

Anal. Real Acad. Farm. 2001, 67:

Doctrina

Óxido nítrico y disfunción eréctil*

ALBINO GARCÍA SACRISTÁN
Catedrático de Fisiología.- Universidad Complutense.
Académico Correspondiente

RESUMEN

La erección es la consecuencia de modificaciones de la irrigación de los cuerpos cavernosos del pene bajo el control de los nervios vasomotores, aumentando el flujo arterial y reduciendo la evacuación venosa, lo cual tiene como resultado la distensión de los cuerpos cavernosos. En este proceso intervienen mecanismos complejos que requieren la integridad anatómica, tanto vascular como nerviosa, así como también la acción coordinada de diversos neurotransmisores y neuromoduladores.

La erección peneana es iniciada por estimulación parasimpática que motiva la liberación de óxido nítrico de las terminaciones nerviosas y del endotelio vascular. El óxido nítrico relaja el músculo liso de las arterias y de las trabéculas de los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos, a través de la activación de la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de los canales de K⁺ que provocan una hiperpolarización y relajación de estas estructuras.

La erección depende de una compleja interacción de factores psicológicos, neurológicos, vasculares y endocrinos. La alteración de cualquiera de estos factores puede originar disfunción eréctil, aunque esta disfunción se debe fundamentalmente a la incapacidad del músculo liso trabecular y vascular para relajarse adecuadamente.

Palabras clave: Erección.- Óxido nítrico.- Disfunción eréctil.

SUMMARY

Nitric oxide and erectile dysfunction

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Farmacia el 11 de noviembre de 1999.

Penile erection results from alterations in the blood supply to the penis corpora cavernosa under the control of vasomotor nerves which increase the arterial blood flow and reduce venous evacuation, thus leading to distension of the corpora cavernosa. This complex process requires vascular and nervous anatomical integrity, as well as the coordinated action of several neurotransmitters and neuromodulators.

Penile erection is initiated by activation of parasympathetic pathways which causes the release of nitric oxide from the nerve terminals and the vascular endothelium. Nitric oxide relaxes smooth muscle from arteries and corpus cavernosum through activation of guanylate cyclase with resultant increased cGMP levels. This leads to activation of K⁺ channels, hyperpolarization and relaxation.

Penile erection depends on a complex interplay between psychological, nervous, vascular and endocrine factors. Alterations in any of these factors can lead to erectile dysfunction, this being ultimately due to the inability of the trabecular and vascular smooth muscle to relax.

Key words: Erection.- Nitric oxide.- Erectile dysfunction.

INTRODUCCIÓN

El campo de la sexualidad ocupa un lugar aparte en el estudio de las conductas y de sus mecanismos. La importancia de este tema tabú, al que durante mucho tiempo se le había hecho caso omiso tanto en la enseñanza como en la investigación, excede de una manera evidente la mera finalidad biológica. El vínculo sexual, considerado en su conjunto, interesa tanto a los sociólogos, a los legisladores, a los moralistas y a los filósofos, como a los cultivadores de las ciencias biomédicas. En este campo, en el que, aún más que en otros, todo contribuye a dificultar el estudio, siguen siendo muy limitados los conocimientos científicos que se poseen en lo que hace referencia a la especie humana.

Hasta hace algunos años, la disfunción eréctil (D.E.) se consideraba de génesis psicológica en más del 80% de los casos. Nuevos test diagnósticos indicaron la existencia de causas orgánicas responsables de la D.E. Estos nuevos métodos diagnósticos han puesto de manifiesto que la mayoría de los pacientes con D.E. presentan un origen inicialmente orgánico y que posteriormente se ha sumado un componente psicoafectivo y un sentimiento de miedo al fracaso que potencian y agravan la disfunción.

La D.E. es una enfermedad edad-dependiente. Feldman y col. (1) han realizado un estudio epidemiológico (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) en 1290 varones entre 40 y 70 años, comprobando que la prevalencia de impotencia de cualquier grado era del 50%. El Grupo de Andrología de la Asociación Española de Urología ha comprobado, en un estudio realizado con 2500 sujetos, que el 19% de los varones entre 25 y 70 años presentan algún grado de D.E., es decir casi dos millones de españoles están afectados por esta patología.

La mayoría de los casos de D.E. están asociados con factores de riesgo vascular tales como: diabetes, hipertensión, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc. Estos factores provocan un daño sobre el endotelio vascular, dificultando la relajación de los vasos sanguíneos, afectando la funcionalidad de las trabéculas sinusoidales y produciendo un fracaso del mecanismo córporo-veno-oclusivo peneano (2). Igualmente, alteraciones de la hemodinámica arterial de la erección han sido demostradas en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, bypass aortocavernoso, accidentes cerebro-vasculares, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial (1). También, ciertos tóxicos como el tabaco (3, 4), el alcohol y las drogas (5) ejercen un efecto nocivo para la erección, dificultando la relajación del músculo liso trabecular de los espacios lacunares, provocando un fracaso córporo-veno-oclusivo, favoreciendo la aparición de lesiones arterioscleróticas en los vasos peneanos, deprimiendo la libido, aumentando los niveles de estrógenos, disminuyendo la testosterona, etc.

Ciertos fármacos, como los que aumentan los niveles de prolactina (fenotiazinas, endorfinas, cimetidina, haloperidol, antidepresivos tricíclicos, metildopa, reserpina, anfetaminas, opiáceos, etc.), los que disminuyen la tasa de testosterona (antiandrógenos, estrógenos, anabolizantes esteroides, ketaconazol, etc.), hipolipemiantes (clofibrato y derivados), psicotropos (antipsicóticos, neurolépticos y antidepresivos), y fármacos antihipertensivos (simpaticolíticos, bloqueantes beta-adrenérgicos y alfa-adrenérgicos) producen D.E. En una revisión realizada por Slang (6), la D.E. provocada por los medicamentos era la causante del 25% de los casos de impotencia y según Morley (7) 16 de los 200 medicamentos más utilizados en EEUU pueden producir D.E.

En este último año, este tema tabú, ha salido a la luz en los medios de comunicación social con una incidencia inimaginable. Tal ha sido su repercusión en la sociedad, que un tema como el de la erección peneana y especialmente su patología que se mantenía oculta, ha motivado un cambio total en la aptitud del paciente. Así, hace cinco años en las consultas de urología se veían un 5% de los pacientes con D.E., en estos momentos se están viendo el 50% de los pacientes con D.E.

Es evidente que el cambio social lo ha realizado la salida al mercado de una nueva alternativa terapéutica y especialmente su estrategia comercial. El reciente “fenómeno Viagra” (sildenafil), no es sólo una realidad aislada, sino la consecuencia de una serie de hechos que se han producido en el concepto de la erección y de la D.E. Así, el reconocimiento del óxido nítrico como neurotransmisor y su mediación en numerosos procesos orgánicos, han permitido aclarar los mecanismos funcionales de la erección.

Todos estos acontecimientos son los que han permitido conocer mejor las causas que generan la D.E. y desarrollar alternativas terapéuticas que permitan tratarla.

FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN

En el pene existen dos cuerpos cavernosos y un cuerpo esponjoso. El cuerpo esponjoso rodea la uretra, y en su terminación forma el glande del pene. Cada cuerpo cavernoso está rodeado de una gruesa capa fibrosa, la túnica albugínea, que encapsula el tejido eréctil. Este tejido, que tiene aspecto de esponja, se compone de múltiples espacios lacunares, que están interconectados y cubiertos de endotelio vascular. Las trabéculas forman las paredes de estos espacios lacunares y están compuestas de músculo liso, y de tejido fibroelástico (colágena y elastina) (8).

La vascularización del pene se origina a partir de ramas terminales de la arteria pudenda interna, que nacen en la pelvis a partir de la arteria iliaca interna. Después de dar la arteria perineal en el canal de Alcock, se convierte en arteria peneana común, que se divide antes de llegar a los cuerpos cavernosos en cuatro ramas terminales: dorsal, cavernosa, bulbar y uretral o esponjosa. La arteria cavernosa o profunda penetra la túnica

albugínea a nivel proximal en los cuerpos cavernosos. Una vez dentro, se divide en múltiples ramas tortuosas terminales denominadas arterias helicinas, que se abren directamente a los espacios lacunares. Las arterias helicinas ejercen como arterias de resistencia, tortuosas en estado de flacidez y rectas durante la erección. Los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos revestidos de endotelio son drenados por vénulas que forman el plexo subalbugíneo. Las venas subalbugíneas convergen para formar las venas emisarias que penetran la túnica albugínea y se abren directamente dentro de la vena dorsal profunda o a través del sistema circunflejo (9).

La erección es la consecuencia de modificaciones de la irrigación de los cuerpos cavernosos del pene bajo el control de los nervios vasomotores, aumentando el flujo arterial y reduciendo la evacuación venosa, lo cual tiene como resultado la distensión de los cuerpos cavernosos. En este proceso intervienen mecanismos complejos que requieren la integridad anatómica, tanto vascular como nerviosa, así como también la acción coordinada de diversos neurotransmisores y neuromoduladores (10, 11).

Este fenómeno puede ser provocado por una estimulación sensorial local, erección reflejada y por estímulos psicógenos centrales, bien percibidos o generados por el cerebro, erección psicógena o central (12). El rinencéfalo, los núcleos talámicos y estructuras límbicas han sido implicados en la generación y procesamiento de estímulos psicógenos en la erección central. Mensajes de estas regiones son integrados, probablemente, en la región hipotalámica preóptica antero-medial. El control de la erección local o refleja tiene lugar en el centro parasimpático sacro (S₂-S₄) de la médula espinal. El hipotálamo tiene conexiones nerviosas a través de la médula espinal con el centro toraco-lumbar (T₁₁-L₂) así como en el centro parasimpático sacro. Estas conexiones pueden modular el flujo de impulsos nerviosos del pene. De este modo pueden enviarse mensajes desde el cerebro que faciliten o inhiban la erección refleja (8, 13).

La erección ocurre cuando las terminaciones nerviosas y el endotelio liberan sustancias que relajan el músculo liso del pene. Este fenómeno produce la dilatación de las arterias, aumentando el flujo sanguíneo y la presión de perfusión a los espacios lacunares. La relajación

del músculo liso trabecular dilata los espacios lacunares, que se rellenan de sangre, lo cual motiva el aumento del tamaño del pene. La presión arterial que se transmite a través de las arterias peneanas dilatadas hace que las paredes trabeculares se expandan contra la túnica albugínea (8, 14). El estiramiento de las vénulas que drenan los cuerpos cavernosos, debido al aumento de volumen del pene, aumenta su longitud a la vez que disminuye su diámetro, generando un gran aumento en la resistencia al paso del flujo. Por tanto, se reduce el retorno venoso y se aumenta la presión en el espacio lacunar, causando la rigidez del pene. El aumento en la resistencia en el flujo de salida como resultado de la expansión de las paredes trabeculares y la túnica albugínea se conoce como el mecanismo veno-oclusivo del cuerpo cavernoso (14). Tanto en modelos de experimentación con animales como en el hombre (15), la relajación del músculo trabecular (activación del mecanismo veno-oclusivo), hace que la resistencia al flujo de salida aumente del orden de 100 veces cuando se compara con la resistencia al flujo de salida en el estado de contracción del músculo trabecular. En el hombre, una vez que la erección se ha establecido, solamente se necesitan entre 1 y 3 ml/minuto para mantener la erección.

ÓXIDO NÍTRICO

En 1980, Furchgott y Zawadzki (16), observaron en aorta de conejo, que la vasodilatación *in vitro* producida por la acetilcolina desaparece cuando los vasos sanguíneos no tienen endotelio, hecho que supuso una revolución en la fisiología cardiovascular. La acetilcolina produce relajación vascular mediante la activación de receptores muscarínicos localizados en las células endoteliales y la liberación de sustancias endoteliales que actúan sobre el músculo liso subyacente, aceptándose que en el endotelio vascular existe un factor relajante derivado del endotelio (EDRF) con acción vasodilatadora (17). Comprobándose que el endotelio determina la relajación y contracción de una gran variedad de lechos vasculares frente a distintos tipos de estímulos vasoactivos (18, 19).

Diferentes estudios establecieron la idea de que el endotelio vascular, que forma parte de la capa íntima de los vasos sanguíneos y que

está formado por una capa sencilla de células poligonales que está en contacto con la sangre y con el músculo liso de la capa media, además, de tener funciones, tales como el transporte capilar, crecimiento vascular, regulación de los lípidos plasmáticos, transformación y degradación de neurotransmisores y péptidos, también desempeña un papel crucial en la regulación del tono y respuesta vasculares y, por tanto, de la circulación sanguínea (20, 21).

Las células endoteliales pueden sintetizar y liberar factores vasorrelajadores y vasoconstrictores; entre los primeros se incluye la prostaciclina, el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), y entre los factores vasoconstrictores se encuentran aniones superóxido, el tromboxano A₂, la angiotensina II, y el péptido endotelina (20).

En un principio, los intentos por identificar el EDRF indicaban que la sustancia liberada era ácido araquidónico o algún otro ácido graso insaturado que por oxidación generase un hidroperóxido o un radical libre, incluso diversos agonistas fueron considerados como posibles EDRF: ATP, ADP, sustancia P, bradiquinina, histamina, serotonina, arginina vasopresina, trombina, ionóforo del calcio A23187. Ignarro y col. (22), logran probar que el EDRF producía relajación vascular al estimular la formación de GMP cíclico en las células de músculo liso y que el EDRF es rápidamente inactivado por la hemoglobina y por el anión superóxido.

En 1986, Ignarro y col. (23) y Furchgott (24), proponen que el EDRF, o al menos algunos de sus componentes, es óxido nítrico (NO). Palmer y col. (25) lograron la identificación química y farmacológica del EDRF como NO a partir de un cultivo de células endoteliales aórticas, e Ignarro y col. (26) aportaron las pruebas químicas y farmacológicas de que el EDRF liberado de arterias y venas intactas era NO. En 1988, Palmer y col. (27), demuestran que la síntesis de NO en las células endoteliales es a partir de L-arginina y se debe a la enzima constitutiva sintasa de NO (NOS), que es dependiente del coenzima NADPH y Ca²⁺ (28), que la convierte en NO y citrulina (29).

En los mamíferos se han identificado tres isoformas de la NOS que se distribuyen en distintos tipos celulares: NOS neuronal (nNOS), NOS inducible (iNOS) y NOS endotelial (eNOS). Las isoformas nNOS y

eNOS se expresan de forma permanente (constitutiva), y requieren para su activación de complejos Ca^{2+} -calmodulina formados al aumentar la concentración intracitosólica de Ca^{2+} . La isoforma iNOS, independiente de Ca^{2+} , solo se expresa cuando las células reciben un estímulo inducto. Esta isoforma está permanentemente unida a calmodulina y la producción de NO se mantiene de forma continua siempre que la enzima esté expresada. La gran producción de NO que conlleva la expresión iNOS produce efectos tóxicos que contribuyen a la destrucción de microorganismos o células tumorales, y es un eficaz mecanismo de defensa, pero eventualmente puede causar también daño en los tejidos sanos (30).

Recientemente se ha propuesto que la producción de NO estaría también mediada por una NOS mitocondrial, localizada en la membrana interna de las mitocondrias, con participación tanto en la regulación de la incorporación de O_2 por los tejidos, como de la toxicidad de los radicales libres. La relación entre NO y O_2 podría modular la actividad del complejo citocromo oxidasa, responsable de la cadena respiratoria.

Diversos estudios han confirmado la acción del NO en el sistema nervioso central y periférico, así como la presencia de la NOS en numerosas fibras nerviosas (31, 32). La presencia de NO en el sistema nervioso plantea la necesidad de revisar el concepto tradicional de neurotransmisión. El NO se sintetiza en algunas neuronas, produce efectos funcionales sobre otras, ejerciendo una función de mensajero intercelular y, sin embargo, no cumple muchos de los requisitos exigidos a una sustancia para considerarla un neurotransmisor. Así, el NO no se almacena en vesículas ni se libera por exocitosis, sino que una vez sintetizado se difunde en la zona próxima. Esto implica que al contrario que otros neurotransmisores, carece de direccionalidad, y puede actuar tanto sobre las neuronas postsinápticas como sobre las presinápticas, es decir puede ser un mensajero anterógrado o retrógrado. Asimismo, no actúa a través de receptores de membrana, sino que penetra en las células próximas, afectando directamente a las proteínas diana. Otra diferencia es que no existe ningún mecanismo específico de recaptación o de degradación enzimática del transmisor, cuya acción termina debido a su rápida oxidación espontánea.

El papel del NO como neurotransmisor anterógrado ha sido claramente demostrado en el sistema nervioso periférico. En este caso, la señal que activa la nNOS es la despolarización y la consiguiente entrada del calcio que se produce en las terminaciones sinápticas. En el tubo digestivo, por ejemplo, un alto porcentaje de neuronas intramurales son de tipo nitrérgico y su despolarización por estimulación eléctrica produce una relajación del músculo liso, que desaparece si se impide la síntesis o el efecto del NO. Esta producción de NO juega un papel fundamental en la peristalsis. Los ratones en los que se ha anulado la función del gen de la nNOS presentan una gran dilatación del estómago debida a una hipertrofia por contracción del píloro. Asimismo, los niños que presentan estenosis pilórica congénita carecen de neuronas nitrérgicas en el plexo mientérico. También se ha demostrado la existencia de neuronas nitrérgicas en el plexo pélvico, cuyas prolongaciones rodean los cuerpos cavernosos del pene, siendo el NO necesario para la erección (33, 34, 35). En muchos otros órganos con músculo liso (tráquea, uréter, uretra, vasos sanguíneos, etc.) existen plexos de fibras nitrérgicas que al despolarizarse producen NO, y éste a su vez difunde al músculo liso subyacente, aumentando la concentración de GMPc y produciendo relajación (33, 36, 37).

En el sistema nervioso central, la estimulación de los receptores de glutamato de tipo NMDA produce entrada de calcio en dendritas y somas con la consiguiente activación de la NOS en las neuronas nitrérgicas. En estos casos, el NO producido difundirá alrededor de las dendritas y el soma de la célula activada pudiendo actuar como mensajero retrógrado. Este mensaje retrógrado no es inespecífico, ya que el NO sólo podrá actuar sobre aquellas aferentes que contengan guanilato ciclasa. No se conoce muy bien que consecuencias tiene el aumento de GMPc en las neuronas, pero mediante activación de quinasas y fosfatasas de GMPc regula los niveles de fosforilación de distintas proteínas, lo que puede tener consecuencias tan diversas como modificar la apertura de canales iónicos, controlar la liberación de neurotransmisores o regular la expresión génica de la célula (38).

La distribución de las neuronas nitrérgicas en el cerebro es muy heterogénea. Constituyen el 1%-2% de las neuronas de la corteza cerebral, donde están muy relacionadas con los vasos sanguíneos y

podrían tener un papel en el acoplamiento que existe entre la actividad sináptica y el flujo sanguíneo cerebral local. Son muy abundantes en el cerebelo, sobre todo en las neuronas granulares y en cesto, y también en el bulbo olfatorio, principalmente en el bulbo olfatorio accesorio de roedores, que está implicado en el reconocimiento de feromonas. Presentan también NOS algunas neuronas de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, que se proyectan al lóbulo posterior de la hipófisis. En el tronco del encéfalo las neuronas nitrérgicas se acumulan en ciertos núcleos específicos, entre los que se encuentra el núcleo prepositus hypoglossi, implicado en el control de los movimientos oculares. La expresión de NOS en el cerebro no es constante, variando notablemente durante el desarrollo, lo que sugiere alguna participación del NO en la neurogénesis (38).

El conocimiento, en estos últimos años, de las funciones que el NO tiene en diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, nervioso y en procesos inmunológicos e inflamatorios está permitiendo comprender diversos mecanismos funcionales, que pueden facilitar eficaces alternativas terapéuticas. Por la importancia que el NO tiene en el mantenimiento de la homeostasis, algunos investigadores han llegado a afirmar que la mayoría de las enfermedades guardan relación con cambios en la forma en que el organismo metaboliza el NO y el O₂, entre ellas las enfermedades cardíacas y la hipertensión, la apoplejía, el asma, muchos tipos de cáncer, la anemia, la tuberculosis, la artritis, etc.

NEUROTRANSMISORES EN LA REGULACIÓN PENEANA

Los vasos y el tejido eréctil del pene se encuentran inervados por el sistema nervioso autónomo. La estimulación de los nervios sacros parasimpáticos induce la erección a través del incremento de flujo sanguíneo arterial, relajación sinusoidal y aumento de la resistencia venosa. Mientras que la estimulación de los nervios simpáticos lumbares origina la vasoconstricción peneana (10).

Estudios histoquímicos han demostrado la presencia de nervios adrenérgicos y colinérgicos a nivel de las células musculares lisas y del estroma del cuerpo cavernoso (39, 40) y la existencia de otros neurotransmisores no-adrenérgicos no-colinérgicos (NANC) en el cuerpo

cavernoso (41, 42, 43, 44). Estudios histoquímicos han revelado tanto en la unión adventicia media como en las células endoteliales actividad NADPH-d-positivas, que indican la presencia del NO en las arterias de resistencia peneanas (33, 45).

La detumescencia peneana ocurre con la contracción del músculo liso peneano. La contracción de las arterias peneanas hace que el flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos disminuya. La contracción del músculo trabecular motiva que los espacios lacunares se colapsen y causen descompresión de las venas de drenaje de los cuerpos cavernosos. Esto facilita que el pene en erección vuelva al estado de flaccidez (8, 14).

A nivel local, la detumescencia del pene está mediada por terminaciones nerviosas adrenérgicas, cuyo neurotransmisor, noradrenalina, actúa sobre receptores adrenérgicos del subtipo α_1 (46, 47). Este estímulo adrenérgico causa vasoconstricción de las arterias peneanas y contracción del músculo trabecular lo que resulta, respectivamente, en la reducción del flujo arterial y en el colapso de los espacios lacunares (8, 14). La contracción del músculo trabecular causa la descompresión de las vénulas de drenaje de los cuerpos cavernosos, permitiendo el drenaje venoso de los espacios lacunares. Las arterias de resistencia peneanas presentan una inervación adrenérgica funcional, mediada por receptores adrenérgicos α_1 y α_2 con acción contráctil (48) que confirmarían la actividad vasoconstrictora del sistema nervioso simpático.

El péptido endotelina y algunos eicosanoides ($\text{PGF}_{2\alpha}$, tromboxano A_2) son candidatos a participar en el mantenimiento de la flaccidez peneana (49, 50). La endotelina-1, descubierta en 1988, es un potente constrictor sintetizado por el endotelio lacunar y posiblemente, por el músculo trabecular. Su presencia y actividad constrictora en el cuerpo cavernoso humano sugiere la participación de este péptido en el sostenimiento del tono del músculo trabecular. Varias prostaglandinas, incluyendo $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , PGI_2 así como el tromboxano A_2 son sintetizados por el cuerpo cavernoso humano. La PGE_2 es la única prostaglandina endógena que causa relajación de la musculatura lisa trabecular; el resto, o bien causan contracción del músculo trabecular, o no tienen efecto constrictor o relajante (51). Estudios in vitro han demostrado que las prostaglandinas son responsables del tono y la

actividad espontánea de la musculatura lisa trabecular aislada. También se ha observado *in vitro* que prostaglandinas constrictoras, liberadas simultáneamente con el óxido nítrico, atenúan el efecto dilatador de esta sustancia (49).

Diversos estudios asignan a la histamina un papel regulador en la fisiología peneana, en base a la presencia de mastocitos en el tejido eréctil y en la capacidad de esta amina para provocar la erección (9). La histamina en arterias dorsales peneanas humanas produce vasodilatación, mediada por receptores H_2 de localización vascular (52). Sin embargo, en este mismo lecho vascular, pero del caballo, la histamina genera una respuesta de relajación seguida de contracción, siendo esta respuesta bifásica mediada por receptores H_1 (53).

La erección peneana es iniciada por estimulación parasimpática que motiva dilatación arterial, en algunos casos dicha respuesta persiste en presencia de atropina, lo que indica la probable participación de un componente no-adrenérgico no-colinérgico (NANC) en la neurotransmisión inhibitoria de la musculatura lisa de las arterias helicinas (33, 34, 35).

Mediante técnicas fisiofarmacológicas *in vitro* se ha comprobado en las arterias helicinas que el inhibidor de la síntesis de NO, N^G -nitro-L-arginina (L-NOARG), inhibe las relajaciones provocadas eléctricamente, efecto que fue antagonizado en presencia de L-arginina (34). Por lo tanto, el NO es el mediador de las relajaciones neurogénicas de las arterias de resistencia peneanas, a través de la activación de la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de los canales K^+ activados por Ca^{2+} de alta conductancia, provocando una hiperpolarización y relajación de estas arterias (33, 34). Esta acción relajante del NO está inhibida por la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 de localización presináptica (54). Además de ser sintetizado por los nervios de naturaleza nitrérgica, el NO puede ser sintetizado por las células endoteliales de las arterias helicinas de donde es liberado por acción de sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio como la acetilcolina y la bradicinina. Dichas sustancias también estimulan la síntesis y liberación de un factor hiperpolarizante (EDHF), no NO, no prostanoide, que relaja las células musculares por activación de canales de K^+ y de la bomba Na^+-K^+ ATPasa (55).

Se ha demostrado que la síntesis de óxido nítrico está directamente regulada por la concentración de oxígeno a la que está expuesto el cuerpo cavernoso. El oxígeno junto con la L-arginina son necesarios para la síntesis de NO mediada por la enzima sintasa del óxido nítrico (NOS). La presión parcial de oxígeno (PO_2) en la sangre del cuerpo cavernoso durante el estado de flacidez es similar a la PO_2 en sangre venosa (35 mm Hg). Sin embargo, durante la erección debido al aumento de flujo que sigue a la vasodilatación de las arterias peneanas, la sangre del cuerpo cavernoso alcanza una PO_2 de aproximadamente 100 mm Hg. Con las concentraciones bajas de oxígeno que se dan en el cuerpo cavernoso en el pene flácido, la síntesis de óxido nítrico estaría inhibida, evitando por tanto, la relajación del músculo trabecular dependiente de endotelio y por los nervios nitrérgicos (56). Por el contrario, tras la vasodilatación arterial, la concentración de oxígeno en los cuerpos cavernosos se incrementa, con lo que hay suficiente oxígeno para que se sintetice NO. Estos hechos, explicarían el porque diversas alteraciones vasculares, bien por causa de ellas o como resultado de su tratamiento, causen disfunción eréctil, ya que al disminuir en estos procesos el flujo sanguíneo local no entra suficiente sangre en el pene y por lo tanto oxígeno con ella, lo que determinaría la incapacidad de generar vasodilatación peneana y distensión de los cuerpos cavernosos por falta de óxido nítrico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA D.E.

Hay pocas áreas de la urología que hayan experimentado un cambio y una evolución como la D.E. en los últimos 5 a 10 años. Se ha producido un largo recorrido desde los años 60, cuando sólo se disponía de la terapia sexual, hasta el momento actual en el que se dispone de una variada terapéutica farmacológica, que contempla alternativas hormonales, bloqueantes alfa-adrenérgicos, inhibidores de las fosfodiesterasas, dopaminérgicos, etc., que pueden ser administrados al paciente en forma oral, intracavernosa, de parches transdérmicos, etc. La inyección intracavernosa de vasodilatadores ha supuesto el mayor avance diagnóstico y terapéutico en la D.E. Estos fármacos vasodilatadores han demostrado en sus 15 años de experiencia una eficacia superior al 85%.

Esto indica que la mayoría de los casos de D.E. se deben a una incapacidad de relajación del músculo liso.

El tratamiento de la D.E. debe ser sintomático y escalonado, es decir de menos a más agresivo. Esto implica que tras un estudio diagnóstico básico, imprescindible por parte del urólogo, se plantearía como primera opción la administración de un fármaco por vía oral. Si el paciente no responde o presenta efectos secundarios, se administrarían fármacos vasodilatadores por vía intrauretral (menos agresiva y menos eficaz) o por inyección intracavernosa (más agresiva y más eficaz). Si el paciente no responde a estos tratamientos, pueden administrarse asociaciones de diferentes fármacos vasodilatadores.

A continuación se exponen, de forma resumida, las opciones terapéuticas más utilizadas:

Hormonales:

- Testosterona

El papel que ejercen los andrógenos en el mecanismo de la erección es poco conocido, y solamente deben administrarse cuando existe un déficit comprobado de testosterona. Si la D.E. es hormonal, se pueden administrar, por vía intramuscular, 250 mg de enantano de testosterona cada 2 o 3 semanas. Existen preparaciones transdérmicas de testosterona que se aplican diariamente en forma de parches y permiten mantener niveles fisiológicos de testosterona durante todo el periodo de dosificación.

- Prostaglandina E1 (PGE1)

Desde que Ishii y col. en 1986 (57), presentarán los resultados obtenidos con la PGE1 en el tratamiento de la impotencia, su utilización se ha extendido a nivel mundial. La administración intracavernosa de PGE1 sintética, alprostadil, presenta una eficacia aceptable entre un 70 y 73% , a dosis de 20 mcg/ml.

La acción relajante de la PGE1 sobre el músculo liso cavernoso estaría mediada por un receptor específico para la prostaglandina E (receptores EP). Estos receptores están acoplados a una proteína GS, que estimula la adenilato ciclasa con la formación de AMPc. Este enzima,

activa los mecanismos reguladores del Ca^{2+} intracelular y produce una disminución en la concentración de este ión, lo que favorece la relajación del músculo liso cavernoso (51). También, la PGE1 disminuye el tono adrenérgico al inhibir presinápticamente la liberación de noradrenalina y por tanto su acción contráctil. Todo lo cual favorece la rigidez peneana (58).

La vida media en plasma de la PGE1 es de menos de 1 min. debido a la acción de la 15-hidroxi-PG1-deshidrogenasa (59).

La PGE1 es el fármaco de elección inicial en pacientes con D.E. orgánica que inician un programa de erección farmacológica por sus buenos resultados y escasas complicaciones. Cuando no existe respuesta o se presenta dolor tras la aplicación de PGE1 pueden emplearse diferentes asociaciones de fármacos vasoactivos (fentolamina + PGE1, papaverina + fentolamina o papaverina + fentolamina + PGE1) (60).

Diferentes estudios radiológicos, funcionales y vasculares han mostrado que, a través de los canales venosos que comunican el glande, cuerpo esponjoso y cuerpos cavernosos, puede producirse el paso de PGE1 desde mucosa uretral a los cuerpos cavernosos. La PGE1 depositada en forma de microsupositorio en la uretra se absorbe rápidamente (80% en 10 minutos) y desencadena una relajación del músculo liso con inicio de la tumescencia a los 5-7 min. y un efecto máximo a los 20-25 min. con una duración aproximada de una hora. Las dosis que se utilizan de PGE1 por vía intrauretral son de 500 mcg o de 1000 mcg, siendo sus efectos secundarios más frecuentes dolor peneano o uretral y uretrorragia (61).

Bloqueantes α -adrenérgicos:

Los α -bloqueantes actúan modulando el tono α -adrenérgico que está mediado por las catecolaminas liberadas por las neuronas postganglionares simpáticas y las médulas adrenales. La erección es dependiente de la relajación de la musculatura lisa, tanto a nivel del sinusoide como de las arterias peneanas. Los bloqueantes α -adrenérgicos impiden la contracción del músculo liso vascular y sinusoidal favoreciendo la relajación. Además, si se tienen niveles altos de catecolaminas circulantes, como sucede cuando el paciente está nervioso

por mantener la erección, perderá la erección y lo que los α -bloqueantes hacen es impedir que las catecolaminas actúen.

Por otro lado, el bloqueo de los receptores α -adrenérgicos permite que las catecolaminas circulantes o las liberadas por los nervios adrenérgicos sólo tengan disponibles receptores β -adrenérgicos, β_2 en su mayoría, que favorece la relajación del músculo liso del pene.

Todos estos posibles mecanismos de acción hacen de este grupo farmacológico una alternativa terapéutica de notable importancia en el tratamiento de la D.E.

- *Yohimbina*

Es un bloqueante α_2 adrenérgico, poco efectivo en pacientes con D.E. orgánica y por lo tanto no debe recomendarse como tratamiento estándar.

Su acción pudiera ser debida al bloquear los receptores presinápticos α_2 adrenérgicos que inhiben la acción relajante del NO (54).

- *Trazodona*

Bloqueante α_1 adrenérgico, con acciones antidepresivas ya que inhibe la recaptación de serotonina. Por su acción inhibitoria de los receptores α adrenérgicos interfiere en el control simpático de la detumescencia peneana, que prolonga de manera significativa la duración de los episodios de rigidez y tumescencia peneana nocturna. Puede producir sedación, mareos, hipotensión ortostática, náuseas, vómitos y retención urinaria (60).

- *Moxisylyte*

Es un bloqueante α_1 , con propiedades antihistamínicas y de corta duración, para uso intracavernoso. Se utiliza en forma nitrosilada e induce una erección al añadir al efecto α -bloqueante, el efecto relajante del óxido nítrico en el músculo liso (62).

- *Fentolamina*

Bloqueante α adrenérgico inespecífico, que inhibe la contracción del músculo liso del cuerpo cavernoso, bloquea la detumescencia del pene

y prolonga la duración de la erección. Durante muchos años se ha utilizado el clorhidrato de fentolamina, por administración intracavernosa, con éxito mínimo. Normalmente no se ha utilizado de forma aislada, sino en combinación con papaverina y/o PGE1. El efecto potenciador de la fentolamina permite disminuir la dosis de estos fármacos y potencialmente sus efectos secundarios.

El la actualidad existe una forma oral, mesilato de fentolamina, que favorece, además, la relajación del músculo liso a través de la liberación de óxido nítrico. A dosis de 40 mg y 80 mg es efectivo para mejorar la función eréctil en el 73% de los pacientes tratados. El mesilato de fentolamina es bien tolerado y el efecto secundario más observado fue rinitis (7%) (61).

Dopaminérgicos:

- Apomorfina

Es un agonista dopaminérgico que actúa sobre el núcleo paraventricular del cerebro. Se trata de un facilitador de la erección, no sustituye a la excitación, al juego sexual previo y a la estimulación sexual, pero facilita la erección en pacientes con D.E. no orgánica. Se administra por vía sublingual (4 mg), con una acción inmediata, alrededor de 12 min. Favorece la realización del coito en el 70% de los casos. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (11%), mareos (7%), vómitos e hipotensión (60).

Inhibidores de fosfodiesterasas:

Según se ha expuesto en apartados anteriores, para que se genere la erección peneana es necesaria la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos. Este hecho es dependiente de un mecanismo no adrenérgico no-colinérgico mediado por el óxido nítrico (NO). El NO es liberado por el endotelio vascular y de neuronas nitrérgicas por estimulación sexual. Al difundirse el NO a las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos activa la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de canales de K^+ que provocan una hiperpolarización y relajación de las fibras musculares lisas

del pene. El GMPc es hidrolizado por la acción de una fosfodiesterasa tipo 5. La inhibición de este enzima produciría un mayor acúmulo de GMPc ocasionando, de esta manera, una erección más intensa y duradera.

- *Papaverina*

Es un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas, derivado del *papaver somniferum*, la planta del opio (63).

Se han identificado, en el cuerpo cavernoso humano, tres tipos de fosfodiesterasa. La de tipo III es inhibida por GMPc, la de tipo IV es específica para AMPc y la de tipo V es específica para GMPc (64). Por lo tanto la papaverina es capaz de potenciar la acumulación de GMPc y AMPc tras la activación de la guanilato ciclasa y de la adenilato ciclasa, respectivamente.

La papaverina en el músculo liso traqueal inhibe los canales de calcio voltaje-dependientes de tipo L. Es posible que este mecanismo también contribuya a la relajación del músculo liso del pene. In vitro, la papaverina relaja tanto el músculo trabecular como el de las arterias cavernosas y helicinas (65).

Dado que la actividad fundamental de la papaverina es amplificar la señal que favorece la relajación de la fibra muscular lisa, su actividad estaría condicionada a que el estímulo tenga suficiente intensidad. Por lo tanto si hay una deficiencia de los mecanismos que activan la guanilato ciclasa (el NO) o la adenilato ciclasa (el VIP, los receptores β -adrenérgicos, o los receptores EP para la PGE1), la papaverina puede no ser efectiva en inducir la erección.

La papaverina no se metaboliza en el cuerpo cavernoso, sino en el hígado, alcanzando una concentración máxima en plasma a los 30 min tras la administración intracavernosa. En pacientes con D.E. por fracaso veno-oclusivo puede pasar a la circulación general y provocar hipotensión arterial y efectos cardiovasculares adversos. Las complicaciones locales incluyen una alta incidencia de priapismo y fibrosis (66).

- *Sildenafil*

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que es un enzima que hidroliza e inactiva el GMPc. Esta acción motiva un mayor acúmulo de GMPc, ocasionando una erección más intensa y duradera.

Es el primer agente oral para el tratamiento de la D.E., habiéndose convertido en el fármaco de primera elección para el tratamiento de la impotencia. Todos los ensayos clínicos realizados demuestran que el sildenafil es un fármaco eficaz y seguro y con pocos efectos adversos. En una serie de más de 2000 pacientes que recibieron sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) durante un año, el 88% de los pacientes observó una mejoría en las erecciones y los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea (16%), rubor (10%) y dispepsia (7%), con un bajo índice de abandonos por efectos secundarios (2,5%) (67).

La administración de sildenafil sólo está contraindicada en pacientes que toman nitratos o donadores de óxido nítrico (nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, etc) pues se produce descensos de la presión arterial sistólica de hasta 40 mm Hg, o en aquellos pacientes a quienes se les desaconseja la actividad sexual por angor inestable, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio reciente. Otras precauciones que se deben tomar al administrar sildenafil en su asociación con fármacos que puedan interferir en su metabolización hepática a través del citocromo P-450. Estos fármacos son la eritromicina, ketoconazol y algún antivirásico como el saquinavir. Recientemente se ha comprobado que un antivirásico inhibidor de la proteasa, utilizado en el tratamiento del SIDA, el ritonavir, puede aumentar hasta 4 veces la concentración del sildenafil (61).

Se han identificado grupos de pacientes con D.E. que responden mal al tratamiento con sildenafil. Entre estos figuran los hombres que se han sometido a prostatectomía radical, los que tienen impotencia neurogénica y los que tienen impotencia post-prostatectomía, un grupo de pacientes muy heterogéneo. Son pacientes con D.E. vasculogenital-neurogénica que han perdido su capacidad de secretar óxido nítrico lo que impide que puedan responder al sildenafil.

Aunque sildenafil es una medicación eficaz, debe utilizarse en grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados, no conviene utilizar sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave, en pacientes con hipotensión arterial sintomática, en aquellos con historia reciente de ictus o en los que padecen retinitis pigmentaria (61).

Para terminar, no hay duda que en los próximos años aparecerán nuevas alternativas farmacológicas, especialmente de aplicación oral y transdérmica. Es posible que en el futuro se pueda ofrecer a cada paciente,

de manera individualizada, el fármaco o asociación de fármacos que permita la mayor eficacia para el tratamiento de su D.E. Así, los diabéticos recibirán un fármaco, los pacientes con impotencia neurogénica recibirán otro, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) FELDMANN, H.A.; GOLDSTEIN, I.; HATZICHRISTOU, D.G.; KRANE, R.J.; MCKINLAY, J.B. (1994) *J. Urol.* 151: 54-61.
- (2) AZADZOI, K.; GOLDSTEIN, I. (1987) *Surg. Forum* 38: 647-648.
- (3) JUNEMAN, K.P.; LUE, T.; LUO, J. (1987) *J. Urol.* 138:438-441.
- (4) ROSEN, M.P.; GREENFIELD, A.J.; WALKER, T.G.; GRANT, P.; DUBROW, J.; BETTMANN, M.A.; FRIED, L.E.; GOLDSTEIN, I. (1991) *J. Urol.* 146: 848-852.
- (5) WEIN, J. A.; VAN ARSDALEN, K. (1988) *Urol. Clin. N. Am.* 15: 23-25.
- (6) SLANG, M. (1983) *J.A.M.A.* 249: 1736-1740.
- (7) MORLEY, J.E. (1986) *Am. J. Med.* 80: 897-899.
- (8) KRANE, R.J.; GOLDSTEIN, I.; SAENZ DE TEJADA, I. (1989) *N. Engl. J. Med.* 321: 1648-1659.
- (9) ANDERSON, K.E.; WAGNER, G. (1995) *Physiol. Rev.* 75: 191-236.
- (10) LUE, T.; TANAGHO, E.A. (1987) *J. Urol.* 137:829-836.
- (11) ANDERSSON, K.E. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45: 253-308.
- (12) DE GROAT, W.C.; STEERS, W.D. (1988) Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. En: Contemporary management of impotence and fertility. Tanagho E.A.; Lue, T.F.; MacClute, R.D. (Eds). Baltimore, pp. 3-27.
- (13) DE GROAT, W.C.; BOOTH, A.M. (1993) Neural control of penile erection. En: Nervous control of the urogenital system. Maggi C.A. (Ed.) Harwood Academic publishers, Chur, Suiza, pp. 467-524.
- (14) LUE, T.F.; TANAGHO, E.A. (1988) Functional anatomy and mechanism of penile erection. En Tanagho, E.A.; Lue, T.F.; McClure, R.D. eds. Contemporary Management of Impotence and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 39-50.
- (15) PRIETO OCEJO, D.; RUIZ RUBIO, J.L.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *Rev. Exp. Anim.* 9: 11-21.
- (16) FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V. (1980) *Nature* 288:373-376.
- (17) FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V.; CHERRY, P.D. (1981) Role of endothelium in the vasodilator response to acetylcholine. En: Vasodilatation, Vanhoutte, P.; Leusen, I. (Eds.) Raven Press, New York, pp. 49-66.
- (18) FURCHGOTT, R.F. (1983) *Circ. Res.* 53: 557-573.
- (19) FURCHGOTT, R.F. (1984) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24: 175-197.
- (20) FURCHGOTT, R.F.; VANHOUTTE, P.M. (1989) *FASEB J.* 3: 2007-2018.
- (21) KUO, L.; DAVIS, M.J.; CHILIAN, W.M. (1992) *News Physiol. Sci.* 7: 5-9.

- (22) IGNARRO, L.J.; BURKE, T.M.; WOOD, K.S.; WOLIN, M.S.; DADOWITZ, P.J. (1984) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228: 682-690.
- (23) IGNARRO, L.J.; WOOD, K.S.; BYRNS, R.E. (1986) *Circulation* 74: 11-287.
- (24) FURCHGOTT, R.F. (1988) Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. En: *Vasodilatation: vascular smooth muscle, peptides and endothelium*. Vanhoutte, P. (Ed.) Raven Press, New York, pp. 401-414.
- (25) PALMER, R.M.J.; FERRIGE, A.G.; MONCADA, S. (1987) *Nature* 327: 524-526.
- (26) IGNARRO, L.J.; BUGA, G.M.; WOOD, K.S.; BYRNS; CHADHURI, G. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84: 9265-9269.
- (27) PALMER, R.M.J.; ASHTON, D.S.; MONCADA, S. (1988) *Nature* 333: 664-666.
- (28) MAYER, B.; SCHMIDT, K.; HUMBERT, R.; BOHME, E. (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun* 164: 678-685.
- (29) MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. (1991) *Pharmacol. Rev.* 43: 109-142.
- (30) SEIDEL, B.; STANARIUS, A.; WOLF, G. (1997) *Neurosci. Lett.* 239: 109-112.
- (31) DAWSON, T.M.; GONZÁLEZ-ZULUETA, M.; KUSEL, J.; DAWSON, V.L. (1998) *Neuroscientist*. 4: 96-112.
- (32) VICENT, S.R.; KIMURA, H. (1992) *Neuroscience* 46: 775-784.
- (33) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; SAENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1995) *Br. J. Pharmacol.* 116: 2582-2590.
- (34) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; DELGADO, J.A.; HERNÁNDEZ, M.; RESEL, L.; SAENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *Clin. Sci.* 92: 269-275.
- (35) RECIO, P.; LÓPEZ, P.G.; HERNÁNDEZ, M.; PRIETO, D.; CONTRERAS, J.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *Eur. J. Pharmacol.* 351: 85-94.
- (36) GARCÍA PASCUAL, A.; COSTA, G.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; ANDERSSON, K.E. (1991) *Acta Physiol. Scand.* 141: 531-539.
- (37) HERNÁNDEZ, M.; PRIETO, D.; ORENSANZ, L.M.; BARAHONA, M.V.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; SIMONSEN, U. (1995) *Neurosci. Lett.* 186: 33-36.
- (38) ESTRADA, C. (1998) Óxido nítrico: una nueva forma de comunicación neuronal. En: *Manual de neurociencia*, Delgado, J.M.; Ferrús, A.; Mora, F.; Rubia, F.J. (Eds.) Editorial Síntesis, pp. 265-266.
- (39) BENSON, G.S.; MCCONNELL, J.; LIPSCHULTZ, L.J.; CORRIERE, J.N.; WOOD, J.G. (1980) *J. Clin. Invest.* 65: 506-513.
- (40) SHIRAI, M.; SASAKI, K.; RIKIMARU, A. (1972) *Tohoku J. Exp. Med.* 107: 403-404.
- (41) ADRIAN, T.E.; GU, J.; ALLEN, J.M.; TATEMOTO, K.; POLAK, J.M.; BLOOM, S.R. (1984) *Life Sci.* 35: 2643-2648.
- (42) BURNETT, A.L.; LOWESTEIN, C.J.; BREDT, D.S.; CHANG, T.S.K.; SNYDER, S.H. (1992) *Science Wash. DC.* 257: 401-403.
- (43) KIM, N.; AZADZOI, K.M.; GOLDSTEIN, I.; SAENZ DE TEJADA, I. (1991) *J. Clin. Invest.* 88: 112-118.

- (44) VIZZARD, M.A.; ERDMAN, S.L.; FORSTERMANN, U.; GROAT, W.C. (1994) *Brain Res.* 646: 279-291.
- (45) SIMONSEN, U.; RECIO, P.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; LÓPEZ, P.G.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *Arch. Reprod. Anim.* 3: 20-25.
- (46) SÁENZ DE TEJADA, I.; KIM, N.; LAGAN, I.; KRANE, R.J.; GOLDSTEIN, I. (1989) *J. Urol.* 142: 1117-1120.
- (47) RECIO, P.; LÓPEZ, P.G.; FERNÁNDEZ, J.L.F.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *J. Auton. Pharmacol.* 17: 191-198.
- (48) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; SÁENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *J. Vasc. Res.* 34: 90-102.
- (49) AZADZOL, K.M.; KIM, N.; BROWN, M.L.; GOLDSTEIN, I.; COHEN, R.A.; SÁENZ DE TEJADA, I. (1992) *J. Urol.* 147: 220-225.
- (50) SÁENZ DE TEJADA, I.; CARSON, M.P.; DE LAS MORERAS, A.; GOLDSTEIN, I.; TRASH, A.M. (1991) *Am. J. Physiol.* 260: H1078-H1085.
- (51) HEDLUND, J.; ANDERSSON, K.E. (1985) *J. Urol.* 134: 1245-1248.
- (52) MARTÍNEZ, A.C.; PRIETO, D.; RAPOSO, R.; DELGADO, J.A.; RESEL, L.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; BENEDITO, S. (2000) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27:500-507.
- (53) MARTÍNEZ, A.C.; RIVERA, L.; RAPOSO, R.; GARCÍA SACRISTÁN, A.; BENEDITO, S. (2000) *Life Sci.* 67:1355-1368.
- (54) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; SÁENZ DE TEJADA, I.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *J. Urol.* 157: 2356-2360.
- (55) PRIETO, D.; SIMONSEN, U.; HERNÁNDEZ, M.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1998) *Br. J. Pharmacol.* 123: 1609-1620.
- (56) SIMONSEN, U.; PRIETO, D.; HERNÁNDEZ, M.; DELGADO, J.A.; RESEL, L.; GARCÍA SACRISTÁN, A. (1997) *Urol. Integr. Invest.* 2: 245-250.
- (57) ISHII, N.; WATANABE, H.; IRISAWA, C.; KIRUCHI, Y. (1986) Therapeutic trial with prostaglandin E1 for organic impotence. En: Proceeding of the Fifth Conference on vasculogenic impotence and corpus cavernosum revascularization. Second World meeting on impotence. International Society for Impotence Research: 11.2. Prague.
- (58) MOLDERINGS, G.J.; GOTHERT, M.; VAN AHLEN, H.; PORST, H. (1992) *Int. J. Impotence Res.* 4: 19-22.
- (59) PORST, H. (1996) *J. Urol.* 155: 802-806.
- (60) RODRÍGUEZ VELA, L. (1998) *Actas Urol. Esp.* 22: 273-278.
- (61) RODRÍGUEZ VELA, L.; CHANTADA ABAL, V.; FITER, GÓMEZ, L.; MARTÍN MORALES, A. (2000) *Actas Urol. Esp.* 24: 76-78.
- (62) RODRÍGUEZ VELA, L.; MONCADA IRIBARREN, I.; GONZALVO IBARRA, A.; SÁENZ DE TEJADA, I. (1998) *Actas Urol. Esp.* 22:291-319.
- (63) POCH, G.; KUKOVETZ, W.R. (1971) *Life Sci.* 10: 133-138.
- (64) TAHER, A.; MEYER, M.; SCHULTZ-KNAPPE, P.; FORSSMAN, W.; STIEF, C.G.; JONAS, U. (1993) *J. Urol.* 149: 285A.

- (65) IGUCHI, M.; NAKAJIMA, T.; HISADA, T.; SUGIMOTO, T.; KURACHI, Y. (1992) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263: 194-198.
- (66) HAKENBERG, O.; WETTERAUER, U.; KOPPERMANN, U.; LUHMANN, R. (1990) *Int. J. Impotence Res.* 2: 247-250.
- (67) LANGTRY, H.D.; MARKHAM, A. (1999) *Drugs* 57: 967-989.