



ALFABLOQUEANTES Y PRIAPISMO: REPORTE DE CUATRO CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**ALPHA-BLOCKERS AND PRIAPISM: REPORT OF FOUR CASES AND LITERATURE REVIEW**

Artículo de revisión

Revision article

Dres. Gueglio, G.*; Villamil, W.*; Crespo, J*.; Giúdice, C*.; Daels, F*.; Tejerizo, J.*; Valzacchi, G. R.*; Damiá, O.*; Jordan, G.**

RESUMEN: *Objetivo:* Describir la aparición de priapismo en pacientes tratados con terazosina por presentar síntomas de obstrucción urinaria baja. Revisión de la literatura.*Materiales y Métodos:* Se describen cuatro pacientes de 44, 45, 49 y 50 años de edad quienes se presentaron con priapismo luego de las primeras dosis de un alfabloqueante por vía oral. En los cuatro casos se descartaron otras causas de priapismo.*Resultados:* El priapismo fue tratado de diferentes formas dependiendo del tiempo y del éxito del manejo inicial. Los cuatro casos resolvieron la complicación, tres de ellos sin secuelas y el restante con una leve disminución de su capacidad eréctil.*Clínicamente,* estos casos se presentaron como priapismos de bajo flujo: sin embargo, el primero de ellos posiblemente se convirtió en un priapismo de alto flujo. El mecanismo de esta conversión no es claro.*Conclusión:* Los casos presentados sugieren que las drogas relacionadas directamente con el bloqueo alfa-adrenergico podrían asociarse con la aparición de priapismo. De todos modos los mismos no son suficientes para establecer fehacientemente una relación causal.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, Nº 2, Pág. 110, 2002)

Palabras clave: Priapismo; Terazosina; Alfabloqueantes.

SUMMARY: *Objective:* We describe priapism further to the administration of oral terazosin in the treatment of BPH, and review the literature.*Materials and Methods:* We describe 4 patients of 44, 45, 49 and 50 years of age who presented with priapism after the first doses of an oral alpha-blocker. In all four cases other causes of priapism were eliminated.*Priapism was managed in a number of ways dependent on the length of time as well as the success of initial maneuvers.**Conclusions:* These case reports suggest that drugs involved directly in alpha₁ adrenergic blockade might be associated with the development of priapism. The mechanism is that of low flow priapism. Anyway, these few cases are not enough to assert a causal relationship.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, Nº 2, Pág. 110, 2002)

Key words: Priapism; Terazosin; Alpha-blockers.

* Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. (HIBA).

** Eastern Virginia Medical, Norfolk, VA, U.S.A. (EVMS).

INTRODUCCIÓN

Se presentan cuatro casos de priapismo en pacientes que se hallaban en tratamiento con terazosina oral para el manejo de sus trastornos urinarios bajos. No hemos encontrado muchos casos de similares características revisando la literatura mundial⁽¹⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Caso 1: Paciente de 44 años, sexo masculino, que había comenzado tres días antes con terazosina (2 mg/día) debido a síntomas prostáticos. Concurrió a otro Centro médico con una erección prolongada (12 horas en el momento de la presentación) luego de haber mantenido, la noche anterior, una actividad sexual normal sin ningún evento traumático. Se le realizaron punciones de los cuerpos cavernosos, y se le inyectaron agentes alfa-adrenérgicos intracavernosos⁽²⁻³⁾ sin resultado. Luego de esto se decidió realizar un shunt cavernoso-esponjoso (procedimiento de *Quackles*)⁽⁴⁾. Debido a que la erección persistió se le realizó un shunt safeno-cavernoso (operación de *Grayhack*)⁽⁵⁾, sin obtener el resultado esperado. Fue derivado al HIBA donde se efectuaron estudios de laboratorio que descartaron enfermedades hematológicas. Luego, nuevamente se lo punzó drenando sangre oscura y se intentó el tratamiento con agentes simpático-miméticos intracavernosos sin éxito, por lo que se procedió al drenaje quirúrgico y a la colocación de 2 catéteres K-32 multifenestrados que perforando la túnica albugínea en la base, recorren toda la porción péndula de cada uno de los cuerpos y emergen a través de un pequeño ojal albugíneo en el extremo distal, vecino al glande. A través de ellos se observó la salida de sangre roja y se dejó un goteo/lavado con solución fisiológica y agentes alfa-adrenérgicos (100 cc. de solución fisiológica + 20 mg de clorhidrato de etilefrina) con control estricto de la tensión arterial, logrando la detumescencia peneana. El paciente fue externado a las 36 horas con su pene totalmente detumescido. En los controles ambulatorios refiere disminución de la calidad de erección.

Caso 2: Hombre afroamericano de 45 años de edad que concurrió al *Eastern Virginia Medical School* (E.V.M.S) con una erección prolongada de 28 horas de evolución. El paciente se había despertado el día anterior con una erección que nunca cedió. El estudio de células falciformes fue negativo y los otros exámenes no descubrieron ninguna causa que justificara su erección involuntaria. Sin embargo, se encontró el dato de que el paciente había comenzado con terazosina (se desconoce la dosis), aproximadamente 3 semanas antes, por trastornos urinarios bajos. El paciente no respondió al tratamiento con agonistas alfa-orales⁽⁶⁾ ni a los agentes

intracavernosos. Debió ser llevado al quirófano para la realización de un shunt cavernoso-glande con el cual se resolvió el caso, no dejando secuela a nivel eréctil.

Caso 3: Varón de 50 años que consultó en E.V.M.S. con una erección prolongada espontánea de 8 horas de evolución. El examen de laboratorio fue normal y se descartaron causas de priapismo. Este paciente había comenzado a tomar terazosina 5 mg/día por indicación de un familiar médico, aproximadamente 1 semana antes. El paciente respondió al tratamiento con agonistas alfa intracavernosos previa punción evacuadora de sangre muy oscura. Su capacidad eréctil no se alteró por este episodio.

Caso 4: Hombre caucásico de 49 años que consultó por un priapismo de 36 horas de evolución que había comenzado varias horas después de mantener una relación sexual normal. Estudios de laboratorio descartaron enfermedades hematológicas. Menos de un mes atrás, había comenzado a tomar 2 mg diarios de terazosina debido a desórdenes urinarios menores. En la Sala de emergencias fue sometido a una punción de los cuerpos cavernosos drenando sangre oscura. Luego fue inyectado con alfa-adrenérgicos intracavernosos, pero la erección persistió. Se le realizó una derivación cavernoso-esponjosa por punción (técnica de *Winter*)⁽⁷⁾ sin éxito, por lo que se le realizó un procedimiento de *Al Ghorab* (tal como fue descrito por *Ércole y col.*)⁽⁸⁾ el cual funcionó sólo parcialmente. Dos días después, como la erección no había cedido completamente, se le realizó un nuevo shunt cavernoso-esponjoso (operación de *Quackles*)⁽⁴⁾. El paciente fue externado al día siguiente con un pene tumescente. Luego de 3 meses refiere erección normal.

DISCUSIÓN

El término priapismo se origina en la mitología griega. *Priapo*, hijo de *Afrodita*, era considerado el Dios de la Fertilidad y el término priapismo era considerado sinónimo de erotismo. Sin embargo, el primer reporte médico sobre esta patología data de 1841. Es definido como una erección persistente (4-6 horas), no relacionada con deseo sexual, usualmente dolorosa⁽⁹⁻¹⁰⁾. No desaparece luego de la eyaculación ni del orgasmo. A partir de los '80, luego de la introducción de las drogas vasoactivas intracavernosas (papaverina, fentolamina y PGE1), la causa más frecuente de priapismo es por la utilización de dichos agentes farmacológicos en el diagnóstico y/o tratamiento de la disfunción eréctil⁽¹⁰⁾. Puede relacionarse también con procesos tromboembólicos como anemia de células falciformes, mieloma múltiple, leucemia, trombocitopenia, eritrocitosis y embolia grasa⁽¹²⁻¹³⁾. El uso de ciertas drogas anestésicas (droperidol, anestesia peridural) es causa

de erecciones involuntarias, pero generalmente estos casos suelen ser de corta duración, fácilmente reversibles y sin consecuencias. La alimentación parenteral con soluciones grasas al 20% o más⁽¹⁴⁾, terapia anticoagulante, y trauma perineal y/o peneano pueden estar asociados como causas probables⁽¹⁵⁾.

El priapismo puede aparecer también como consecuencia de la administración oral de otros fármacos: 1) ciertos antipsicóticos⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ dentro del grupo de las fenotiazinas (particularmente la clorpromazina), 2) antihipertensivos como la hidralazina (relacionada directamente con la relajación del músculo liso arterial), 3) guanetidina y prazosin⁽¹⁸⁾. Todos estos fármacos parecen actuar a través del bloqueo alfa-adrenérgico, independientemente de la dosis. Se lo relaciona también con el uso de cocaína, en inyecciones sistémicas e intracavernosas⁽¹⁹⁾. La infiltración del pene por tumores sólidos de vejiga, pene o carcinoma prostático también ha sido reportada como causa de priapismo.

Este, generalmente se divide en dos grupos⁽⁴⁾. 1) priapismo de bajo flujo (isquémico), cuya característica principal es una erección dolorosa, a veces hipotérmica y en donde los gases en sangre intracavernosa muestran patrones de sangre venosa (sangre oscura) constituyendo una urgencia urológica; 2) de alto flujo (no isquémico), generalmente causado por trauma perineal, el cual produce una laceración arterial y consecuentemente una fístula entre el sinusoides y la arteria cavernosa. La erección, en estos casos, tiene un aspecto que remeda perfectamente una erección fisiológica, no es dolorosa, y los gases en sangre intracavernosa presentan altos valores de oxígeno (sangre roja). No constituye una emergencia urológica.

En el primer grupo, el priapismo está relacionado con un drenaje venoso comprometido no acompañándose de alto flujo, y el tratamiento debe dirigirse a aumentar el drenaje de los cuerpos cavernosos. Esto se puede lograr por uno o más de los siguientes métodos: a) aspiración corpórea de la sangre atrapada, b) el uso de drogas alfa-adrenérgicas y c) el uso de shunts para derivar la sangre⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. El priapismo de alto flujo está asociado con el flujo incontrolado dentro de los sinusoides cavernosos y la terapéutica debe dirigirse a interrumpir el flujo arterial de la fístula. Se requiere comúnmente de la embolización de la/s arteria/s lesionada/s o, más raramente el clipado quirúrgico.⁽²⁰⁾ Si bien el priapismo de bajo flujo y el de alto flujo son diferentes tanto en su presentación clínica como en su fisiopatología, en algunos casos un priapismo de bajo flujo puede cambiar a uno de alto flujo luego de los primeros pasos terapéuticos⁽²¹⁾. No está absolutamente claro que es lo que ocurre en estos casos. Se supone que la punción intracavernosa puede dañar las arterias cavernosas, produciendo una fístula cavernoso-sinusoidal las cuales puentean la acción regulatoria de las arterias helicinas⁽²²⁾.

El prazosin fue el primer bloqueante alfa-adrenérgico

aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial y apareció en el mercado a mediados de los '70. En los años siguientes otros alfa-bloqueantes aparecieron como doxazosina y terazosina. Todos presentan sitios de acción similares, antagonismo competitivo de los receptores alfa₁ postsinápticos en tejidos donde se encuentran elevadas concentraciones de estos receptores, tales como arterias, venas, cuello vesical y próstata.

La terazosina es un derivado quinazolínico relacionado con el prazosin, el cual tiene una elevada afinidad selectiva por los receptores alfa₁-adrenérgicos (300-400 veces más afinidad que sobre los receptores alfa₂). Su solubilidad en agua es mayor que la del prazosin, lo cual hace que su biodisponibilidad sea mayor y de más fácil titulación. Es utilizada en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y la hipertensión arterial⁽²³⁾. La próstata tiene una alta concentración de receptores alfa-adrenérgicos, y su bloqueo resulta en una relajación del tono muscular liso vesical y prostático, produciendo, consecuentemente, una mejoría clínica de los síntomas bajos. Los efectos adversos que más comúnmente son encontrados con el uso de estas drogas son hipotensión arterial, mareos y disfunción eyaculatoria (eyaculación retrógrada). La hipotensión ortostática con sensación de mareo y, menos frecuentemente, el síncope, aparecen la mayoría de las veces luego de las primeras dosis⁽²⁴⁾. Estos efectos adversos son minimizados por el uso de dosis pequeñas al principio, preferentemente antes de acostarse por la noche. Raramente ocurren palpitaciones, incontinencia urinaria y priapismo. En esta última eventualidad, el mecanismo de formación sería el del priapismo de bajo flujo. Este se produciría debido al bloqueo de los receptores alfa postsinápticos, que impediría la puesta en juego del mecanismo habitual de la detumescencia (norepinefrina)⁽¹⁾ de tal forma que, lo que se inicia como una erección normal, pasa luego a ser un priapismo de alto flujo para finalizar como uno isquémico, ante la incapacidad de detención de los mecanismos corpóreo-occlusivos.

El primer caso presentado posiblemente se convirtió en uno de alto flujo, desconociéndose el mecanismo de esta conversión.

El tratamiento del priapismo en años recientes ha sido mejor definido. La terapia inicial casi siempre consiste en punción intracavernosa con drenaje/lavado intracorpóreo e inyección de agonistas alfa, habitualmente 1 ml (10 mg) de clorhidrato de etilefrina diluido en 9 cc. de solución fisiológica, en uno o más bolos de 3 cc. de acuerdo con la respuesta. Cuando esto fracasa, usualmente como alternativas son utilizados los shunts por punción o quirúrgicos. En algunos casos, cuando han fracasado todas las medidas anteriores, puede ser utilizada la técnica del drenaje abierto, tal como se realizó en el Caso 1.

CONCLUSIÓN

Estos casos reportados parecerían sugerir que fármacos relacionadas directamente con el bloqueo alfa₁ adrenérgico podrían, en determinados pacientes, estar asociadas con la aparición de priapismo. Los casos descriptos no son suficientes para establecer una relación causal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urrutia, M.; Alvarez F.; Sánchez A.: Doxazosin and priapism. *J. Urol.*, 163: 238, 2000.
2. Padma-Nathan, H.; Goldstein, I.; Krane, R. J.: Treatment of prolonged priapistic erections following intracavernosal papaverine therapy. *Sem. Urol.*, 4: 236-238, 1986.
3. Dittrich, A.; Albrecht, K.; Bar-Moshe, O.; Vandendris, M.: Treatment of pharmacological induced priapism with phenylephrine. *J. Urol.*, 146: 323-324, 1991.
4. Quackles, R.: Cure of a patient suffering from priapism by cavernosoposigial anastomosis. *Acta Urológica Bélgica*, 12: 5-13, 1964.
5. Grayhack, J. T.; McCullough, W.; O'Connor, V. J. Jr.; Trippel, O.: Venous by-pass to control priapism. *Invest. Urol.*, 1: 509-511, 1964.
6. Kaisary, A. V.; Smith, P. J.: Prazosin, priapism and management. *Brit. J. Urol.*, 58: 227, 1986.
7. Winter, C. C.: Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J. Urol.*, 119: 227-228, 1978.
8. Ercole, C. J. J.; Pontes, J. E.; Pierce, J. M.: Changing surgical concepts in the treatment of priapism. *J. Urol.*, 125: 210-211, 1981.
9. Sáenz de Tejada, I. y col.: Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *J. Urol.*, 145: 60-64, 1991.
10. Lue, T.: Physiology of erection and pathophysiology of impotence, Walsh, P.; Retik, A.; Stamey, T.; Vaughan, E.: *Campbell's Urology*, Sixth edition., W. B. Saunders Company, Philadelphia, Vol. 1, 709-728, 1992.
11. Halstead, D. S.; Weigel, J. W.; Noble, M. J.; Mesbut, W. K.: Papaverine induced priapism: 2 case report. *J. Urol.*, 136: 109, 1986.
12. Fowler, J. E.; Koshy, M.; Strub, M.; Chinn, S. K.: Priapism associated with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J. Urol.*, 145: 65-68, 1991.
13. Hamre, M. R. y col.: Priapism as a complication of sickle cell disease. *J. Urol.*, 145: 1-5, 1991.
14. Ekstrom, B.; Olsson, A. M.: Priapism in patients treated with total parenteral nutrition. *Brit. J. Urol.*, 59: 170-171, 1987.
15. Witt, M. A. y col.: Traumatic laceration of intra corporeal arteries: pathophysiology of non-ischemic, high-flow priapism. *J. Urol.*, 143: 129-132, 1990.
16. Kogecorgos, J.; de Alwis, C.: Priapism and psychotropic medication. *Brit. J. Psychiat.*, 149: 241-243, 1986.
17. Mitchell, J. E.; Popkin, M. K.: Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Amer. J. Psychiat.*, 139: 633-634, 1982.
18. Carruthers, S.: Adverse effects of alpha₁-adrenergic blocking drugs. *Drug saf.*, 11: 12-16, 1994.

19. Altman, A. L.; Seftel, A. D.; Brown, S. L.; Hampel, N.; Cocaine associated priapism. *J. Urol.*, 161: 1817-1818, 1999.
20. Bastuba, M., y col.: Arterial priapism: diagnosis, treatment and long term follow-up. *J. Urol.*, 151: 1231-1237, 1994.
21. Seftel, A. D., y col.: High flow priapism complicating veno-occlusive priapism: Pathophysiology of recurrent idiopathic priapism. *J. Urol.*, 159: 1300-1301, 1998.
22. Ricciardi, R. y col.: Delayed high-flow priapism: pathophysiology and management. *J. Urol.*, 149: 119-121, 1993.
23. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutic. Chapter 10: Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. 9th. edition. The Mc Graw-Hill Companies, 229, 1996.
24. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Chapter 33: Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. 9th. edition. The Mc Graw-Hill Companies, 793, 1996.

COMENTARIO EDITORIAL

Los autores señalan la posible relación entre el empleo de los alfa-bloqueantes, en el tratamiento de la patología urinaria obstructiva baja, con la aparición de priapismo, en 4 casos de pacientes tratados con terazosina quienes presentaron priapismo luego de las primeras dosis, sin otra causa evidente.

Uno de los aspectos que es importante destacar es el aporte a la bibliografía de un evento adverso excepcional con el uso de estos fármacos sobre el cual es fundamental dilucidar entre la causalidad o casualidad de los mismos.

Existe un alto porcentaje (más del 90%) de utilización de los alfa-bloqueantes para el tratamiento médico de la patología urinaria obstructiva baja y una casi nula mención de su asociación con la aparición de priapismo en la bibliografía, y en general referido al uso de prazosin. Este último es un alfabloqueante con menos selectividad sobre los receptores alfa₁ en relación con la terazosina y otros alfabloqueantes y fue utilizado especialmente en el tratamiento de la hipertensión con dosis diferentes a las utilizadas en la hiperplasia prostática benigna de próstata (HPB).

Urrutia y colaboradores, citado en la bibliografía de este trabajo informan un caso de priapismo en un paciente tratado con doxazosina, que ocurrió luego de la duplicación de la dosis de 4 mg. Sin embargo, los mismos autores no pudieron establecer su causalidad y concluyen que teniendo en cuenta el amplio uso de estos fármacos para el tratamiento de la HPB y la alta prevalencia de esta patología, el priapismo por alfa bloqueantes debería ser mas frecuente.

Sin embargo y como hipótesis, la relación causal entre la administración de los alfa-bloqueantes orales y la aparición de priapismo podría ser válida, ya que tanto en la próstata como en el cuerpo cavernoso existe una predominancia de receptores alfa₁⁽¹⁾ cuya activación promueve la contracción de las células muscula-

res lisas (continencia y flaccidez respectivamente) y su bloqueo la relajación muscular (micción y erección).

Con respecto a la relación casual o fortuita de los casos presentados por los autores, la misma estaría fundamentada en el alto porcentaje de priapismo sin etiología (30 al 40%)⁽²⁾, la escasa o nula denuncia de priapismo en los numerosos ensayos clínicos con los diferentes alfa-bloqueantes⁽³⁻⁴⁾, y la falta de elementos objetivos para establecer fehacientemente esta relación.

Como observación los autores refieren que el tipo de priapismo fue de bajo flujo en todos los casos, como es esperable en relación con el probable mecanismo de producción ocasionado por los alfa-bloqueantes y manifiestan que uno de ellos pudo convertirse en un priapismo de alto flujo, aunque no se desprende de la lectura del caso, ya que no se menciona la clínica del priapismo, y tampoco fue realizada ninguna evaluación adicional como ecodoppler u oximetría cavernosa que podrían avalar este diagnóstico.

Finalmente felicito a los autores por la observación de un hecho infrecuente como es la aparición de priapismo asociado con el uso de alfa-bloqueantes para el

tratamiento de la patología urinaria obstructiva baja y coincido con ellos en que la causalidad de tal relación deberá ser demostrada.

Dr. Amado J. Bechara
Hospital Carlos G. Durán

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson, K.: Alpha₁ adrenergic receptor blockade in the male lower urinary tract and other body systems. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 13: 29, 1994.
2. Peterson, A. y col.: Improving prospects for patients with priapism. *Contemporary Urology*, febrero 2002, pág. 30.
3. Mc Kiernan, J. y col.: Side effects of terazosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *South Med. J.* 90(5): 509, 1997.
4. Djavan y col.: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur. Urol.*, 36: 1, 1999.