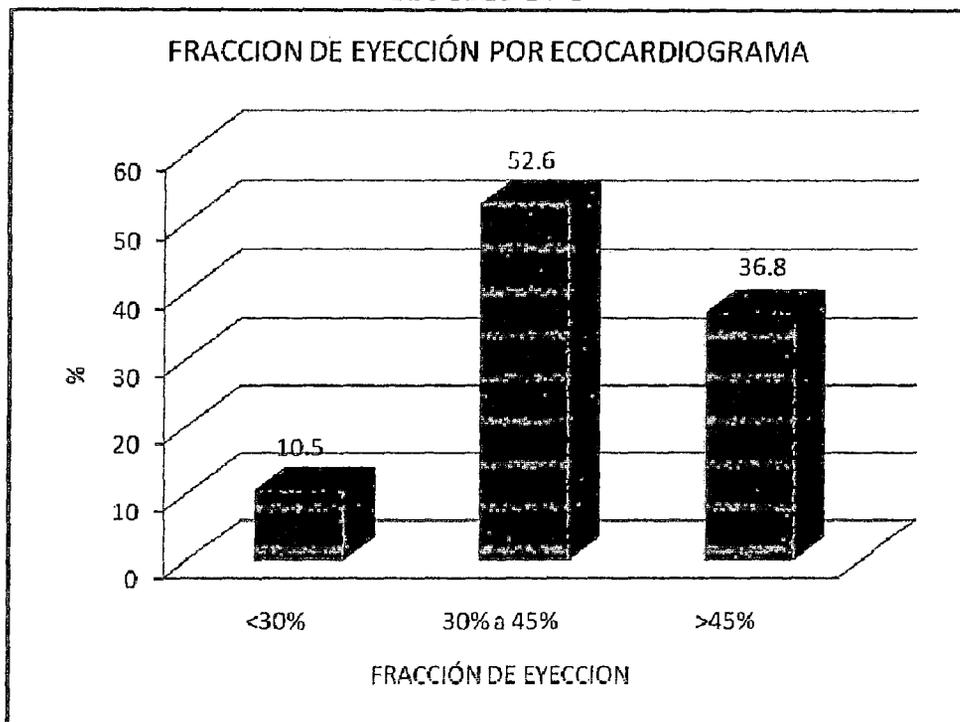
Características Clínicas	Número	Porcentaje
Clase funcional de insuficiencia cardiaca:		
• I	14	73.7
• II	5	26.3
Grado de disfunción eréctil		
• Leve	5	26.3
• Moderado	9	47.3
• Severo	5	26.3
Fracción de eyección por ecocardiograma:		
• < 30%	2	10.5
• 30% a 45%	10	52.6
• >45%	7	36.8

Tabla IV 13

FRACCIÓN DE EYECCIÓN POR ECOCARDIOGRAMA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos <30%	2	10,5	10,5
30% a 45%	10	52,6	63,2
>45%	7	36,8	100,0
Total	19	100,0	

FIGURA IV 1



Tratamiento farmacológico

Siguiendo los lineamientos internacionales para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, el 84.2% de los pacientes recibía Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). El 94.7% de pacientes recibían Beta bloqueadores ya sea para el tratamiento de su insuficiencia cardiaca o por el antecedente de infarto de miocardio.

TABLA IV 14

Tratamiento farmacológico	Número	Porcentaje
IECA	9	47.4
ARA II	7	36.8
Beta bloqueadores	18	94.7
Diuréticos	7	36.8
Estatinas	13	68.4
Digitálicos	4	21.1
Aspirina	14	73.7
Clopidogrel	3	15.8
Calcioantagonistas	1	5.3

4.2.1 Respuesta Presora Sistólica

La presión arterial sistólica basal promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 112 mmHg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 113 mmHg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.628$)

La presión arterial sistólica máxima promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 145 mmHg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 149 mmHg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.526$)

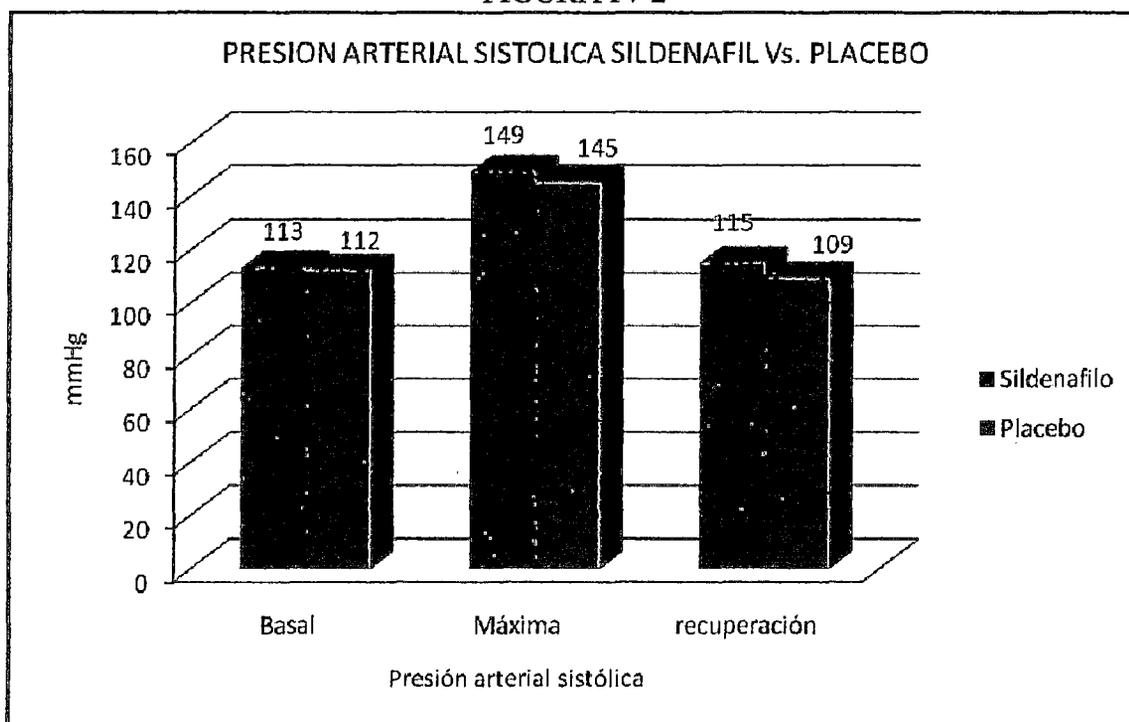
La presión arterial sistólica de recuperación promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 109 mmHg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 115 mmHg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.247$)

TABLA IV 15

PRESION ARTERIAL SISTOLICA SILDENAFIL Vs. PLACEBO

Variable	Media (DESV)		Diferencia media (95% CI)	P valor
	Placebo	Sildenafil		
Presión arterial sistólica mmHg:				
Basal	112(14)	113 (11)	-1.16 (-6.1 a 3.7)	0.628
Máxima	145(30)	149(22)	-3.7(-15.6 a 8.3)	0.526
recuperación	109(16)	115(11)	-5.3(-14.5 a 3.9)	0.247

FIGURA IV 2



4.2.2 Respuesta Presora Diastólica

La presión arterial diastólica basal promedio de los pacientes, bajo los efectos del placebo, fue de 67 mmHg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 75 mmHg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.177$)

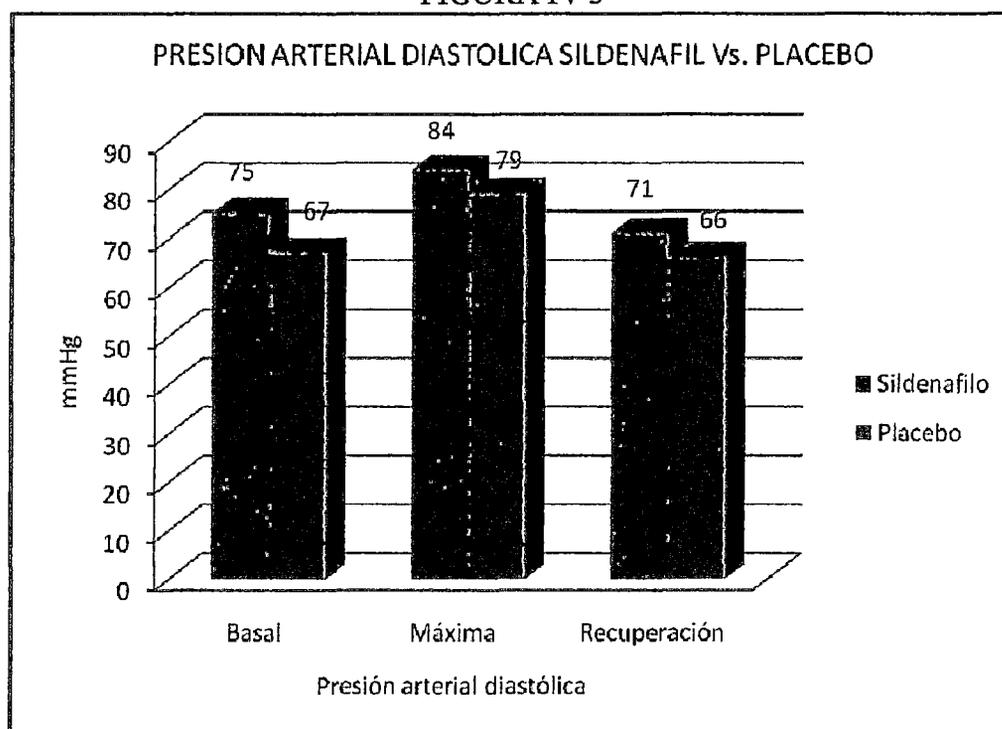
La presión arterial diastólica máxima promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 79 mmHg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 84 mmHg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.154$)

La presión arterial diastólica de recuperación promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 66 mmHg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 71 mmHg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.114$)

TABLA IV 16
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA SILDENAFIL Vs. PLACEBO

Variable	Media (DESV)		Diferencia media (95% CI)	P valor
	Placebo	Sildenafil		
Presión arterial diastólica mm				
Basal	67(8)	75(24)	-8.4(-21.0 a 4.8)	0.177
Máxima	79(13)	84(11)	-5(-12.1 a 2.1)	0.154
Recuperación	66(10)	71(9)	-4.9(-11.1 a 1.3)	0.114

FIGURA IV 3



4.3 Respuesta Cronotropa

La frecuencia cardiaca basal promedio de los pacientes, bajo los efectos del placebo y del sildenafil fueron de 75 latidos por minuto, no se encontraron diferencias ($p=0.875$)

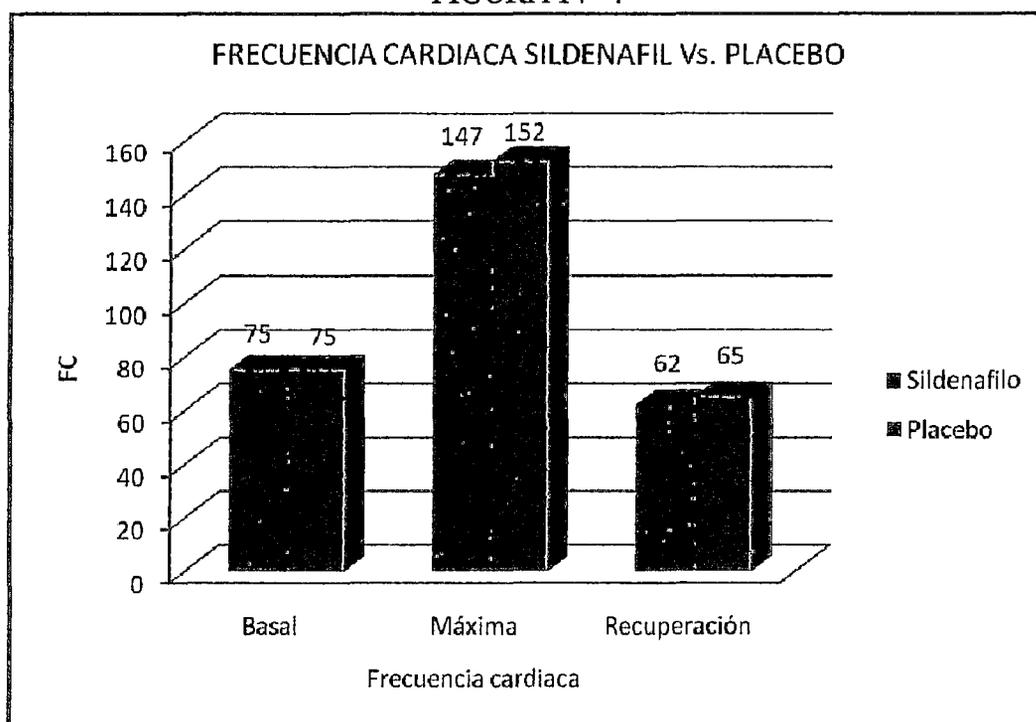
La frecuencia cardiaca máxima promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 152, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 147. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.582$)

La frecuencia cardiaca de recuperación promedio de los pacientes bajo los efectos del placebo fue de 65, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 62. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.346$)

TABLA IV 17
FRECUENCIA CARDIACA SILDENAFIL Vs. PLACEBO

Variable	Media (DESV)		Diferencia media (95% CI)	P valor
	Placebo	Sildenafil		
Frecuencia cardiaca:				
Basal	75(17)	75(15)	-0.37(-5.2 a 4.5)	0.875
Máxima	152(27)	147(43)	5.2(-14.1 a 24.5)	0.582
Recuperación	65(16)	62(15)	2.7(-3.2 a 8.7)	0.346

FIGURA IV 4



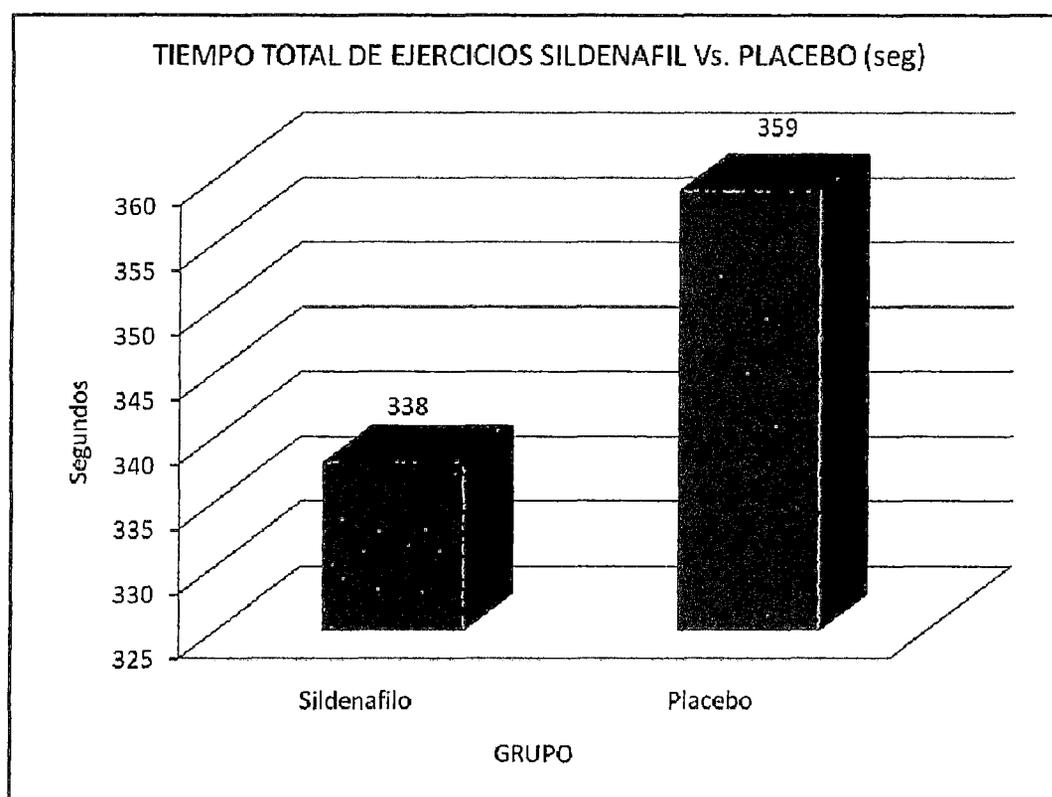
4.4 Respuesta en el Tiempo Total de Ejercicio

El tiempo total promedio de ejercicios en segundos de los pacientes, bajo los efectos del placebo, fue de 359 seg, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 338 seg. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.068$)

TABLA IV 18

Variable	Media (DESV)		Diferencia media (95% CI)	P valor
	Placebo	Sildenafil		
Tiempo total de ejercicio (seg)	359(118)	338(126)	21.6(-1.8 a 45.2)	0.068

FIGURA IV 5



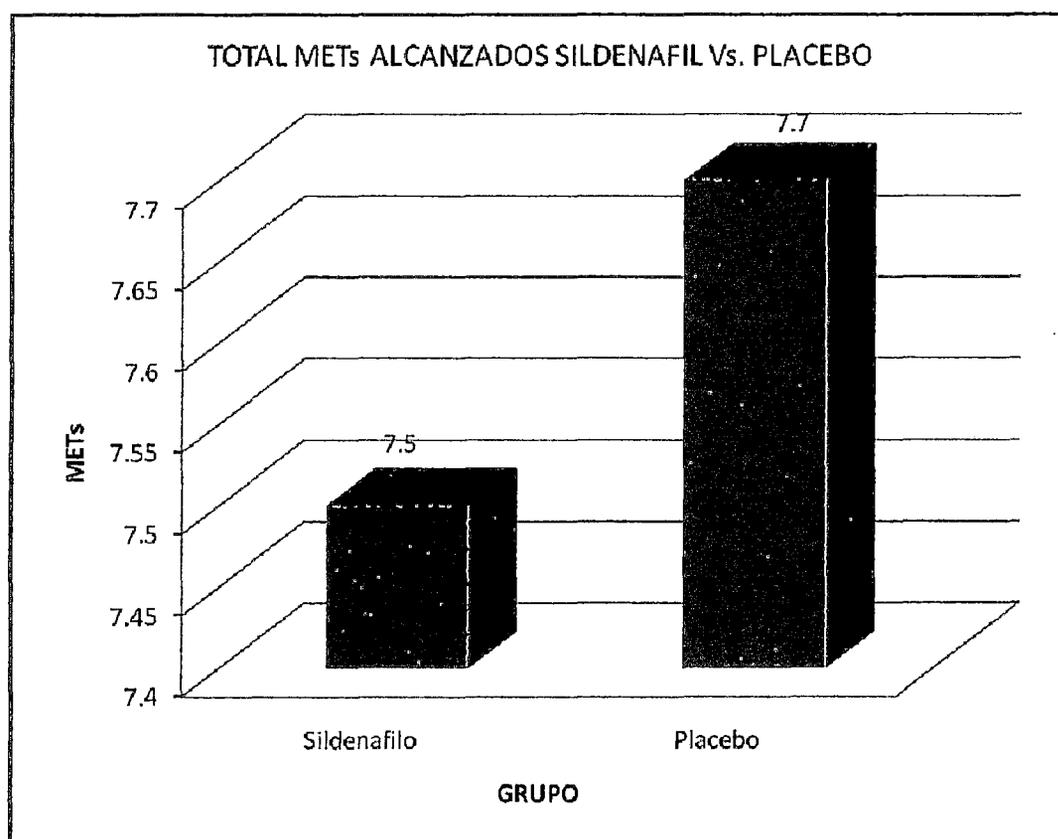
4.5 Respuesta en el Total de METs alcanzados

El promedio de METs alcanzados de los pacientes, bajo los efectos del placebo, fue de 7.7, mientras que bajo los efectos del sildenafil fue de 7.5. Las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.260$)

TABLA IV 19

Variable	Media (DESV)		Diferencia media (95% CI)	P valor
	Placebo	Sildenafil		
Total METs alcanzados	7.7(1.9)	7.5(1.9)	0.17(-0.14 a 0.49)	0.260

FIGURA IV 6



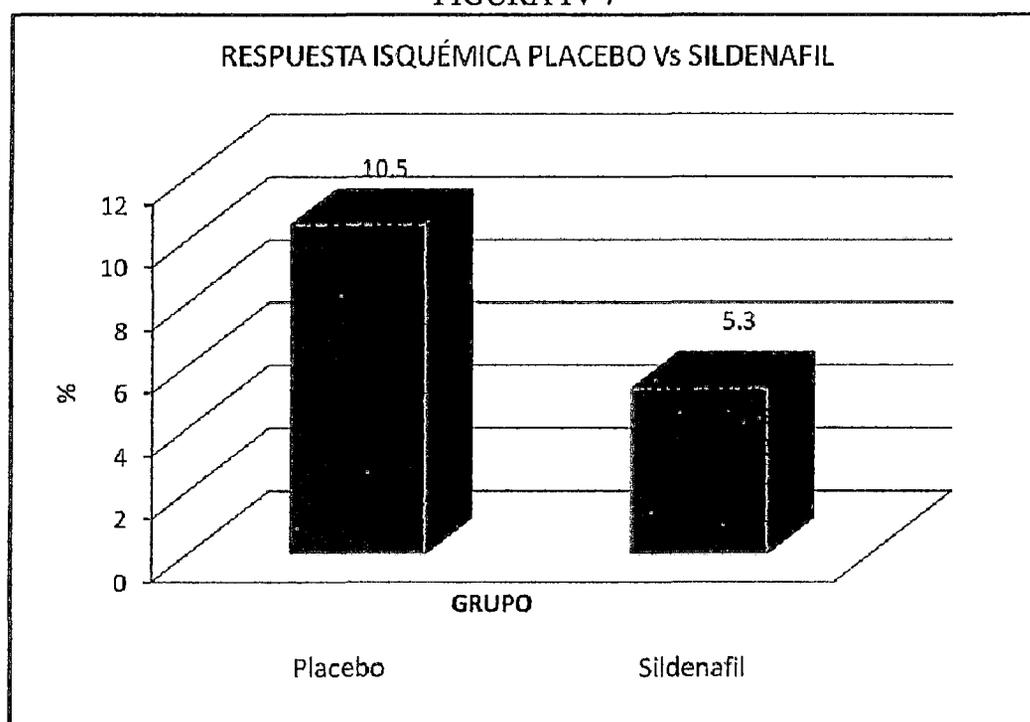
5.1 Respuesta Isquémica

El 10.5% de los pacientes bajo los efectos del placebo presentaron respuesta isquémica, mientras que bajo los efectos del sildenafil, dicho porcentaje fue del 5.3%, las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=1.000$), además el intervalo de confianza al 95% para el riesgo relativo incluye a la unidad. No se presentaron episodios de angina o trastornos de conducción cardiaca en ninguno de los grupos estudiados.

TABLA IV 20

	Pacientes No (%)		RR (IC 95%)	p
	Placebo	Sildenafil		
Respuesta isquémica	2 (10.5)	1 (5.3)	1.37 (0.58 a 3.28)	1.000
Presencia de angina	0 (0)	0 (0)		
Trastorno de conducción	0(0)	0 (0)		

FIGURA IV 7



5.2 Respuesta Arritmica

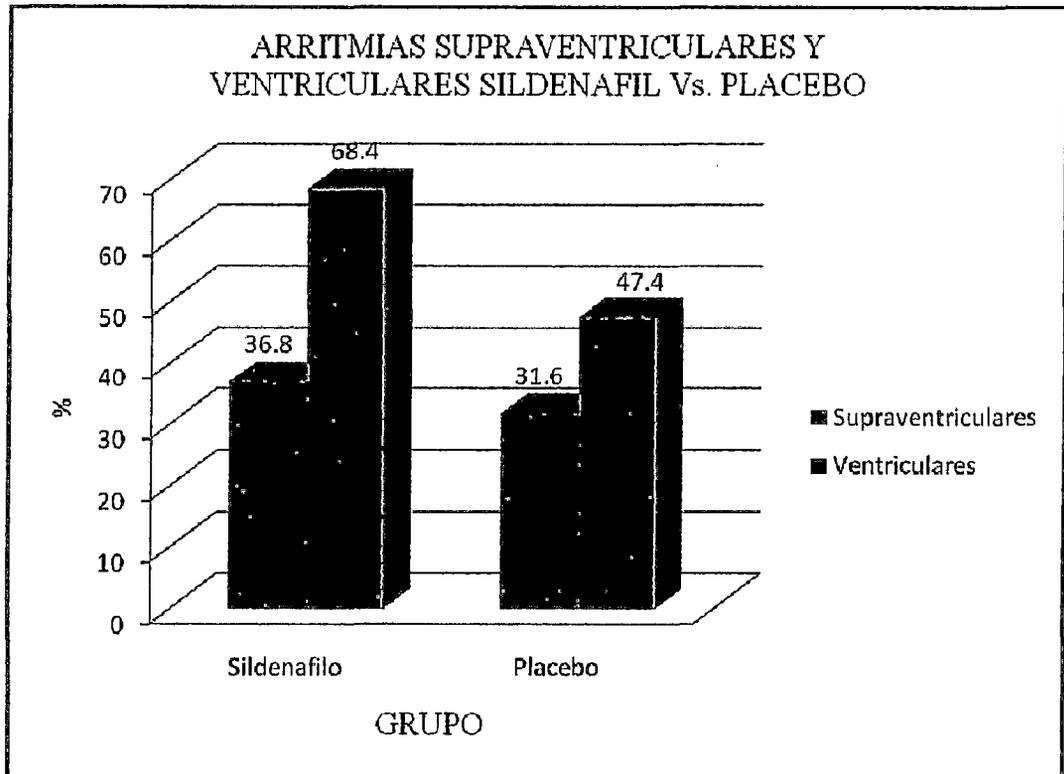
El 31.6% de los pacientes bajo los efectos del placebo sufrieron arritmias cardiacas supraventriculares, mientras que bajo los efectos del silfedafil, dicho porcentaje fue del 36.8%, las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.732$), además el Riesgo relativo ($RR=0.89$) resulto inferior a 1 y su intervalo de confianza al 95% incluye a la unidad.

El 47.4% de los pacientes bajo los efectos del placebo sufrieron arritmias cardiacas ventriculares, mientras que bajo los efectos del sildenafil, dicho porcentaje fue del 68.4%, las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.189$), además el Riesgo relativo ($RR=0.65$) resulto inferior a 1 y su intervalo de confianza al 95% incluye a la unidad.

TABLA IV 21

	Pacientes No (%)		RR (IC 95%)	P
	Placebo	Sildenafil		
Arritmias cardiacas:				
Supraventriculares	6 (31.6)	7 (36.8)	0.89 (0.44 a 1.78)	0.732
Ventriculares	9 (47.4)	13 (68.4)	0.65(0.35 a 1.23)	0.189

FIGURA IV 8



V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS CON LOS RESULTADOS

HIPÓTESIS GENERAL

- Hi El sildenafil tiene mínimos efectos cardiovasculares en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, tiempo total de ejercicio y capacidad funcional (medida en METs) durante una prueba de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II atendidos en el hospital Daniel Alcides Carrión en el 2009-2010. Estableciendo su seguridad cardiovascular en una prueba de esfuerzo a través de la ausencia estadísticamente significativa de isquemia, arritmias cardíacas supra ventriculares, arritmias cardíacas ventriculares, angina y trastornos de conducción, por lo tanto puede utilizarse para el tratamiento de la disfunción eréctil en estos pacientes.
- Ho No existe diferencias entre los efectos cardiovasculares, de los pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II, que recibieron el sildenafil y los que recibieron placebo.

TABLA V 1

PRUEBA DE ESFUERZO:

Variable	Media (DESV)		Diferencia media (95% CI)	P valor
	Sildenafil	Placebo		
Presión arterial sistólica mm:				
Basal	113(11)	112 (14)	-1.16 (-6.1 a 3.7)	0.628 (NS)
Máxima	149 (22)	145 (30)	-3.7 (-15.6 a 8.3)	0.526(NS)
recuperación	115 (11)	109 (16)	-5.3 (-14.5 a 3.9)	0.247(NS)
Presión arterial diastólica mm:				
Basal	75 (24)	67 (8)	-8.4 (-21.0 a 4.8)	0.177(NS)
Máxima	84 (11)	79 (13)	-5 (-12.1 a 2.1)	0.154(NS)
Recuperación	71 (9)	66 (10)	-4.9 (-11.1 a 1.3)	0.114(NS)
Frecuencia cardíaca:				
Basal	75 (15)	75 (17)	-0.37 (-5.2 a 4.5)	0.875(NS)
Máxima	147(43)	152 (27)	5.2 (-14.1 a 24.5)	0.582(NS)
Recuperación	62 (15)	65 (16)	2.7 (-3.2 a 8.7)	0.346(NS)
Tiempo total de ejercicio (seg)	338(126)	359(118)	21.6 (-1.8 a 45.2)	0.068(NS)
Total METs alcanzados	7.5 (1.9)	7.7 (1.9)	0.17 (-0.14 a 0.49)	0.260(NS)

Según la prueba t de Student, para muestras pareadas, la hipótesis nula no se rechaza, el valor de significancia estadística resultó superior a 0.05, por lo tanto podemos concluir, a un nivel de significancia del 0.05, que no existe diferencias entre los efectos cardiovasculares, de los pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional I-II, que recibieron el sildenafil y los que recibieron placebo.

TABLA V 2

	Pacientes No (%)		Riesgo relativo (95% IC)	P valor
	Sildenafil	Placebo		
Respuesta isquémica	1 (5.3)	2 (10.5)	1.37(0.58 a 3.28)	1.000
Presencia de angina	0 (0)	0 (0)	--	--
Trastorno de conducción	0(0)	0 (0)	--	--
Arritmias cardiacas:				
Supraventriculares	7 (36.8)	6 (31.6)	0.89 (0.44 a 1.78)	0.732
Ventriculares	13 (68.4)	9 (47.2)	0.65 (0.35 a 1.23)	0.189

Según la prueba Chi cuadrado, no existen evidencias suficientes, a un nivel de significancia del 0.05, para rechazar la hipótesis nula ($P>0.05$), por lo tanto podemos afirmar con un 95% de confiabilidad que las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas.

Podemos concluir que el sildenafil tiene mínimos efectos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional I-II atendidos en el hospital Daniel Alcides Carrión en el 2009-2010, estableciendo su seguridad cardiovascular, por lo tanto, puede utilizarse para el tratamiento de la disfunción eréctil en estos pacientes

5.2. CONTRASTACIÓN DE RESULTADOS CON OTROS ESTUDIOS SIMILARES

En este Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego y cruzado realizado en varones con diagnósticos de Insuficiencia cardíaca y disfunción eréctil, el sildenafil administrado 45 a 60 minutos antes de una prueba ergométrica limitada por síntomas fue bien tolerada y no hubieron cambios significativos en los parámetros registrados de la presión arterial sistólica, diastólica o la frecuencia cardíaca. De igual manera no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejercicio realizado ni los METs alcanzados. No se presentaron eventos isquémicos significativos determinados por electrocardiografía o por la presencia de síntomas durante las pruebas realizadas. Los factores de riesgo para la disfunción eréctil y la enfermedad arterial coronaria son similares e incluyen la edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tabaquismo. En nuestro estudio encontramos que la edad de los pacientes estaba comprendida entre los 40 y 81 años, 47% era hipertenso, con la presencia de tabaquismo en el 10,5% y diabetes mellitus en el 26,3% lo cual se correlaciona con los datos del Massachusetts Male Aging Study (102) que encontró que el 50% aproximadamente de la población estudiada presentaba disfunción eréctil de algún grado con edades que fluctuaban entre los 40 y 70 años. Así mismo Feldman y Goldstein en el mismo estudio, ya describían que la presencia de hipertensión duplicaba la posibilidad de disfunción eréctil severa, la diabetes la triplicaba y la enfermedad cardíaca la cuadruplicaba. El tabaquismo, según estos autores duplicaba la prevalencia de la disfunción eréctil. La coexistencia de enfermedad coronaria y la disfunción eréctil en varones de edad media y adultos mayores es frecuente. En nuestro estudio, se encontró que el 89,5% tenía ya el antecedente de infarto de miocardio previo. En los estudios de Fase 2/3 con sildenafil se han incluido predominantemente pacientes sin enfermedad arterial coronaria y a pacientes con bajo riesgo de esta enfermedad (103-105). En estos estudios el sildenafil mejoró la disfunción eréctil y fue bien tolerada reportándose una baja incidencia de eventos adversos serios. Sin embargo, la FDA en Estados Unidos ha reportado 130 fallecimientos en usuarios de sildenafil (106). 77 tuvieron eventos cardiovasculares, incluyendo a 41 con infarto de miocardio confirmado o sospechado, 27 con arresto cardíaco, 6 con síntomas cardíacos y 3 con enfermedad arterial coronaria. Por lo tanto ha existido preocupación por la seguridad del sildenafil en pacientes con enfermedad isquémica

Los pacientes de nuestro estudio son altamente representativos de la población que busca un tratamiento para la disfunción eréctil. Hasta donde sabemos, este es el primer reporte

que describe la prueba de esfuerzo con sildenafil monitoreado por electrocardiografía en nuestra Región Callao y a nivel nacional.

En nuestro estudio la mayoría de sujetos no demostró isquemia inducida por el ejercicio detectada electrocardiográficamente, por el contrario hubieron 2 pacientes positivos para isquemia con placebo frente a 1 con sildenafil, diferencia estadísticamente no significativa. Nuestros hallazgos se correlacionan con los descritos por Adelaide M. et al.(108) quien en su serie de 105 pacientes con disfunción eréctil y enfermedad coronaria diagnosticada o altamente sospechada, no encontró diferencias significativas inducidas por el ejercicio tanto en el monitoreo electrocardiográfico como ecocardiográfico. A pesar del diseño randomizado y doble ciego del estudio, los sujetos pueden haber sido capaces de determinar si habían recibido sildenafil o placebo, sin embargo ni el autor ni los paramédicos que ayudaron a realizar las pruebas supieron cual droga era la que recibía el paciente en cada prueba, por lo que es improbable que se hayan afectado los resultados.

En nuestro estudio se registraron discretos incrementos de la presión arterial sistólica y diastólica en el basal, máximo esfuerzo y en la recuperación frente a placebo que sin embargo no llegaron a ser significativas. Este efecto no era el esperado ya que se describe un leve descenso de la presión arterial por vasodilatación luego de la administración del sildenafil (109,110). Por otro lado Bocchi et al. reportaron que 18 pacientes con Insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III de NYHA presentaron efectos beneficiosos en el ejercicio luego de la administración de sildenafil.(111).

El ejercicio, que incluye la actividad sexual, puede gatillar eventos coronarios agudos en pacientes con enfermedad coronaria (112-114). En nuestros pacientes, los cambios inducidos por el ejercicio en la presión arterial y la frecuencia cardíaca fueron similares con o sin sildenafil. Durante el acto sexual, la frecuencia cardíaca y la presión arterial se incrementan al igual que con otras formas de ejercicio (115-116).

Hellerstein y Friedman (117), monitorearon a hombres de edad media con enfermedad coronaria conocida o sospechada durante el acto sexual con sus esposas en su casa y observaron un pico promedio de la frecuencia cardíaca de 117/min. El pico promedio de la frecuencia cardíaca en nuestro estudio fue de 147/min muy superior al reportado en ese estudio. Nuestra observación sugiere que la isquemia miocárdica durante la actividad sexual puede no ser frecuente en la enfermedad coronaria estable.

La carga máxima de trabajo durante el coito es aproximadamente de 3.3 a 3.4 METs por menos de 30 segundos (116-117). Las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón sugieren que si un paciente puede ejercitar por más de 5 o 6 METs sin demostrar isquemia en la prueba de esfuerzo electrocardiográfica, su riesgo de isquemia durante el acto sexual es probablemente bajo (107). En nuestro estudio la capacidad de ejercicio no fue afectada por el sildenafil (7,5 METs con sildenafil y 7,7 METs con placebo, $P=0.26$)

El sildenafil incrementa el flujo de reserva coronario en las arterias coronarias severamente estenóticas en un grado comparable con el incremento de las arterias coronarias normales por lo tanto preserva la tasa del flujo de reserva entre las arterias estenóticas y las normales (119)

En otro estudio (118) de pacientes con insuficiencia cardiaca el sildenafil incrementó la vasodilatación mediada por flujo dependiente del epitelio cuando se comparó con placebo. Estos estudios aunque tienen pequeños números de pacientes sustentan nuestras conclusiones que el sildenafil no tiene un efecto adverso en la isquemia miocárdica inducida por el estrés en pacientes con enfermedad isquémica cardiaca. El número de pacientes con disfunción ventricular izquierda moderada o severa incluidos en nuestro estudio fue del 63,1% y con clase funcional I del NYHA en el 73.7%, todos tomaban una variedad de medicamentos para su tratamiento aunque los números son muy pequeños para permitir un análisis por grupo, no se produjeron casos de hipotensión significativa u otros efectos adversos indeseables relacionados a la asociación de la medicación concomitante y el sildenafil.

Los pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada y disfunción eréctil deben tener una valoración individualizada antes de prescribir el sildenafil. La prueba de esfuerzo puede ser realizada después de la administración de sildenafil y puede estar indicada para la estratificación del riesgo en algunos pacientes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria estable que pueden ejercitar hasta los 5 METs sin angina o hipotensión y con una prueba de esfuerzo negativa pueden probablemente tomar sildenafil de manera segura.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta el problema general, los objetivos planteados, así como los resultados y su posterior análisis e interpretación, se concluye lo siguiente:

- 1) La disfunción eréctil tiene alta prevalencia en los pacientes con factores de riesgo coronario y en aquellos con insuficiencia cardíaca Clase funcional I-II de la NYHA con enfermedad coronaria establecida.
- 2) Los efectos cardiovasculares del sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II de la NYHA, determinados a través de la prueba de esfuerzo fueron mínimas, no encontrándose diferencia significativa en la presión arterial, frecuencia cardíaca pico, tiempo total de ejercicio realizado o capacidad de ejercicio alcanzada medida en METs.
- 3) El sildenafil es cardiovascularmente seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II de la NYHA, demostrado a través de la ausencia significativa de isquemia, ausencia de angina, trastornos de conducción o arritmias cardíacas inducidas por el ejercicio durante la prueba de esfuerzo.
- 4) En pacientes con Insuficiencia cardíaca clase funcional I-II que están tomando medicación variada, el sildenafil no demostró hipotensión severa como efecto adverso.
- 5) La prueba de esfuerzo es un procedimiento indicado para la estratificación de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I-II y disfunción eréctil antes de prescribir sildenafil.

RECOMENDACIONES

- 1) Establecer un Protocolo de evaluación de la seguridad del sildenafil en el Hospital Daniel Alcides Carrión, para que los especialistas comprendidos en el tema puedan utilizarlo en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional I-II y disfunción eréctil.

- 2) Validar los métodos, estrategias y técnicas utilizadas en otras realidades con las realizadas el presente estudio pudiendo ser usadas para la valoración de otros tratamientos para la disfunción eréctil en los diferentes establecimientos de salud dentro del ámbito regional o nacional.

- 3) Realizar un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la insuficiencia cardiaca y a la disfunción eréctil para disminuir su incidencia.

- 4) Concientizar a los pacientes con Insuficiencia cardiaca y disfunción eréctil de buscar una evaluación individualizada para el tratamiento de estas 2 condiciones.

REFERENCIALES

- 1.- Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:428–434
- 2.- Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J.* 2004;147:74–78
- 3.- Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol.* 2008;101:1016–1022
- 4.- McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:60–69
- 5.- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829–1835.
- 6.-Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001 : 22: 228-236

- 7 -The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253–256.
- (8) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* Feb 1 2011;123(4):e18-e209
- 9.-Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J.* Feb 2008;155(2):200-7.
- 10.-Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* May 5 2004;43(9):1542-9.

- 11.-He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* Apr 9 2001;161(7):996-1002.
- 12.-Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* Jan 15 2003;41(2):217-23.
13. Packer M, Cohn J. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1A-38A
- 14.-The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
- 15.- The SOLVD Investigators . Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302
- 16.-Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-776
- 17.- Stecker EC, Fendrick AM, Knight BP, Aaronson KD. Prophylactic pacemaker use to allow beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure with bradycardia. *Am Heart J.* 2006;151:820-828
- 18.-Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:27-34
- 19.Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation.* 1998;98:1184-1191
- 20.-CIBIS II Investigators . The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13

- 21.-MERIT-HF Investigators . Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007
- 22.-Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
- 23.-Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
- 24.-Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
- 25.-The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group . Xamoterol in severe heart failure. *Lancet*. 1990;336:1–6
- 26.-Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149:159–167.
- 27.- Nodari S, Metra M, Dei CA, Dei CL. Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:803–809.
- 28.- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:171–180.
- 29.- Paravastu SC, Mendonca D, Da SA. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD005508
- 30.-Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*. 1981;63:645–651.

- 31.-Okubo S, Niimura F, Nishimura H, Takemoto F, Fogo A, Matsusaka T, et al. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest.* 1997;99:855–860.
- 32.-Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail.* 1996;2:47–54.
- 33.-Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717.
- 34.- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–1321.
- 35.-Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:946–953
- 36.-Gheorghide M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H, Goldstein S. Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation.* 1995;92:1801–1807
- 37.-Gheorghide M, Pitt B. Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J.* 1997;134:3–12
- 38.-Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med.* 1993;329:1–7
- 39.-The Digitalis Investigation Group . The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–533
- 40.-Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:955–962
- 41.-Young JB, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Adams KF. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials. Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin.

- Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:686–692T
- 42.-Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M, Nakayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1634–1640
- 43.-Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, Tuddenham E, Oakley CM, Cleland JG. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *Am Heart J*. 1994;127:607–612
- 44.-Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1993;14:205–212
- 45.-Kyrle PA, Korninger C, Gossinger H, Glogar D, Lechner K, Niessner H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. *Thromb Haemost*. 1985;54:521–523
- 46.-Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F, Nannini M, Santoro G, Troiani V, et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1989;62:26–29
- 47.- Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI94–101
- 48.-Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165–171
- 49.-Feldman HA *et al*. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54–61.
- 50.- Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology* 2002; 59: 803–810.
- 51.- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83–90

- 52.- Guideline for the investigation and management of erectile dysfunction. Alberta Medical Association, 1630008, Edmonton, AB, June 2001, p 9.
53. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1802.
54. Dean RC and Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2005; 32: 379.
55. Lue TF, Tanagho EA, McClure RD. Hemodynamics of erection, In. Contemporary management of impotence and infertility, Contemporary management of impotence and fertility Williams & Wilkins, Williams & Wilkins, 1988; 28-38
56. Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR et al. Penile detumescence: characterization of three phases. *J Urol*, 1991; 146: 867.
57. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA et al. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol*, 1983; 130: 1237.
58. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med*, 1989; 320: 1025.
59. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990; 170: 843.
60. Yarnitsky D, Sprecher E, Barilan Y et al. Corpus cavernosum electromyogram: spontaneous and evoked electrical activities. *J Urol*, 1995; 153: 653
61. Walsh MP. The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanisms of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol*, 1991; 69: 771.
62. Somlyo AP and Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol*, 2000; 522 Pt 2: 177
63. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ et al. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res*, 2002; 14: 1.
64. Wang H, Eto M, Steers WD et al. RhoA-mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem*, 2002; 277: 30614

65. Rees RW, Ralph DJ, Royle M et al. Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J Pharmacol*, 2001; 133: 455.
66. Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC et al. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; 298: 427.
67. Celtek S, Rees RW and Kalsi J. A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002; 11: 1563
68. De Groat W and Booth A. Neural control of penile erection, *The Autonomic Nervous System. Nervous Control Of The Urogenital System* Harwood, London, Harwood, 1993; 465-513
69. Walsh PC, Brendler CB, Chang T et al. Preservation of sexual function in men during radical pelvic surgery. *Md Med J*, 1990; 39: 389.
70. Root W and Bard P. The mediation of feline erection through sympathetic pathways with some reference on sexual behavior after deafferentation of the genitalia. *Am J Physiol*, 1947; 151: 80
71. Courtois FJ, Macdougall JC and Sachs BD. Erectile mechanism in paraplegia. *Physiol Behav*, 1993; 53: 721.
72. Paick JS and Lee SW. The neural mechanism of apomorphine-induced erection: an experimental study by comparison with electrostimulation-induced erection in the rat model. *J Urol*, 1994; 152: 2125.
73. Bors E and Camarr A. Neurological disturbances in sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol Sur*, 1960; 10: 191.
74. Chapelle PA, Durand J and Lacert P. Penile erection following complete spinal cord injury in man. *Br J Urol*, 1980; 52: 216.
75. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin N Am* 1995; 22: 699-709

- 76 Martin-Morales A *et al.* Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166: 569–574, discussion 574–575.
- 77.-Cuellar de Leon AJ *et al.* [Prevalence erectile dysfunction in patients with hypertension]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 521–526.
- Rosen MP *et al.* Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991; 145: 759–763.
- 78.- Keene LC, Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 5–24.
- 79.- Rosen RC *et al.* The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–830
- 80.-Rosen RC *et al.* Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319–326
- 81.-Goldstein I *et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397–1404
- 82.-Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol* 1996; 78: 257–261.
- 83.-Eardley I *et al.* Sildenafil (VIAGRA[R]), a novel oral treatment with rapid onset of action for penile erectile dysfunction [abstract]. *Br J Urol* 1997; 79(Suppl 4): 66
- 84.-Buvat J *et al.* Sildenafil (VIAGRA™), an oral treatment for erectile dysfunction: a 1-year, open-label, extension study [abstract]. *J Urol* 1997; 157: 204, abstract 793
- 85.-Lue T. Sildenafil study group: a study of sildenafil, a new oral agent for treatment of male erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 157(Suppl): 181.
- 86.-Rendell MS *et al.* Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281: 421–426.

- 87.-Derry F *et al.* Sildenafil (Viagra) a double blind, placebo-controlled, single dose, two-way crossover study in men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury. *J Urol* 1997; 157(Suppl): 181.
- 88.-Quirk F *et al.* Effect of sildenafil (VIAGRA™) on quality-of-life parameters in men with broad-spectrum erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159: 260, abstract 998.
- 89.-Arruda AM, Mahoney DW, Nehra A, Pellikka PA. Cardiovascular effects of sildenafil citrate (Viagra) during exercise in patients with known or probable coronary artery disease. Presented at the *Third World Congress on the Aging Male*, February 7–10, 2002, Berlin, Germany
- 90.- American Urological Association. Management of Erectile Dysfunction. Available at <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=ed>. Accessed February 9, 2011.
- 91.- [Guideline] Rosen RC, Jackson G, Kostis JB. Erectile dysfunction and cardiac disease: recommendations of the Second Princeton Conference. *Curr Urol Rep.* Nov 2006;7(6):490-6
- 92.-Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The Effect of Lifestyle Modification and Cardiovascular Risk Factor Reduction on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* Sep 12 2011.
- 93.-Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* Jan 1999;33(1):273-82
- 94.- Jackson G, Kloner RA, Costigan TM, Warner MR, Emmick JT. Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events. *J Sex Med.* Sep 2004;1(2):161-7.
95. Alegría Ezquerro E, Alijarde Guimerá M, Cordo Mollar JC, Chorro Gascó FJ, Pajarón López A. Utilidad de la prueba de esfuerzo y de otros métodos basados en el electrocardiograma en la cardiopatía isquémica crónica. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 6-14.

96. European Society Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14: 969-988.
97. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. Special Report. *Circulation* 1995; 91: 580-615.
98. Ellestad M. Pruebas de esfuerzo. Bases y aplicación clínica En : Ellestad M, editor. Las pruebas de esfuerzo. Ediciones Consulta. 1988.
99. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription (5.a ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
100. Howley ET, Bassett JR DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1292-1301.
101. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation (2.a ed.). Filadelfia: Lea & Febiger, 1994; 95-111.
102. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.
103. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998; 338:1397-1404.
104. Morales A, Gingell C, Collins M, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1998;10:69-74.
105. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double blind, placebocontrolled study of 329 patients. *Int J Clin Pract*. 1998; 52:375-380
106. Postmarketing Safety of Sildenafil Citrate (Viagra). US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Available at: <http://www.verity.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm>. Accessed November 20, 2001.

107. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 1999;99:168-177.
- 108.-Cardiovascular Effects of Sildenafil During Exercise in Men With Known or Probable Coronary Artery Disease *JAMA*, February 13, 2002—Vol 287, No. 6 27.
109. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1999;83(suppl 5A):13C-20C.
110. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1622-1626
- 111..Bocchi, EA; Guimaraes, G; Belloti, G; Ramires, JAF. Beneficial effects of a hosphodiesterase 5 inhibitor (sildenafil) on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in patients with congestive heart failure. *JACC* 2000;37(2): abstract paginas 812-5.
112. Master AM, Jaffee HL. Factors in the onset of coronary occlusion and coronary insufficiency: effort, occupation, trauma, and emotion. *JAMA*. 1952;148: 794.
113. Falk E. Whydo plaques rupture? *Circulation*. 1992; 86:III30-III42.
114. Muller JE, Mettleman A, Maclure M, Sheerwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. *JAMA*. 1996;275:1405-1409.
115. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2000;86:35F-37F
116. Bohlen JG, Held JP, Sanderson O, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med*. 1984;144:1745-1748
117. Hellerstein HK, Friedman EH. Sexual activity and the post coronary patient. *Arch Intern Med*. 1970; 125:987-999.

118. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:845-851.

119. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? a meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA*. 1998;280:913-920.

ANEXOS

Appendix A

International Index of Erectile Function (IIEF)

Patient initials _____ Identification No. _____ Date _____

Are you sexually active (defined as sexual activity with partner or manual stimulation)?

Yes

No

If yes, please complete the questionnaire regarding your sexual activity (mark only one box for each question)

Over the past 4 weeks

	NO SEXUAL ACTIVITY	ALMOST NEVER OR NEVER	A FEW TIMES (LESS THAN HALF THE TIME)	SOMETIMES (ABOUT HALF THE TIME)	MOST TIMES (MORE THAN HALF THE TIME)	ALMOST ALWAYS OR ALWAYS
1. <i>How often were you able to get an erection during sexual activity?</i>	0	1	2	3	4	5
2. <i>When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?</i>	0	1	2	3	4	5
3. <i>When you attempted sexual intercourse, how often were you able to penetrate your partner?</i>	0	1	2	3	4	5
4. <i>During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated your partner?</i>	0	1	2	3	4	5
	DID NOT ATTEMPT INTERCOURSE	EXTREMELY DIFFICULT	VERY DIFFICULT	DIFFICULT	SLIGHTLY DIFFICULT	NOT DIFFICULT
5. <i>During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?</i>	0	1	2	3	4	5
	NO ATTEMPTS	1-2 ATTEMPTS	3-4 ATTEMPTS	5-6 ATTEMPTS	7-10 ATTEMPTS	11 OR MORE ATTEMPTS
6. <i>How many times have you attempted sexual intercourse?</i>	0	1	2	3	4	5

	DID NOT ATTEMPT INTERCOURSE	ALMOST NEVER OR NEVER	A FEW TIMES (LESS THAN HALF THE TIME)	SOMETIMES (ABOUT HALF THE TIME)	MOST TIMES (MORE THAN HALF THE TIME)	ALMOST ALWAYS OR ALWAYS
7. When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory to you?	0	1	2	3	4	5
	NO INTERCOURSE	NO ENJOYMENT AT ALL	NOT VERY ENJOYABLE	FAIRLY ENJOYABLE	HIGHLY ENJOYABLE	VERY HIGHLY ENJOYABLE
8. How much have you enjoyed sexual intercourse?	0	1	2	3	4	5
	NO SEXUAL ACTIVITY	ALMOST NEVER OR NEVER	A FEW TIMES (LESS THAN HALF THE TIME)	SOMETIMES (ABOUT HALF THE TIME)	MOST TIMES (MORE THAN HALF THE TIME)	ALMOST ALWAYS OR ALWAYS
9. When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you ejaculate?	0	1	2	3	4	5
10. When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm or climax?	0	1	2	3	4	5
	NO SEXUAL ACTIVITY	ALMOST NEVER OR NEVER	A FEW TIMES (LESS THAN HALF THE TIME)	SOMETIMES (ABOUT HALF THE TIME)	MOST TIMES (MORE THAN HALF THE TIME)	ALMOST ALWAYS OR ALWAYS
11. When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you ejaculate?	0	1	2	3	4	5
12. When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm or climax?	0	1	2	3	4	5

The following questions refer to sexual desire, defined as a feeling that includes wanting to have a sexual experience (for example, masturbation or intercourse), thinking about having sex, or feeling frustrated due to lack of sex.

Appendix B

Sexual Health Inventory for Men (SHIM)

Name of patient: _____

Date of evaluation: _____

Instructions for patient

Sexual health is an important part of the emotional and physical well-being of an individual. ED is a very common medical condition that affects sexual health. Fortunately, there are several treatment options for this condition.

This questionnaire was prepared to help you and your doctor to identify ED, should this be your case. If so, your doctor will advise you on the most appropriate treatment.

Each question has several possible answers. Circle the answer that best describes your situation. Please make sure that you choose only one answer for each question.

Over the last 6 months:

		Very low 1	Low 2	Moderate 3	High 4	Very High 5
1. How do you rate your confidence that you could get an erection?						
2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	No sexual activity 0	Almost never or never 1	A few times (less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5
3. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated your partner?	Did not attempt sexual intercourse 0	Almost never or never 1	A few times (less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5
4. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Did not attempt sexual intercourse 0	Extremely difficult 1	Very difficult 2	Difficult 3	Slightly difficult 4	Not difficult 5
5. When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory to you?	Did not attempt sexual intercourse 0	Almost never or never 1	A few times (less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5

Score: _____

If your score is less than or equal to 21, you are showing signs of erectile dysfunction.

Your doctor can show you several treatment options that can improve your situation.

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO:” Seguridad Cardiovascular del Sildenafil en Insuficiencia Cardiaca Clase Funcional I-II con Disfunción Eréctil”

AUTOR: Médico Cardiólogo Alex Gallegos Cazorla

PROBLEMA	TIPO DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES		
							INDICADORES	INSTRUMENTO	ESCALA
Frecuentemente los pacientes con insuficiencia tienen temor de presentar síntomas de falla cardiaca durante la actividad sexual. La disfunción eréctil es común en pacientes con insuficiencia cardiaca que puede verse agravada por la medicación utilizada para su tratamiento (ejm uso de beta bloqueadores) generando inadecuada calidad de vida en los pacientes. El sildenafil es efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil y puede ser utilizado en este grupo especial de pacientes, sin embargo se ha establecido que cada paciente con enfermedad cardiovascular debe ser evaluado previamente antes del uso del medicamento.	Comparativo	<p>Evaluar los efectos cardiovasculares del sildenafil en pacientes con insuficiencia cardiaca.</p> <p>Comprobar la seguridad cardiovascular del sildenafil en pacientes de insuficiencia cardiaca.</p>	<p>El sildenafil tiene mínimos efectos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional I-II atendidos en el hospital Daniel Alcides Carrión en el 2009-20010. Estableciendo su seguridad cardiovascular, por lo tanto, puede utilizarse para el tratamiento de la disfunción eréctil en estos pacientes</p>	<p>Variable X, independiente.</p> <p>Variable Y, dependiente</p> <p>Variable Z, intervinientes</p>	<p>Efectos cardiovasculares del sildenafil</p> <p>Seguridad cardiovascular</p> <p>Tratamiento de la disfunción eréctil.</p> <p>Grado de disfunción eréctil.</p> <p>Clase funcional de la Insuficiencia Cardiaca.</p> <p>Fracción de eyección por ecocardiograma.</p> <p>Condiciones clínicas preexistentes.</p>	<p>Población: Pacientes atendidos en el servicio de cardiología del HDAC con Insuficiencia cardiaca Clase funcional I-II y disfunción eréctil.</p> <p>Muestra ajustada: 19 pacientes de la población anteriormente señalada..</p>	<p>Presión Arterial Sistólica.</p> <p>Presión Arterial Diastólica.</p> <p>Frecuencia Cardiaca.</p> <p>Tiempo total de ejercicio.</p> <p>Total de METs alcanzados en el esfuerzo.</p> <p>Respuesta Isquémica</p> <p>Arritmias cardiacas supraventriculares</p> <p>Arritmias cardiacas ventriculares.</p> <p>Presencia de angina.</p> <p>Presencia de trastornos de conducción</p> <p>Pacientes con insuficiencia cardiaca clases funcional I.</p> <p>Pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional II</p>	<p>Encuesta</p>	<p>Milímetros mercurio.</p> <p>Milímetros mercurio.</p> <p>Latidos por minuto..</p> <p>Segundos.</p> <p>METs.</p> <p>Desviación > 0,1 Mv</p> <p>Electrocardiograma.</p> <p>Electrocardiograma.</p> <p>Síntoma según definición.</p> <p>Electrocardiograma.</p> <p>Valoración NYHA</p> <p>Valoración NYHA.</p>